

# MANAGEMENT AND OUTCOMES OF HOSPITALISED CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA COMPLICATED BY PLEURAL EFFUSION

N.A.Aminova<sup>1</sup> 

1. Samarkand State Medical University, Samarkand, Uzbekistan.

## Abstract.

The aim of this study was to investigate the hospitalisation of children with community-acquired pneumonia complicated by pleural effusion. Children without significant comorbidities, aged less than 18 years, admitted between 1 February 2022 and 25 February 2025 to the pulmonology and surgery departments of the SRChMMC with any pneumonia discharge code, who had an ultrasound findings of effusion/empyema, were studied. During the study period, 87 children without serious comorbidities were hospitalised for confirmed EP. The mean length of hospital stay was 9 days (Q1-Q3 6-11 days), 27 (31 %) were hospitalised in ORIT. Most (61, 70%) underwent procedural drainage. Length of hospital stay was not related to the amount of effusion but was associated with the time of drainage (0.60 days longer stay per day of delayed drainage, 95% CI 0.19-1.0 days). Microbiological diagnosis was more frequently made by PCR analysis of pleural fluid (43/59, 73%) than by blood culture (9, 10%); the main aetiological pathogens were *S. pneumoniae* (33, 38%), *S. pyogenes* (14, 87%) and *S. aureus* (7, 8%). Discharge on a narrow-spectrum antibiotic (e.g., amoxicillin) was much more common when a pathogen with complicated pleural effusion was identified than when it was not (68% vs. 24%,  $p < 0.001$ ). Thus, children with OPV were usually hospitalised for prolonged periods. Surgical procedural drainage was associated with a shorter hospital stay. Examination of pleural fluid often facilitated microbiological diagnosis, which itself was associated with more adequate antibiotic therapy.

**Key words:** pneumonia, pleural effusion, epidemiology, microbiology.

**Введение.** Внебольничная пневмония (ВП) остается одной из наиболее частых причин госпитализации детей даже в развитых странах мира [1], несмотря на то, что недавние проспективные рандомизированные исследования показали, что госпитализация происходит редко (0-6%) при ВП в амбулаторных условиях с применением пероральных антимикробных препаратов [2-4]. Еще меньшая часть детей с ВП в дальнейшем осложняется плевральным выпотом или эмпиемой, хотя практикующие врачи регулярно сталкиваются с такими случаями. До введения пневмококковой вакцины в одном ретроспективном когортном исследовании, проведенном в 8 канадских детских больницах в течение 3 лет, был выявлен 251 ребенок с выпотом/эмпиемой [5]. После введения пневмококковой вакцины было отмечено снижение заболеваемости пневмококковой инфекцией [6]; однако некоторые наблюдали увеличение числа детей с ВП, осложненным выпотом/эмпиемой в этот период времени [7-9], что могло быть спровоцировано пандемией гриппа H1N1 [10]. Позже была введена 13-валентная пневмококковая вакцина (PCV13), после чего в некоторых странах [11,12], но не в других [13], произошло снижение заболеваемости детской ВП.

Микробиологическая этиология ВП детского возраста изучалась ранее; в странах с высоким уровнем дохода наиболее частым возбудителем был признан *Streptococcus pneumoniae* [13-15], хотя это не является универсальным выводом [16]. Другими распространенными причинами детской пневмонии являются *Streptococcus pyogenes* (стрептококк группы А), *Staphylococcus aureus* и другие стрептококки [14,17-19]. Микробиологическая диагностика важна, так как она способствует назначению оптимальной антибиотикотерапии; пенициллин

(или амоксициллин/ампициллин) является наиболее подходящим препаратом для лечения большинства этих патогенных микроорганизмов, за исключением большинства серогрупп *S. aureus*. Хотя традиционные бактериальные культуры крови и/или плевральной жидкости редко бывают положительными, идентификация возбудителя инфекции может быть значительно облегчена с помощью ПЦР диагностики плевральной жидкости [14, 19].

Лечение детей с эмпиемой на фоне пневмонии всегда включает в себя антибиотикотерапию, но необходимость дренирования может варьироваться в зависимости от количества и характера выпота [17, 18, 20]. Считается, что выпот начинается как свободно текущая жидкость, которая затем может накапливаться и далее прогрессировать до гнойного экссудата, которая может превратиться в фибринозный плеврит [21]. В целом, выпоты редко требуют дренирования, в то время как больших объемов (такие, что способствуют появлению респираторных нарушений путем механического сдавления легких или присутствующие у тяжелобольных детей требуют рассмотрения вопроса дренирования, чтобы добиться клинического улучшения [17, 18]. К сожалению, рентгенограммы грудной клетки не позволяют достоверно отличить выпот от консолидации, а результаты ультразвукового исследования зависят от опыта специалиста [21]; В рекомендациях, опубликованных десять лет назад Американским обществом инфекционных болезней/Обществом детских инфекционных болезней [17] и Американской ассоциацией детских хирургов [21], отмечается, что результаты лечения детей (без эмпиемы поздней стадии) с помощью установки грудной торакастической трубки с внутривнутриплевральной инстилляцией фибринолитических препаратов были одинаковыми по сравнению с теми, кого лечили с помощью видеоассистированной торакастической хирургии (VATS); Это послужило основой для их предположения о том, что можно использовать либо торакастотомию с фибринолизом, либо VATS в зависимости от местного опыта или особенностей пациента, признавая, что торакастотомия плюс фибринолиз обычно являются более простым первым шагом.

Подводя итог, можно сказать, что ВП детского возраста - это то заболевание, с которым часто сталкиваются педиатры, инфекционисты и хирурги, эпидемиология и микробиология которого варьируется (и, вероятно, будет варьироваться в ближайшие годы), а оптимальные стратегии лечения окончательно не определены. Целью данного исследования было описать когорту детей с осложненной плевральным выпотом пневмонии, лечившихся в детских и пульмонологических, а также хирургических отделениях больницы.

**Материалы и методы.** Было проведено ретроспективное, одноцентровое, когортное исследование. Самаркандский Областной детский многопрофильный медицинский центр (СОДММЦ) - третичный медицинский центр. Стандарт лечения детей, госпитализированных с ВП, включал бакпосев крови и плевральной жидкости с использованием традиционных микробиологических методов Разработанный в лаборатории мультиплексный ПЦР-анализ (мишени *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. anginosus*) также часто использовался для исследования плевральной жидкости, если патогены не были обнаружены с помощью культуральных методов. Данное исследование было одобрено этическим комитетом научного центра.

Критерии включения: Дети в возрасте до 18 лет, поступившие в отделения пульмонологической и хирургии СОДММЦ с 1 февраля 2022 года по 25 февраль 2025 года с любым диагнозом пневмонии (A403, B593, B960, B961, J100, J110, J120, J122, J123, J128, J129, J13, J14, J150, J151, 152, J153, J154, J155, J156, J157, J158, J159, J168, J170, J171, J172, J173, J180, J181, J182, J189, J851, J852). Дети исключались, если у них не было осложненной пневмонии, которая определялась как наличие дренируемого выпота, выявленного в последнем заключении УЗИ перед дренированием или перед выпиской (если дренирование не проводилось). Также исключались дети, у которых в анамнезе были следующие заболевания: муковисцидоз, хронические заболевания легких, трахеостомия, врожденные пороки сердца, повторные аспирации, злокачественные новообразования, состояния, требующие лечения иммунодепрессантами, первичный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция в поздней стадии, хроническая дисфункция почек, хроническая дисфункция печени, активный туберкулез в течение последнего года, поздравление на активный туберкулез или абсцесс легкого, диагностированный в течение последних шести месяцев.

Сбор данных осуществлялся с помощью стандартизированной веб-формы сбора данных. Базовыми переменными, представляющими интерес, были: возраст, пол, лечение антибиотиками до поступления, результаты рентгенографии грудной клетки, результаты УЗИ, дата дренирования и результаты микробиологических исследований (мазок из носоглотки, культура крови, культура плевральной жидкости и мультиплексный ПЦР-тест плевральной жидкости). Статус пневмококковой вакцинации не реферировался, поскольку эта информация не была достоверно зафиксирована в медицинской карте; Первичным результатом была продолжительность пребывания в стационаре; другими результатами, представляющими интерес, были госпитализация в педиатрическое отделение интенсивной терапии (ОРИТ) и лечение антибиотиками во время госпитализации. В центре не все дети с ВП выхаживаются в отделении интенсивной терапии; типичными показаниями к госпитализации в отделение интенсивной терапии для данной популяции пациентов являются необходимость в вентиляционной поддержке (например, высокопоточный кислород, постоянное положительное давление в дыхательных путях, двухуровневое положительное давление в дыхательных путях, механическая вентиляция) и гемодинамической поддержке (например, болюсы кристаллоидов, инфузии вазопрессоров).

Описательные статистики для описания исходных характеристик были представлены в виде количества (процентов) для категориальных переменных и среднего (стандартное отклонение) или медианы (первый квартиль-третий квартиль, обозначенный как межквартильный размах [IQR]) для непрерывных переменных в зависимости от распределения. Учитывая, что длительность пребывания в стационаре у разных участников значительно различалась, продолжительность лечения антибиотиками также была представлена в виде пропорций (т.е. длительность лечения антибиотиками, деленная на длительность пребывания в стационаре). Качественные данные (т. е. от малого/малого до умеренного/умеренного/умеренного/большого/большого), зафиксированные в ультразвуковых отчетах лечащего радиолога, были реферированы. Для сравнения нормально распределенных непрерывных переменных использовались Т-тесты или линейная регрессия. Для сравнения счетных переменных использовалась регрессия Пуассона. Для сравнения категориальных переменных между группами использовали критерий хи-квадрат или точный критерий Фишера. Альфа была установлена на уровне 0,05, без поправок на множественные сравнения в данном исследовании. Импутация ошибочных данных не проводилась. Анализ проводился с использованием Stata v11.2 (College Station, TX).

**Результаты и обсуждение.** Всего за период исследования в отделениях пульмонологии и детской хирургии поступило более 1000 детей с диагнозом «пневмония». Из них только 87 детей соответствовали критериям (т.е. имели выпот/эмпиему, подтвержденную визуализацией, и не имели сопутствующих заболеваний). Средний возраст участников исследования составил 4,7 года, при этом наблюдалось равномерное разделение по биологическому полу. Большинство (78 %) получали антибиотикотерапию до поступления в МЦ.

Медиана продолжительности пребывания в стационаре составила 9 дней, а 10 детей (11%) были госпитализированы на две недели и более. 27 (31%) были госпитализированы в отделение интенсивной терапии; медиана продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии составила 5 дней (Q1-Q3 2-8 дней). Средняя продолжительность лечения цефтриаксоном после госпитализации составила 6 дней (Q1-Q3 3-9 дней); больше субъектов получили  $\geq 2$  недели лечения (4- 4.5%), 3 не получили его вообще (3%). Дети получали цефтриаксон после поступления в стационар в течение медианы 83% дней пребывания в стационаре (Q1-Q3 40-100%). Только 20 из них (23%) получали ванкомицин после поступления; среди тех, кому был назначен ванкомицин, средняя продолжительность лечения ванкомицином составила 2 дня (Q1-Q3 1-4 дня), что соответствовало медиане 25% дней пребывания в больнице (Q1-Q3 13-44%). 23/87 (26%) получали ампициллин после госпитализации; для тех, кому был назначен ампициллин, средняя продолжительность лечения составила 4,5 дня (Q1-Q3 3-7 дней), при этом больные получали ампициллин в среднем в течение 50% дней пребывания в больнице (Q1-Q3 39-65%).

У большинства (61/87, 70%) исследуемых было выполнено проце-дурное дренирование. Немногим пациентам с небольшим выпотом было выполнено дренирование (2/12, 17%). Зна-

чительно больше детей с большими объемами выпотами были дренированы (5/7 с малым-умеренным, 71%; 27/30 с умеренным, 90%; 7/8 с умеренным-большим, 88%; 19/20 с большим, 95%;  $p < 0,001$ , точный тест Фишера).

В 10/87 случаях (11%) были получены положительные результаты посева крови (10 *S. pneumoniae*, 1 метициллин-чувствительный *S. aureus* (MSSA) и 1 *S. pyogenes*). В плевральной жидкости было меньше (10/81, 12 %) положительных культур (7 *S. pyogenes*, 2 MSSA и 1 *S. anginosus*). Молекулярное исследование плевральной жидкости дало гораздо более высокий результат: 43/59 (73%) положительных результатов; 30/43 (70%) положительных результатов на *S. pneumoniae*, 8/43 (19%) положительных результатов на *S. pyogenes* и 5/43 (12%) положительных результатов на MSSA. В целом, с учетом всех микробиологических исследований, микробиологическая причина заболеваний испытуемых была следующей: *S. pneumoniae* (33, 38%), *S. pyogenes* (14, 16%), метициллин-чувствительный *S. aureus* (7, 8%) и *S. anginosus* (1/87, 1 %). Случаев подтвержденной метициллин-резистентной *S. aureus* (MRSA) выявлено не было, и в 32 случаях (37%) этиология не была определена. Не было ни одного несоответствующего микробиологического результата.

Оказалось, что существуют различия в внутрибольничном антибиотикотерапевтическом лечении детей, у которых была установлена микробиологическая причина, по сравнению с теми, у кого ее не было. Дети, у которых была установлена возбудитель ВП, получали на 24 % меньше цефтриаксона (59 % от общей продолжительности лечения против 83 % от общей продолжительности лечения,  $p < 0,0001$  по t-тесту) и на 15 % больше ампициллина (19 % от общей продолжительности лечения против 4 % от общей продолжительности лечения,  $p = 0,002$  по t-тесту); продолжительность применения ванкомицина не различалась между группами. При выписке 49% пациента получали амоксициллин; этот показатель варьировал от 39-43% в 2022-2023 гг. до 62-68% в 2024-2025 гг. Испытуемые с микробным диагнозом получали амоксициллин значительно чаще по сравнению с теми, кто его не получал (43/63 [68%] против 11/46 [24%],  $p < 0,001$  по точному тесту Фишера). 26 пациента (30%) были выписаны на амоксициллине/клавуланате; этот препарат назначался значительно реже пациентам с микробиологическим диагнозом по сравнению с теми, у кого его не было (10% против 90%,  $p < 0,001$  по точному тесту Фишера).

Среднее время дренирования составило 1 день после поступления (Q1-Q3 - 1-3 дня после поступления); у 4 пациентов (5% дренированных) процедура была завершена через 7 и более дней после поступления. Время дренирования не отличалось у пациентов с различными размерами выпота ни при визуальном осмотре, ни при использовании регрессии Пуассона. Продолжительность пребывания в стационаре была короче у пациентов с небольшими выпотами, чем у тех, у кого выпот был больше, чем «небольшой» (разница 3,6 дня, 95% ДИ 0,55-6,6 дня,  $p = 0,021$ ). Однако, когда в исследование были включены только лица, которым было проведено дренирование, не было обнаружено, что продолжительность жизни была больше у лиц с большими выпотами. У пациентов, которым было проведено дренирование, продолжительность жизни была положительно связана со временем до дренирования (0,60 дня пребывания на день задержки дренирования, 95%-ный ДИ 0,19-1,0 дня,  $p = 0,004$ ).

Обсуждение результатов. Это одноцентровое ретроспективное когортное исследование показало, что в 2022-2025 гг. в одной из Самаркандских детских больниц дети младшего возраста часто госпитализировались на длительные сроки по причине ВП, осложненного выпотом/эмпиемой. Было установлено, что продолжительность пребывания в стационаре прямо пропорциональна со временем до процедурного дренирования. Наконец, часто использовались антибиотики широкого спектра действия, особенно у тех, у кого не была окончательно установлена этиология пневмонии.

К счастью, смертность, связанная с детской пневмонией, встречается редко [23]. Тем не менее, мы обнаружили, что заболеваемость, связанная с пневмонией осложненным выпотом, была значительной, даже у детей без каких-либо значительных медицинских осложнений. Испытуемые нами дети требовали более длительной госпитализации и чаще попадали в отделение интенсивной терапии по сравнению с детьми, поступившими в 3 Самаркандских меди-

цинских учреждениях в связи с (преимущественно) неосложненным ВП [23]. Мы отмечаем, что средняя продолжительность пребывания в стационаре у наших пациентов была такой же, как у детей с эмпиемой, госпитализированных два десятилетия назад в 8 канадских детских больницах [5], что подчеркивает важность срочного улучшения профилактики или ведения детей с ВП.

Существует неопределенность в отношении необходимости процедурного вмешательства у многих детей с ОПВ ВП, которые не имеют очень больших или очень маленьких выпотов [17, 18, 20]. По нашим наблюдениям, разные ученые высказывают различные точки зрения по поводу того, будет ли данный пациент с ВП получать пользу от дренирования, что часто приводит к решению «внимательно наблюдать». Идея о том, что врачи тщательно ищут «правильный» ответ для каждого конкретного пациента, похвальна по своей природе; однако подход «выжидания и наблюдения» также несет потенциальный вред, поскольку, по нашим наблюдениям, задержки с дренированием были связаны с увеличением продолжительности пребывания в стационаре. Однако в такого рода исследованиях мы не можем доказать причинно-следственную связь и поэтому не можем с уверенностью сказать, что не было других факторов, связанных с задержкой дренирования, которые сами по себе приводили к увеличению продолжительности пребывания в стационаре. Отметим, что при многих других инфекционных синдромах, связанных с развитием нагноений, контроль источника считается важным для ускорения рецидива и оптимизации конечного результата.

Мы обнаружили, что забор проб плевральной жидкости (и последующее молекулярное тестирование) ассоциируется с гораздо более высокими показателями микробиологической диагностики, чем традиционные методы, основанные на культивировании, что соответствует предыдущим исследованиям [19]. Можно ожидать, что микробиологическая диагностика облегчит подбор антимикробных препаратов, и наши результаты подтверждают эту гипотезу, поскольку у обследуемых с выявленным возбудителем гораздо чаще происходил переход с антибиотиков широкого спектра действия на антибиотики узкого спектра действия. Мы полагаем, что оптимизация антимикробной терапии представляет собой существенную выгоду не только для отдельного пациента (у которого гораздо меньше вероятность возникновения прямых побочных эффектов), но и для больницы и общества в целом, поскольку широкое использование антибиотиков широкого спектра действия будет стимулировать развитие резистентных к антимикробным препаратам организмов.

Это исследование было проведено до начала пандемии COVID-19, которая полностью изменила типичную сезонность респираторных вирусов во многих юрисдикциях [24, 25]. Учитывая известную взаимосвязь между респираторными вирусами и бактериальными заболеваниями легких [26, 27], неудивительно, что различия в заболеваемости инвазивными пневмококковыми и бактериальными заболеваниями легких наблюдались также в периоды проведения немедикаментозных мероприятий по профилактике передачи SARS-CoV-2, когда показатели позитивности респираторных вирусов находились на исторически низком уровне [28, 29]. Следовательно, может оказаться, что этиология и прогноз детей, госпитализированных с ВП, в будущем могут отличаться от нашего прошлого опыта. Например, в конце 2024 года в нашем центре (анекдотично) наблюдались нехарактерно высокие показатели госпитализации с РСВ, за которыми (очевидно) последовали значительно более высокие показатели инвазивного стрептококкового заболевания группы А и ВП. Другие исследователи также отмечают изменения в микробиологической этиологии ВП в постпандемический период [30]. На данном этапе трудно точно предсказать характер циркуляции респираторных вирусов [31], а также будущую заболеваемость или эпидемиологию детской ВП.

Основное ограничение данного исследования заключается в том, что оно проводилось ретроспективно только в одном месте. Вполне возможно, что описанные дети и практика врачей, которые их лечили, не являются репрезентативными для других мест в Узбекистане и других странах. В данном обзоре карт не удалось подтвердить статус пневмококковой вакцины; следовательно, мы не смогли выяснить, влияет ли это на этиологию ВП в нашем центре. Также были проведены другие исследования, показавшие, что микробиология ВП отличается

в разных центрах и регионах [32]. Проспективное исследование позволило бы лучше понять причинно-следственные связи, а многоцентровое исследование повысило бы обобщаемость полученных результатов.

**Вывод.** В нашем центре дети часто госпитализировались на длительные сроки из-за ОПВ ВП. Было установлено, что оперативное дренирование выпота ассоциируется с более коротким сроком пребывания в больнице и облегчает выявление этиологии инфекции. Микробиологическая диагностика ассоциировалась с более подходящим лечением антибиотиками узкого спектра действия.

### List of references

- [1] Kaiser SV, Rodean J, Coon ER, Mahant S, Gill PJ, Leyenaar JK. Common diagnoses and costs in pediatric hospitalization in the US. *JAMA Pediatr* 2021
- [2] Pernica JM, Harman S, Kam AJ, et al. Short-course antimicrobial therapy for pediatric community-acquired pneumonia: the SAFER randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175:475–82.
- [3] Bielicki JA, Stohr W, Barratt S, et al. Effect of amoxicillin dose and treatment duration on the need for antibiotic re-treatment in children with community-acquired pneumonia: the CAP-IT randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;326:1713–24.
- [4] Williams DJ, Creech CB, Walter EB et al. Short- vs standard-course outpatient antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in children: The SCOUT-CAP randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2022
- [5] Langley JM, Kellner JD, Solomon N, et al. Empyema associated with community-acquired pneumonia: a pediatric investigator's collaborative network on infections in Canada (PICNIC) study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:129.
- [6] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2010;201:32–41.
- [7] Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States. *Clin Infect Dis*. 2010;50:805–13.
- [8] Li ST, Tancredi DJ. Empyema hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010;125:26–33.
- [9] Strachan RE, Snelling TL, Jaffe A. Increased paediatric hospitalizations for empyema in Australia after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Bull World Health Organ*. 2013;91:167–73.
- [10] Ampofo K, Herbener A, Blaschke AJ, et al. Association of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased hospitalization with parapneumonic empyema in children in Utah. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:905–9.
- [11] Saxena S, Atchison C, Cecil E, Sharland M, Koshy E, Bottle A. Additive impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumonia and empyema hospital admissions in England. *J Infect*. 2015;71:428–36.
- [12] Olarte L, Barson WJ, Barson RM, et al. Pneumococcal pneumonia requiring hospitalization in US children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1699–704.
- [13] Liese JG, Schoen C, van der Linden M, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010–2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:857–64.
- [14] Pernica JM, Moldovan I, Chan F, Slinger R. Real-time polymerase chain reaction for microbiological diagnosis of parapneumonic effusions in Canadian children. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2014;25:151–4.
- [15] Megged O. Characteristics of streptococcus pyogenes versus Streptococcus pneumoniae pleural empyema and pneumonia with pleural effusion in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:799–802.
- [16] Rix-Trott K, Byrnes CA, Gilchrist CA, et al. Surveillance of pediatric parapneumonic effusion/

empyema in New Zealand. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56:2949–57.

[17] Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the PIDS and IDSA. *Clin Infect Dis.* 2011;53:e25–76

[18] “Paediatric complicated pneumonia. : Diagnosis and management of empyema” <https://cps.ca/en/documents/position/complicated-pneumonia-empyema>. Last Accessed 2022 July 17

[19] Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, et al. Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:289–94.

[20] de Benedictis FM, Kerem E, Chang AB, Colin AA, Zar HJ, Bush A. Complicated pneumonia in children. *Lancet.* 2020;396:786–98.

[21] Islam S, Calkins CM, Goldin AB, et al. The diagnosis and management of empyema in children: a comprehensive review from the APSA outcomes and clinical trials committee. *J Pediatr Surg.* 2012;47:2101–10.

[22] Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Immunization coverage report for school pupils in Ontario: 2018-19 school year. Toronto: Queen’s Printer for Ontario; 2020.

[23] Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med.* 2015;372:835–45.

[24] Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, et al. Epidemiology of respiratory Syncytial Virus in children younger than 5 years in England during the covid-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2023;23:56–66.

[25] Groves HE, Piche-Renaud PP, Peci A, et al. The impact of the covid-19 pandemic on influenza, respiratory syncytial virus, and other seasonal respiratory virus circulation in Canada: a population-based study. *Lancet Reg Health Am.* 2021;1:100015.

[26] Weinberger DM, Klugman KP, Steiner CA, Simonsen L, Viboud C. Association between Respiratory Syncytial Virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of us hospitalization data. *PLoS Med.* 2015;12:e1001776.

[27] Shrestha S, Foxman B, Weinberger DM, Steiner C, Viboud C, Rohani P. Identifying the interaction between influenza and pneumococcal pneumonia using incidence data. *Sci Transl Med.* 2013;5:191ra184.

[28] Rybak A, Levy C, Angoulvant F, et al. Association of nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic with invasive pneumococcal disease, pneumococcal carriage, and respiratory viral infections among children in France. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2218959.

[29] Danino D, Ben-Shimol S, Van Der Beek BA et al. Decline in pneumococcal disease in young children during the COVID-19 pandemic in Israel associated with suppression of seasonal respiratory viruses, despite persistent pneumococcal carriage: A prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2021

[30] Chan KF, Ma TF, Sridhar S, Lam DC, Ip MS, Ho PL. Changes in etiology and clinical outcomes of pleural empyema during the COVID-19 pandemic. *Microorganisms* 2023;11

[31] Zheng Z, Pitzer VE, Shapiro ED, Bont LJ, Weinberger DM. Estimation of the timing and intensity of reemergence of respiratory syncytial virus following the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2141779.

[32] Sadani S, Das M. Assessment of bacteriological profile and outcome of empyema thoracis of hospitalized children: a single center experience. *Pediatr Respirol Crit Care Med.* 2022;6:47–53.