CHŘIPKA U DĚTÍ

MUDr. Zuzana Blechová
Infekční klinika, Nemocnice na Bulovce, Praha

Chřipka je příčinou 10–20 % respiračních infekcí, často s komplikovaným průběhem. Děti a mladiství onemocní nejčastěji, v populaci představují potenciální zdroj infekce zejména pro nejrizikovější skupinu starších a chronicky nemocných osob. Toto riziko lze snížit jejich vakcinací. Ohroženy jsou rovněž nejmladší děti do dvou let, chronicky nemocné a děti s imunodeficitem. Práce pojednává o klinickém obraze chřipky u dětí včetně možností jejich vakcinace.
Klíčová slova: chřipka, očkování, dětský věk, vakcína proti chřipce, inhibitor neuraminidázy.

INFLUENZA IN CHILDREN
Influenza is a cause of 10–20 % of respiratory infection, frequently with a complicated course. Children and teenagers suffer from the infection the most frequently and in population they represent a potential source of infection mainly for a group of elderly and chronically ill people who are in the highest danger. This risk can be decreased by vaccination. The youngest children under the age of two, children with immune deficiencies and chronic illnesses are also endangered. The article discusses clinical picture of influenza in children including options of vaccination.
Key words: influenza, vaccination, child age, flue vaccine, neuraminidase inhibitors.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(6): 383–386

Úvod

Chřipka je poměrně závažné onemocnění, které však bývá laiky běžně zaměňováno za jiné akutní respirační infekce s lehčím průběhem. Je známým faktem, že pandemie chřipky, která vstoupila do historie jako „španělská" a zasáhla čtvrtinu válkou zdecimovaného lidstva v roce 1918–1919, usmrtila 20–50 milionů lidí, více než světová válka sama. Od té doby proběhlo několik pandemií, z nichž naštěstí již žádná nedosáhla tak závažných rozměrů. Každoročně však například pouze v USA bývá postiženo 5–20 % populace, více než 200 000 osob je hospitalizováno a průměrně 36 000 lidí zemře v důsledku komplikací.

V přenosu infekce zejména v době epidemií hrají významnou roli děti a mladiství. Například jen za tzv. „asijské" chřipky v letech 1957–1958 tvořily až 50 % infikovaných. V současné době značné migrace obyvatel, záliby v cestování a rychlosti mezikontinentálních přesunů, je otázka celosvětového rozšíření onemocnění záležitostí hodin. Do jaké míry jsou v současnosti ohroženy děti?

Charakteristika viru a epidemiologie

Viry chřipky podléhají neustálým genetickým proměnám. Rezervoárem chřipky A v přírodě je divoké vodní ptáctvo a typickými hostitely prase, kůň, ale i tuleň, velryba. Zdrojem nákazy pro člověka jsou však především nemocní lidé. Virus chřipky B je přenosný na člověka a ze zvířat pouze na tuleně, typ C postihuje prasata a člověka. Pro šíření virů jsou nezbytné proměnlivé povrchové glykoproteiny. Hemaglutinin (H), jehož je známo 16 typů, umožňuje přichycení viru na povrchu receptorů respiračního epitelu a průnik do buňky. Neuraminidáza (N) uvolňuje nové viriony z hostitelské buňky, je jich popsáno 9 typů. Nejzávažnější a nejvíce variabilní je chřipka A. Jednou za 10–30 let dochází ke kompletní změně povrchového antigenu, shiftu a vznikne nový typ viru A. Ve vnímavé populaci se rychle pandemicky šíří s významným vzestupem morbidity i mortality. Změnami sekvencí aminokyselin na epitopu, kde se vážou protilátky, dochází ke každoročním obměnám viru chřipky A, driftům, zodpovědným za běžné epidemie. Viry chřipky B způsobují zejména místní epidemie a nejlehčeji – jako nachlazení – probíhá chřipka C.

Již řadu let nedošlo k pandemii chřipky a zkušenosti posledního staletí potvrzují fakt, že cyklicky k vývoji nového viru shiftem dojde. Z těchto důvodů se hodně diskutuje o epidemii tzv. ptačí chřipky v Asii, která je způsobena typem A H5N1. Jedná se o onemocnění zejména vodního a hrabavého ptactva, které přenáší často migrující ptactvo při svých přeletech do zimovišť mezi Asií a Evropou. Při odpočinku za přeletu dochází ke kontaminaci vody nebo potravin jejich trusem a dalšímu šíření nemoci na vnímavá zvířata, ptáky, kytovce a jiné savce. Onemocní ti živočichové, jejichž receptorové buňky v dýchacích cestách jsou schopny přijmout daný typ viru. V rámci mezidruhovému přenosu mohou být rovněž receptory dýchacích cest lidí schopny přijmout novou antigenní variantu viru, čímž by pravděpodobně došlo k pandemii. V současnosti ojedinělé případy přenosu viru H5N1 na člověka v jihovýchodní Asii byly spojeny s dlouhodobou manipulací nakaženou drůbeží. Perspektivně je však nezbytné počítat s eventualitou zavlečení pandemického viru, i když dosud není zřejmá jeho identita. Na doporučení WHO mají jednotlivé státy včetně ČR připraveny pandemické protichřipkové plány řešící tuto problematiku.

Sezonní chřipka v Evropě obvykle na přelomu roku postihne každoročně 20–30 % populace. Epidemie zpravidla trvá 4–8 týdnů. Inkubační doba je velice krátká, 1–4 dny. Kromě kapénkového aerosolu při kašli se chřipka často přenáší kontaminovanými předměty (kliky, hračky). Na jejich povrchu virus přežívá řadu hodin. V suchu vydrží až několik dní. Zejména ve školních kolektivech se infekce snadno šíří, onemocní v nich až 40 % dětí. Rizikovou skupinu rovněž představují děti do dvou let. Horší prognóza a významně častější komplikace jsou však pozorovány u starších a chronicky nemocných osob s postižením kardiovaskulárního a respiračního traktu, ledvin, jater. Ohroženi jsou imunosuprimovaní, hematoonkologicky nemocní a jedinci po transplantacích. Každoročně musí být asi 1 % nemocných hospitalizováno. V období epidemií se zvyšuje rovněž počet úmrtí na komplikace související s chřipkou. Infekce je až 4× častější u gravidních žen, v pandemiích dochází častěji k potratům a porodům mrtvých plodů. Surveillance respiračních onemocnění je založená na monitoraci podobných infekcí, které se sledují v týdenních přehledech včetně komplikací v jednotlivých věkových skupinách. Ideální je současně provádět virologickou surveillance vyšetřováním sekretů a párových sér od pacientů s respiračními infekcemi.

Klinický obraz a diagnostika chřipky

Virus lze zachytit v nosohltanu již den před klinickou manifestací a jeho vylučování je ukončeno obvykle kolem pátého dne nemoci, u dětí trvá déle. Primárně dochází k zánětu sliznic trachey a laryngu, deskvamaci řasinkového epitelu se ztrátou řasinek. Onemocnění začíná typicky náhle, z plného zdraví vzestupem teploty až nad 39 °C s výraznou bolestí

hlavy, artralgiemi, myalgiemi, bolestmi v krku, ucpaným nosem bez výrazné rýmy. Dráždivý suchý kašel může bývá provázen bolestmi za hrudní kostí. Horečka trvá dva až čtyři dny, potom klesá, kašel a výrazná únava přetrvávají obvykle déle, minimálně jeden až dva týdny. U kojenců do 6 měsíců dochází k postižení zažívacího traktu s nauzeou, zvracením, průjmem. Méně časté respirační příznaky se projeví jako konjunktivitida, otitida, krční lymfadenitida nebo bronchitida. Závažná postižení mají charakter pseudokrupu, bronchiolitidy nebo pneumonie. Perakutní průběh u predisponovaných jedinců může vést k rychlému úmrtí pod obrazem připomínajícím fulminantní sepsi. Závažnější průběh a častější komplikace u chřipky jsou pozorovány u dětí do 2 let.

Komplikace chřipky

Komplikace chřipky jsou primárně způsobeny přímým působením viru nebo sekundárně bakteriální superinfekcí či metabolity produkovanými v důsledku zánětu. Nejčastěji bývá postižen respirační trakt. Bronchitidy lehkého průběhu jsou pozorovány u 10–30 % postižených dětí i dospělých, akutní exacerbace chronických bronchitid spíše u dospělých nebo pacientů s cystickou fibrózou. Pneumonie jsou významným faktorem morbidity i mortality nejvíce v obdobách epidemií u starších a rizikových osob, ale rovněž u dětí do 4 let (WSPID, listopad 2007). Primární pneumonie jsou vzácnější, ale závažnější, u dětí zřídkavé. K manifestaci dochází záhy po začátku nemoci. Jejich průběh je dramatický s výraznou dušností a respirační insuficiencí, vyžadující často ventilační podpory. Prognóza je nejistá, spojená s omezenými možnostmi léčby. Sekundární bakteriální pneumonie, bronchopneumonie, se projeví koncem prvního týdne nemoci a nejčastěji je způsobuje *Streptococcus pneumoniae*. Typicky postihuje celé segmenty a plicní laloky, častěji dolní. Kromě pneumokoků se v etiologii uplatňují *Haemophilus influenzae* a *Staphylococcus aureus*, způsobující závažné komplikace s rozpady a tvorbou abscesů v plicní tkáni. U dětí jsou časté katarální virové i bakteriální hnisavé otitidy. Postižení srdce může být fatální u kojenců s vrozenými srdečnými vadami nebo u nemocných s mitrální vadou. Abnormity na EKG (elevace ST, změny vlny T) mohou být první známkou postižení myokardu, i když symptomatické myokarditidy a perikarditidy jsou vzácné. U dětí častěji než u dospělých dochází k myositidám, více v souvislosti s chřipkou B než A. Postiženy bývají velké svaly dolních končetin a zad s poruchami chůze. Rhabdomyolýza může být dramatickou komplikací zejména u mladistvých, kteří příznaky onemocnění chtějí potlačit intenzivním cvičením v posilovně. Laboratorním vyšetřením se prokáže myoglobinurie a výrazné zvýšení aktivity kreatinfosfokinázy. U chřipky B byl opakovaně popsán obraz toxického šoku až s 40 % umrtností. Vzácnou, ale typickou komplikací, kde byla prokázána souvislost s chřipkou zejména typu B a podáváním kyseliny acetylosalicylové, je Reyův syndrom. Postihuje děti od 5 do 14 let. Známky edému mozku provázejí obluzení, neklid nebo křeče. Nález v mozkomíšním moku může být negativní. Typickým laboratorním nálezem jsou zvýšené hodnoty transamináz a vysoká hladina amoniaku. Nejčastější neurologickou komplikací chřipky jsou febrilní křeče. V době chřipkových epidemií je až 50 % z nich způsobeno viry chřipky (WSPID, listopad 2007) Ohroženy jsou zejména děti s neurologickým nebo neuromuskulárním postižením (5). Neurologické komplikace mohou mít charakter toxoinfekčních encefalopatií, meningoencefalitid, serózních meningitid, encefalomyelitid nebo polyradikuloneuritidy, syndromu Guillain-Bareé.

Diagnostika a léčba chřipky

Diagnostika chřipky spočívá obvykle v typickém klinickém obraze a epidemiologických souvislostech. Epidemiologické údaje lze doplnit vyšetřením nasofaryngeálního sekretu, výtěrem či výplachem aspirátu či vyšetřením séra. Kromě expresních metod se používá enzymová imunoanalýza, izolace viru v buněčné kultuře, inhibice hemaglutinace, komplement-fixační reakce. Monitoring výskytu chřipky včetně dalších repiračních agens umožňuje další provádění protiepidemických opatření. Výsledky sledování jsou součástí databáze WHO.

Onemocnění vyžaduje především klidový režim a symptomatickou léčbu. Antibiotika jsou indikována pouze u bakteriálních komplikací. Starší generace antivirotik, tricyklických aminů, amantadin a rimantadin, blokuje M2 kanál viru chřipky A. Znemožní se odpláštění viru proniknutého do buňky a tím jeho replikace. Jejich podání je však zatíženo řadou nežádoucích účinků s tendencí k vytváření rezistencí. V současnosti se více používají hlavně jako antiparkinsonika. Novou generací antivirotik jsou inhibitory neuraminidázy, zanamivir a oseltamivir. Sice se v našich podmínkách nepoužívají rutinně, ale představují potenciální možnost léčby závažných forem onemocnění rovněž u dětí s vysokým rizikem závažného průběhu infekce od roku věku (1). Princip jejich účinku spočívá v blokádě neuraminidázy, uvolňování virových partikulí, a tím znemožnění šíření viru do dalších buněk. Replikace virů probíhá v povrchovém epitelu respiračního traktu v prvních 2–3 dnech nemoci. Pro účinnost léčby je proto nezbytné její podání co nejčasněji v tomto období. Zkracují délku trvání příznaků, i když jejich podání není bez komplikací zejména u rizikových dětí. Rovněž snižují incidenci sekundárních komplikací. Mohou být použity v indikovaných případech nejen pro léčbu, ale i profylaxi. Zanamivir se aplikuje inhalačně, blokuje neuroaminidázu v místech největšího působení chřipkového viru. Je možné jeho použití od 2 let věku. Oseltamivir je perorální přípravek ve formě tablet nebo suspenze, lze jej podat již dětem od 1 roku. V ČR jsou tyto přípravky určeny pouze pro nejrizikovější skupiny osob, ale představují potenciální možnost použití zejména v případě pandemické chřipky. Neměla by být zneužívána vzhledem k literárním údajům o vývoji rezistence oseltamiviru a psychotických poruchách popsaných u dětí po jeho podání.

Protiepidemická opatření jsou zdánlivě banální, ale přitom důležitá a často opomíjená. Zahrnují především základní osobní hygienické návyky, časté mytí rukou, nevhodné nechráněné kašlání a kýchání. V předškolních a školních zařízeních by měly být ve zvýšené míře dezinfikovány povrchy předmětů, na kterých by viry mohly ulpívat a šířit se.

Možnosti prevence chřipky

Monitorovacím systémem nejen v ČR, ale především v mezinárodním měřítku databáze WHO (FluNet) a evropské databáze EISS (European Influenza Surveillance Scheme), se analyzuje výskyt chřipky. Na základě situace z předchozího roku v březnu WHO rozhodne o složení vakcíny na příští sezonu zvlášť pro severní i jižní polokouli. Každá vakcína zahrnuje standardně 15 µg hemaglutininu dvou subtypů chřipky A a jednoho subtypu B. Očkuje se každoročně před sezonou onemocnění, tj. od září do listopadu, termín vyhlašuje hlavní hygienik ČR. Protilátková imunita po očkování je detekovatelná cca za 2 týdny.

První vakcíny byly celovirové, připravené na vaječných proteinech a poměrně reaktogenní. V šedesátých letech se začaly vyrábět lépe tolerovatelné vakcíny, obsahující chemicky štěpené fragmenty viru (splitové vakcíny), a později subjednotkové vakcíny, obsahující pouze purifikovaný hemaglutinin. Inaktivované parenterální vakcíny se používají rovněž pro očkování v celé Evropě. Dosahuje se nimi produkce vysoce specifických protilátek v dostatečné koncentraci, jsou dobře tolerovatelné. Štěpené (splitové) vakcíny reprezentují přípravky Fluarix, Begrivac a Vaxigrip, subjednotková je Influvac nebo Inflexal. Fluad je subjednotková vakcína s adjuvans MF 59, která je vzhledem ke své toleranci a vlastnostem určena pro seniory nad 65 let.

Živá atenuovaná vakcína obsahuje povrchové antigeny viru pasážované při teplotě 25 °C. Stimuluje se s ní přirozená imunita nejen tvorbou IgG, ale i slizničních IgA protilátek a cytotoxických T lymfocytů. Přesto je však více reaktogenní, proto není vhodná pro seniory, používá se v USA u dospělé populace.

Neměla by být podávána osobám v úzkém kontaktu s imunodeficitem. Vakcína se používá rovněž intranazálně (Flu Mist).

Inaktivovaná non-parenterální vakcína se podává intranazálně. Vytvářejí se tím humorální i slizniční IgA protilátky, které zamezí replikaci viru. Sníží se tak riziko aplikace živého viru a jeho reaktogenicity. Další možností je její epidermální aplikace.

Vektorové (rekombinantní) vakcíny využívají přenesení vlastností viru vpravením genu pro hemaglutitin do jiného živého, ale defektního vektoru (např. adenoviru). Podávají se na sliznice i epidermálně s lepší humorální odpovědí po slizniční aplikaci.

Univerzální vakcína proti M proteinu je rovněž vektorovou vakcínou. Vzhledem k široké protilátkové odpovědi je významná z hlediska event. strategie při pandemickém výskytu chřipky.

DNA vakcíny využívají plazmidy s genem, které zajistí po očkování expresi chřipkových antigenů na povrchu buněk. Tak dojde k navození buněčné a humorální imunity. Výhodou je dostupnost, krátká doba přípravy a tím rychlá protekce.

Novinkou ve světě je gelová vakcína, využívající aplikaci extraktu z aloe vera. Nevýhodou inhalační i slizniční aplikace je nepřesnost dávkování účinné látky a tím standardizace protektivity vakcíny.

Většina zmiňovaných vakcín je používána v současné době pouze experimentálně. V Evropě je používána rutinně pouze inaktivovaná vakcína, kromě Ruska. Jednoznačně však byla prokázána významná redukce komplikací u očkovaných dětí (Chiu, WSPID, listopad 2007).

Očkování dětí proti chřipce

Názory na očkování dětí proti chřipce nejsou u nás jednoznačné a donedávna tomu tak bylo rovněž ve světě. Je to částečně zvažováním přínosu zátěže dětí dalším pravidelným očkováním, kdy v požadovaném čase by bylo obtížné najít termín pro podání dvou dávek vakcíny. Jednoznačná doporučení k vakcinaci dětí jsou dána CDC (Center for Diseases Control and prevention) v USA. Doporučuje se očkování dětí starších 6 měsíců s vysokým rizikem a všech zdravých dětí do věku pěti let. Kromě toho se očkují osoby, které se o tyto děti starají v domácnostech i profesionálně včetně zdravotníků. Rovněž je doporučováno očkování dětí v kontaktu s vysoce rizikovými dospělými osobami (2, 6). V letošním roce byla doporučení s ohledem na dětskou populaci rozšířena o osoby pečující o děti mladší 6 měsíců, protože tyto samy nemohou být očkovány (Zpráva CDC říjen 2007). Začínají se očkovat rovněž děti do 6 let v některých zemích Asie (WSPID, listopad 2007).

U českých dětí je proočkovanost v současné době významně nižší než v západní Evropě. Není dostatečná podpora laické ani odborné veřejnosti, pro dětský věk nejsou stanoveny jasně definované a jednoznačné vakcinační postupy. U dětí je vhodné podávat poloviční dávky vakcíny a hraniční věk pro tuto aplikaci je specifický pro jednotlivé typy očkovací látky.

Poslední úprava očkování proti chřipce v ČR je dána vyhláškou č. 537/2006 Sb., která navázala na vyhlášku č. 225/2005 Sb. Obdobný přístup je ve většině evropských států. Doporučuje se každoročně provádět očkování u dětí se zvýšeným rizikem závažného průběhu onemocnění. Na podkladě literárních zdrojů se v České republice doporučuje

očkování dětí s farmakologicky léčenými plicními chorobami včetně astma bronchiale, cystické fibrózy a bronchopulmonálních dysplazií. Nedonošené děti s hmotností nad 1 700 g s těžkou bronchopulmonální dysplázií lze očkovat od 6 měsíců věku. Rovněž děti s recidivujícími infekcemi horních i dolních dýchacích cest zejména po nástupu do kolektivu jsou stejně jako dospělí ohroženy sekundárními bakteriálními respiračními komplikacemi. Kardiopulmonální selhání u chřipky hrozí u dětí s vrozenými srdečními vadami a kardiomyopatiemi. Zvýšené riziko představuje pro děti s primárními a sekundárními defekty imunity (poruchy tvorby imunoglobulinů, T lymfocytů, fagocytózy a granulocytózy), s chronickými nemocemi jater a ledvin. Pacienti s funkční nebo anatomickou asplenií mají kromě jiného významně vyšší predispozici závažných bakteriálních superinfekcí opouzdřenými patogeny *(Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae)* s časným přechodem do septického šoku. Očkováni by měli být hematologičtí nemocní, po transplantacích kmenových hemopoetických buněk, i když po transplantacích s imunosupresivní léčbou je omezená imunitní odpověď. Předpokládaná rekonstituce imunity u nich trvá dva a více let, riziko závažného průběhu chřipky déle. Onkologičtí nemocní se očkují s odstupem 3–6 měsíců po léčbě a dále po dobu několika let po skončení léčby, někdy bývají očkováni i v průběhu udržovací chemoterapie. Nemocní s autoimunitními nemocemi včetně diabetiků se mohou očkovat v době klinické remise. K očkování je nutno přistupovat individuálně, po zvážení všech rizik a přínosu výhod. Děti s některými výše uvedenými indikacemi mají očkování hrazeno z prostředků veřejného pojištění. Zejména z epidemiologických důvodů se provádí rovněž očkování dětí v ústavech sociální péče, neboť v těchto uzavřených kolektivech se chřipka může velmi snadno šířit (9).

Plošná vakcinace všech dětí by byla indikována především při vzniku pandemie. Předpokládá se, že by v případě jejího vzniku mohlo předchozí očkování nepandemickou chřipkovou vakcínou zčásti chránit vakcinované jedince.

Závěr

Chřipka je poměrně závažným onemocněním nejen pro starší osoby a rizikové skupiny v dospělé populaci, ale rovněž pro nejmladší věkové skupiny a řadu dětí s chronickým zdravotním postižením. Vzhledem k omezeným možnostem léčby je i přes variabilitu viru nejvhodnější ochrana očkováním. Nejenže snižuje výskyt onemocnění, ale omezuje vznik a tíži komplikací u rizikových osob včetně možnosti jejich úmrtí. Snižuje podíl práceneschopnosti a ekonomické ztráty v době epidemií. U dětí je očkování indikováno v případech vysokého rizika závažného průběhu chřipky a jejích komplikací. Zvažuje se však, že rovněž očkování zdravých dětí a mladistvých, kteří onemocní nejčastěji, přináší efekt celé populaci (8). Z příkladů jiných nemocí (např. polio, pnemokokové infekce) plyne, že očkované děti mohou být potenciálem kolektivní imunity tím, že eliminací zdroje infekce přispějí ke snížení morbidity a mortality dospělých osob v kontaktu.

MUDr. Zuzana Blechová
Infekční klinika na Bulovce
Budínova 2, 180 01 Praha
e-mail: blechovz@fnb.cz

Literatura

1. American Academy of Pediatrics Commitee on Infectious Diseases: Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. Pediatrics: 2007; 119(4): 852–860.
2. American Academy of Pediatrics Commitee on Infectious Diseases: Prevention of influenza: recommendation for influenza immunization of children, 2006–2007. Pediatrics: 2007; 119(4): 846–851.
3. Beran J, Havlík J. Chřipka, klinický obraz, prevence a léčba. Maxdorf, 2. vyd. 2005.
4. Kynčl J, Havlíčková M, Otavová M. Chřipka a možnosti její prevence. Vakcinologie 2007; 1(3): 156–165.
5. Matheson NJ, Harnden et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 24(1): CD002744.
6. Newland JG, Laurich VM. Neurologic complications in children hospitalizated with influenza: characteristics, incidence and risk factors. J Pediatr 2007; 150(3): 306–310.
7. Report of the Committee on Infectious Diseases Red Book 2006: Influenza, 27 th Edition, 401–411.
8. Schwartz B, Hinman A et al. Universal influenza vaccination in the United States: are we ready? Report of a meeting. J Infect 2006 1(Suppl 2): 147–154.
9. Škovránková J. Které děti očkovat proti chřipce. Medicína po promoci, 2005; 1: 18–19.
10. Treanorr JJ. Influenza virus, in Mandell, Douglas and Bennet´s Principles and practise of infectious diseases, 5nd ed. Churchill Livingstone, 2000: 1823–1849.