

© Borgis

EDYTA ZAWŁOCKA¹, JAKUB CHWIEĆKO¹,*TERESA JACKOWSKA^{1,2}

Zachorowania na grypę u dzieci do 2. roku życia**

Influenza cases in children up to 2 years of age

¹Kliniczny Oddział Pediatriczny, Szpital Bielański im. ks. Jerzego Popiełuszki, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Warszawie

Ordynator Oddziału: dr hab. n. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP

²Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Teresa Jackowska, prof. nadzw. CMKP

Summary

Influenza is an infectious disease caused by viruses of the *Orthomyxoviridae* family, which usually cause infections of the respiratory tract, especially the nose, throat and lungs. The influenza virus is spread by respiratory droplets. The incubation period usually lasts two days.

The main symptoms are usually fever, rhinitis, cough, vomiting, myalgia, malaise. In young children, especially under 6 months of age, symptoms may be nonspecific, such as fever, apnea or seizures. Influenza usually has a self-limiting course, but may also lead to complications, such as pneumonia (the most common cause of death), otitis media, encephalitis and myocarditis. The most severe course of influenza is observed in children below 2 years of age, persons with chronic diseases and pregnant women.

In children under 2 years of age the risk of hospitalization is almost 3 times higher than in the group of 11-17-year-olds. Most of the hospitalizations are of infants under 6 months of age and neonates.

There are various diagnostic methods to detect the virus, but the most frequently used are bedside rapid diagnostic tests (Rapid Influenza Diagnostic Test – RIDT) or the PCR tests (polymerase chain reaction). For the treatment and prevention of influenza three drugs are available: oseltamivir (for all ages), zanamivir (≥ 5 years of age), and peramivir (for adults, not registered in Poland). No chemoprophylaxis is, however, able to replace vaccination against influenza, which is recommended from the 6th month of age.

The paper presents the course, frequency, diversity of symptoms and treatment of influenza in the youngest age group.

Keywords

influenza in infants, influenza complications, treatment of influenza

** Praca zrealizowana w ramach grantu Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie nr 501-1-20-19-16

WSTĘP

Grypa, nazywana „ostatnią niekontrolowaną plagą ludzkości”, jest chorobą zakaźną wywoływaną przez wirusy z rodziny *Orthomyxoviridae* (1, 2). Grypa występuje na całym świecie z zachorowalnością sięgającą 5-10% wśród dorosłych oraz 20-30% u dzieci. Szacuje się, że co roku na świecie choruje od 3 do 5 mln osób, a umiera od 250 do 500 tys. (3). Grypa, odpowiadając za 9% hospitalizacji i 11% zgonów pacjentów szpitalnych, spowodowanych infekcjami dróg oddechowych, jest trzecią, po zakażeniach wywołanych *Streptococcus pneumoniae* i RSV (ang. *respiratory syncytial virus*), przyczyną hospitalizacji i zgonów wśród wszystkich grup wiekowych. U niemowląt < 6. miesiąca życia współczynniki hospitalizacji i zgonów są najwyższe i wynoszą odpowiednio 70 i 3/1000 (4). Śmiertelność i liczba hospitalizacji różnią się w zależności od danego roku epidemicznego, dominującego rodzaju wirusa oraz grupy wiekowej (5).

Rozróżniamy grypę sezonową, która na półkuli północnej jest najbardziej aktywna w miesiącach jesienno-zimowych (od grudnia do lutego), oraz pandemiczną, związaną z genetycznymi zmianami wirusa, pojawiającą się w nieregularnych odstępach czasu.

Pierwsza pandemia, opisem odpowiadająca grypie, miała miejsce w 1580 roku. W latach 1918-1919 tzw. hiszpanka zabiła na świecie około 21 milionów osób. W latach 2009-2010 pandemia grypy spowodowała 18,499 zgonów w 214 państwach (5, 6).

Dokładna zachorowalność i umieralność spowodowane grypą są ciężkie do oszacowania. Testy w kierunku grypy są rzadko wykonywane, a sama infekcja może poprzedzić nadkażenie bakteryjne lub zaostrzyć przewlekłą chorobę, skutkiem czego może dochodzić do poważnych powikłań, a nawet śmierci. W takich przypadkach często stosowane są inne rozpoznania i stąd fałszywe (zaniżone) dane statystyczne na temat zachorowań i zgonów z powodu grypy (7). Ponadto grypa jest często mylona z przeziębieniem, wywołanym przez inne wirusy.

Najbardziej narażone na powikłania są osoby starsze (> 65. r.ż.), dzieci (< 2. r.ż.) oraz osoby chore przewlekłe i kobiety w ciąży (6, 8, 9). Prawdopodobieństwo powikłań u dzieci < 2. roku życia jest porównywalne do osób dorosłych z chorobami przewlekłymi (8, 10).

EPIDEMIOLOGIA GRYPY

Wirus grypy rozprzestrzenia się z osoby na osobę drogą kropelkową poprzez transmisję dużych cząstek. Okres inkubacji trwa średnio 1-2 dni (1-4 dni), a okres zakaźności zależy głównie od statusu immunologicznego i wieku pacjenta (8). Zdrowi dorośli mogą zarażać nawet dobie przed objawami oraz 5-7 dni po pojawieniu się pierwszych objawów choroby. Dzieci oraz osoby z zaburzeniami w układzie immunologicznym mogą wydzielać wirus kilka dni przed objawami do ponad 10 dni po zakończeniu objawów infekcji (11).

U dzieci grypa najczęściej manifestuje się jako ostra infekcja dolnych dróg oddechowych (ang. *acute lower respiratory infections* – ALRI). W 2010 roku w USA zanotowano prawie 3 razy więcej hospitalizacji spowodowanych ALRI u noworodków i 1,3 raza więcej u niemowląt niż u dzieci do 5. roku życia (12).

W przeglądzie systematycznym z 2011 roku oszacowano, że co roku na świecie 90 mln dzieci < 5. r.ż. choruje na grypę, z czego u ok. 20 mln rozpoznaje się infekcje dolnych dróg oddechowych (ang. *lower respiratory tract infection* – LRTI), w tym u 1 mln stwierdza się ostry przebieg (13).

Dzieci poniżej 5. roku życia statystycznie najczęściej wymagają konsultacji medycznych związanych z podejrzeniem grypy i infekcjami dróg oddechowych (ang. *upper respiratory tract infections* – URTI) (3, 7, 14).

Ryzyko hospitalizacji wrasta wraz z młodszym wiekiem dziecka. U dzieci poniżej 2. roku życia jest ono prawie 3 razy większe niż w grupie 11-17-latków. Najwięcej hospitalizacji jest u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia oraz u noworodków, które z powodu niedojrzałości układu odpornościowego stanowią grupę najwyższego ryzyka (8, 11, 15-17). Noworodki mają też największe prawdopodobieństwo powikłań w wyniku zakażenia grypą (18, 19). Ilość hospitalizacji i powikłań u noworodków jest podobna jak u osób powyżej 65. roku życia (5, 17). W 2013 roku Nair i wsp. (12) ocenili, że zachorowalność w USA wśród noworodków średnio wynosiła 68,6/100 000/rok, a u niemowląt w 1. roku życia 51,8/100 000/rok. W USA w dwóch sezonach epidemicznych (2002/2003 i 2003/2004) dzieci do 6. miesiąca życia miały najwyższy wskaźnik hospitalizacji z powodu grypy, który wynosił 4,5/1000 dzieci, w porównaniu z dziećmi od 6. do 23. (0,9/1000) i od 24. do 59. miesiąca życia (0,3/1000) (20). Według Streng i wsp. (21) w latach 2005-2010 w Niemczech ilość hospitalizacji wśród dzieci w wieku 0-5 lat wahała się od 11 do 154/100 000 w zależności od roku kalendarzowego. Natomiast Učakar i wsp. (22) stwierdzili, że w latach 2006-2014 w Słowacji ilość hospitalizacji była wyższa, gdy grypie towarzyszyły zakażenia wywołane wirusem RSV.

W 2014 roku w Polsce z powodu grypy zmarło 115 osób (co stanowiło 4,9% zgonów z przyczyn infekcyjnych), w porównaniu do średnio 28 zgonów rocznie w latach 2007-2011. W sezonie 2015/2016 odnotowano 140 zgonów z powodu grypy, w tym 4 dotyczyły dzieci < 14. r.ż. (23). Największą ilość, bo 24 229,3/100 000 zachorowań na grypę i/lub podejrzeń zachorowań na grypę i infekcje grypopodobne odnotowano u dzieci w wieku 0-14 lat, czyli 3 razy więcej niż w populacji ogólnej (24). Natomiast w sezonie 2015/2016 od września do maja zgłoszono 3 619 017 zachorowań na grypę i choroby grypopodobne. Jednak z rejestru Krajowego Ośrodka ds. Grypy w Państwowym Zakładzie Higieny wynika, że do stacji sanitarno-epidemiologicznych w w/w sezonie dotarło od pacjentów tylko 1630 próbek, z czego 645 (39,6%) było dodatnich w kierunku grypy A i/lub B (23).

ETIOLOGIA GRYPY

Wirus grypy jest jednoniciowym, spiralnie ukształtowanym wirusem RNA z rodziny *Orthomyxoviridae*. Wyróżnia się trzy typy wirusa grypy: A, B i C. Najłagodniejszy przebieg choroby obserwuje się u chorych zakażonych typem C. Typ B występuje głównie u dzieci i ma potencjał epidemiczny. Natomiast typ A odpowiada za najcięższy przebieg choroby, często z towarzyszącymi powikłaniami, może wywoływać epidemie, a nawet pandemie (1, 2). Typ A wirusa grypy ma kilka podtypów, które są określone przez antygeny

powierzchniowe hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N). Trzy rodzaje hemaglutyniny u ludzi – H1, H2, H3 (łącznie występuje 18 rodzajów) – ułatwiają przyłączenie wirusa do komórek. Dwa rodzaje neuraminidazy – N1 i N2 (łącznie jest 11) – odgrywają rolę przy wnikaniu wirusa do komórek (1, 2). Wirusy grypy B dzielimy w zależności od linii pochodzenia m.in. na wirusy z grupy Yamagata i Victoria. Hemaglutyniny i neuraminidazy mogą okresowo się zmieniać w kolejnych etapach ewolucji w obrębie układu odpornościowego lub częściowej immunizacji populacji. Antygenowe zmiany są prawdopodobnie spowodowane rekombinacją genetyczną (wymiana segmentu genu) pomiędzy wirusami grypy typu A, które mają wpływ na ludzi i/lub zwierzęta. Przesunięcia antygenowe mogą spowodować pandemię, jeśli wirus jest skutecznie przenoszony z osoby na osobę. Od końca XIX wieku pięć dużych antygenowych zmian doprowadziło do pandemii w latach 1889-1891, 1918-1920, 1957-1958, 1968-1969 i 2009-2010 (5).

W sezonie 2012/2013 w Europie procent próbek z dodatnim wynikiem grypy był znacznie wyższy niż w latach poprzednich. Dominował podtyp A(H1N1) wirusa A (62%) oraz podtyp B/Yamagata (90%) wirusa B. Największą liczbę zachorowań zarejestrowano u dzieci w wieku 0-4 lata (25). W sezonie 2014/2015 w USA w tej grupie wiekowej (0-4 lata) zachorowalność na grypę wynosiła 57,2/100 000. Stwierdzono 141 zgonów, w tym 14 u niemowląt < 6. miesiąca życia, a 23 u dzieci od 6. do 23. miesiąca życia. 109 zgonów było wywołanych grypą A, 29 grypą B, w dwóch przypadkach nie ustalono typu wirusa, a w jednym zgon był związany z zachorowaniem na grypę wywołaną wirusem typów A i B (26).

PATOGENEZA GRYPY

Do zakażenia wirusem grypy dochodzi drogą kropelkową, kontaktową i aerozolową, rzadziej poprzez kontakt z zainfekowanymi powierzchniami. Wirus po wniknięciu do układu oddechowego, za pośrednictwem hemaglutyniny przyłącza się do nabłonka oddechowego w tchawicy i oskrzelach, a następnie wnika do komórek na zasadzie endocytozy. Dochodzi do replikacji wirusa, co powoduje zniszczenia nabłonka oddechowego wraz z upośledzeniem funkcji rzęsek i produkcji śluzu (5).

Badania na zwierzętach oraz badania obserwacyjne u niemowląt sugerują, że przyczyną wysokiego wskaźnika zachorowalności i śmiertelności w tej grupie wiekowej może być niedostateczna odpowiedź cytotoksycznych limfocytów T, których ilość jest niewystarczająca do efektywnej obrony organizmu (14).

OBRAZ KLINICZNY GRYPY

Grypa może mieć różny przebieg: od bezobjawowego zakażenia do ciężkiej i powikłanej infekcji. Szacuje się, że około 50% osób zakażonych rozwija klasyczne objawy kliniczne grypy, takie jak: gorączka, ból głowy, gardła, suchy kaszel, bóle mięśniowe, złe samopoczucie, męczliwość, nudności czy wymioty. Rzadziej występujące objawy to: wyciek z nosa (katar), ból w klatce piersiowej oraz ból oczu i nadwrażliwość na światło (5, 8, 10, 13, 17, 21, 27-31). Ostre objawy choroby ustępują w ciągu kilku dni, natomiast kaszel i złe samopoczucie mogą się utrzymywać nawet do 2 tygodni (1, 2).

Rozpoznawanie grypy opiera się głównie na objawach klinicznych i danych epidemiologicznych. Różnicowanie grypy i przeziębienia na podstawie występujących objawów u dzieci starszych i dorosłych przedstawiono w tabeli 1 (12, 31). Małe dzieci, niemowlęta i noworodki mają tendencję do prezentowania nietypowych objawów grypy. U bardzo małych dzieci objawy są niespecyficzne. U dzieci < 6. miesiąca życia często występują gorączka i kaszel. Jednak grypa może się rozwijać nawet wobec braku gorączki, a jedynym objawem może być bezdech (8). Według Friedena i wsp. (32) prawie 56-70% dzieci < 6. miesiąca życia z potwierdzoną laboratoryjnie grypą miało gorączkę i kaszel, w porównaniu z 91% dzieci od 6. miesiąca do 5. roku życia. Natomiast Bender i wsp. (33) stwierdzili, że u niemowląt do 3. miesiąca życia gorączka występowała u 48%, a u 29% stwierdzono objawy ze strony układu oddechowego. Ruf i Knuf (13) stwierdzili, że głównym objawem grypy u bardzo młodych niemowląt (≤ 2. m.ż.) była gorączka, zaś kaszel występował częściej u niemowląt > 6. miesiąca życia (94%). Martić i wsp. (34) u większości noworodków obserwowali gorączkę (38,3 ± 0,1°C), która według nich była najbardziej powszechnym objawem (80%). Inne opisywane objawy to senność i niechęć do jedzenia (brak apetytu). Nair i wsp. (12) stwierdzili, że obecność hipoksemii stanowiła istotny czynnik prognostyczny śmiertelności w ALRI oraz nasilenia infekcji.

Z objawami grypy u dzieci często współwystępuje zapalenie ucha środkowego (8). U 10-20% dzieci stwierdza się drgawki (17, 29). W przypadku grypy B częściej występują

Tab. 1. Różnicowanie grypy i choroby przeziębieniowej na podstawie objawów klinicznych u dzieci starszych i osób dorosłych (12, 31)

Objaw	Grypa	Choroba przeziębieniowa
Początek choroby	nagły	stopniowy
Gorączka	często, zwykle 37,7-40°C	rzadko, zwykle do 38°C
Ból mięśni	nasilony, często	rzadko
Ból stawów	nasilony, często	rzadko
Brak apetytu	często	rzadko
Ból głowy	często, nasilony	rzadko, słabo nasilony
Kaszel (suchy)	często, nasilony	miernie nasilony
Oslabienie	nasilone	łagodnie nasilone
Zmęczenie	często, trwa 2-3 tyg.	krótko trwające
Ból w klatce piersiowej	często, nasilony	rzadko, łagodnie nasilony
Surowicza wydzielina z nosa	często	często
Ból gardła	rzadko	często

objawy z przewodu pokarmowego, jak nudności i wymioty (8). U 40-80% dzieci występują zmiany w obrazie radiologicznym (RTG) płuc (21, 30).

DIAGNOSTYKA GRYPY

Materiałami do badań wirusologicznych przydatnymi w diagnostyce zakażeń wirusem grypy mogą być: wymaz z nosa, gardła, nosogardła, popłuczyny z nosa, gardła, aspirat odessany z nosogardła, tchawicy, materiał z BAL (ang. *bronchoalveolar lavage*, płukanie oskrzelowo-płucne), płyn mózgowo-rdzeniowy, wysięk z ucha środkowego, biopaty z dróg oddechowych, krew, płyn osierdziowy (1, 2, 35).

Rozpoznanie stawia się na podstawie wykrycia antygenów wirusa grypy lub stwierdzenia odpowiedzi immunologicznej na zakażenie.

Dostępne metody diagnostyczne to (1, 2, 35):

- izolacja i identyfikacja wirusów w hodowlach na 11-dniowych zarodkach kurzych lub w hodowlach tkankowych. Jest to „złoty standard”, ale to metoda kosztowna i czasochłonna. Czas oczekiwania na wynik jest zbyt długi (nawet do 2 tygodni), co znacznie ogranicza możliwość jej wykorzystania w praktyce klinicznej,
- metoda immunofluorescencji bezpośredniej i pośredniej (DIF, IFA). Metoda ta umożliwia różnicowanie wirusa na typy A, B i C,
- metoda immunoenzymatyczna (test ELISA),
- metoda immunochromatograficzna,
- wykrywanie materiału genetycznego wirusa z zastosowaniem łańcuchowej reakcji polimerazy (ang. *polymerase chain reaction* – PCR) poprzedzonej etapem odwrotnej transkrypcji (ang. *reverse transcriptase*-PCR – RT-PCR). PCR daje bezpośrednią możliwość różnicowania pomiędzy typami, określenia podtypu wirusa czy wariantu. Metoda PCR jest techniką znacznie szybszą i mniej pracochłonną, a uzyskiwane wyniki są jednoznaczne i łatwe do interpretacji. Największymi zaletami metody PCR są: bardzo duża czułość, swoistość, a także uniwersalność,
- badanie immunohistochemiczne tkanek,
- szybkie testy diagnostyczne, tzw. testy przyłóżkowe (ang. *rapid influenza diagnostic test* – RIDT) oparte na reakcji immunoenzymatycznej lub immunochromatycznej. Szybkie testy pozwalają na uzyskanie wyniku w 15-30 min, nie wymagają specjalistycznego sprzętu ani wykwalifikowanego personelu. Jednak ze względu na niską czułość tych testów w przypadku uzyskania wyniku ujemnego wymagane jest potwierdzenie z wykorzystaniem innych, bardziej czułych metod diagnostycznych (2, 9, 35).

Opisywana przez producentów czułość testu BinaxNOW dla grypy A i B i testu QuickVue Influenza AB wynosi odpowiednio 70 i 82% (36). Niższa czułość testów jest opisywana dla grypy B w porównaniu z grypą A (66-81% vs 76-84%), u dzieci niż u osób starszych (63-78% vs 80-88%) oraz u osób z zapaleniem niż bez zapalenia płuc (75% vs 82-94%) (36).

W czasie sezonu grypy pozytywny wynik szybkiego testu może być przydatny przy podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego. Wynik negatywny nie wyklucza zakażenia i konieczne jest wówczas badanie metodą

RT-PCR (8). Należy także nadmienić, że duże znaczenie w diagnostyce ma prawidłowo pobrana próbka, co u małych dzieci może stanowić istotny problem.

LECZENIE GRYPY

W leczeniu grypy najczęściej stosuje się leczenie objawowe. Zalecane są leki przeciwgorączkowe, przeciwzapalne (ibuprofen), przeciwgorączkowe (paracetamol) oraz wskazane jest pojenie i leżenie w łóżku (8).

Komitet ds. Chorób Zakaźnych (Committee on Infectious Diseases – CDC) i Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP) zalecają leczenie inhibitorami neuraminidazy u dzieci do 2. roku życia oraz u dzieci i młodzieży chorujących na choroby przewlekłe układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, moczowego, nerwowo-mięśniowego, metaboliczne, hemoglobinopatię, przebiegające z drgawkami, neurologiczne oraz wymagające stosowania kwasu salicylowego (1, 2, 8). Leczenie inhibitorami neuraminidazy powinno być także włączone u wszystkich dzieci, jeżeli przebieg choroby jest średni lub ciężki. Leczenie powinno być rozpoczęte tak szybko, jak to jest możliwe (8, 31).

Federalny Urząd Żywności i Leków w USA (United States Food and Drug Administration – FDA) do leczenia grypy w sezonie 2015/2016 zatwierdził trzy leki przeciwwirusowe:

- oseltamiwir doustnie (Tamiflu®),
- zanamiwir wziewnie (Relenza®),
- peramiwir dożylnie (Rapivab®) (37).

Oseltamiwir i zanamiwir są inhibitorami neuraminidazy i działają zarówno przeciwko grypie A, jak i B (5). Oseltamiwir jest wskazany do stosowania u dzieci, w tym u noworodków urodzonych o czasie oraz u osób dorosłych, u których występują objawy typowe dla grypy. Skuteczność leczenia jest największa, kiedy rozpoczyna się je w ciągu 48 godzin lub przy ciężkim przebiegu do 96 godzin od wystąpienia objawów (31, 38). Oseltamiwir może być stosowany w profilaktyce grypy u dzieci powyżej 1. roku i osób starszych. U dzieci poniżej roku tylko podczas pandemii grypy (5, 31, 38). Oseltamiwir jest dobrze tolerowany (27). Jego dawkowanie w leczeniu i profilaktyce grypy w zależności od wieku i masy ciała dziecka przedstawiono w tabeli 2 i 3 (38). U osób z klirensiem kreatyniny < 30ml/min zarówno w profilaktyce jak i w leczeniu oseltamiwir stosujemy w dawce 75 mg/dobę (38).

Zanamiwir jest zatwierdzony przez FDA w leczeniu i profilaktyce grypy u dzieci powyżej 5. roku życia (8, 39). Jego dawkowanie przedstawiono w tabeli 4 (39).

Oseltamiwir i zanamiwir w porównaniu z placebo mogą skrócić okres niepowikłanej grypy A i B o około jeden dzień, jeżeli zostaną włączone do leczenia w ciągu 48 godzin od początku choroby (8). U chorych, u których włączono leczenie powyżej 2 dni trwania choroby, korzyści były mniejsze, jednak transmisja wirusa została ograniczona (8). W badaniu Bueno i wsp. (40) między leczonymi oseltamiwirem i nieleczonymi nie stwierdzono istotnych różnic w długości trwania gorączki, czasie hospitalizacji, wystąpieniu bakteryjnego zapalenia płuc, konieczności antybiotykoterapii czy intensywnej opieki medycznej.

Zamiast grypy często rozpoznawana jest infekcja bakteryjna, co wiąże się z ryzykiem niepotrzebnego stosowania antybio-

Tab. 2. Dawkowanie oseltamiwiru (Tamiflu, Roche) w leczeniu i profilaktyce grypy A i B u dzieci powyżej 1. roku życia i dorosłych (38)

Dzieci > 1 roku życia: Dzieci o masie ciała:	Leczenie w mg (5 dni)	Profilaktyka w mg (10 dni)
≤ 15 kg	2 x 30	1 x 30
15-23 kg	2 x 45	1 x 45
23-40 kg	2 x 60	1 x 60
> 40 kg	2 x 75	1 x 75
Dzieci > 13 roku życia i dorośli	2 x 75	1 x 75

Tab. 3. Dawkowanie oseltamiwiru (Tamiflu, Roche) w leczeniu i profilaktyce grypy A i B u noworodków i niemowląt (38)

Noworodki i niemowlęta (wiek)	Leczenie (5 dni) mg/kg masy ciała	Profilaktyka (10 dni) w mg/kg masy ciała
0 do 1 miesiąca	2 x 2	1 x 2
>1 miesiąca do 3 miesięcy	2 x 2,5	1 x 2,5
> 3 miesiąca do 12 miesięcy	2 x 3	1 x 3

Tab. 4. Dawkowanie Zanamiwiru (Relenza, GlaxoSmithKline) w leczeniu i profilaktyce grypy A i B (39)

Dorośli i dzieci ≥ 5. roku życia	Leczenie w mg (5 dni)	Profilaktyka w mg po kontakcie (10 dni)	Profilaktyka w mg sezonowa (do 28 dni)
	1 inhalacja = 5 mg		
	2 x 10	1 x 10	1 x 10

tyków, wykonywaniem niepotrzebnych badań laboratoryjnych i dłuższym leczeniem (17). Rozpoznanie grypy stawiane jest zbyt rzadko. Wynika to z niskiej świadomości lekarzy i często zbyt małej wiedzy na temat możliwości diagnostyki grypy, a także zbyt niskiej wyceny przez Narodowy Fundusz Zdrowia, co czyni w pediatrii diagnostykę grypy nieoptymalną. Husain i wsp. (41) wykazali, że pomimo rozpoznania grypy antybiotyki podawano u 76% niemowląt. Lopez-Medina i wsp. (27) u dzieci z rozpoznaną grypą stosowali antybiotyki (81% przypadków) oraz leki przeciwwirusowe (84%). Streng i wsp. (21) wykazali, że u 90% dzieci stosowano dożylnie antybiotyki średnio 13 dni (7-15 dni).

Badanie Kudo i wsp. (42) wykazało, że podawanie kortykosteroidów i wziewnych leków rozszerzających oskrzela nie wpływa na długość trwania gorączki, objawów i czasu trwania hospitalizacji.

POWIKŁANIA GRYPY

Powikłania grypy mogą występować u 27-35% pacjentów (8, 27). Są to: zapalenia płuc, oskrzeli, zatok, ucha środkowego, drgawki. Może dochodzić do niewydolności oddechowej, encefalopatii czy zaostrzenia choroby podstawowej. Mogą występować koinfekcje z innymi wirusami czy bakteriami (9, 21, 43). U niemowląt < 6. miesiąca życia zapalenie

płuc występuje u 10-26% dzieci (13, 27, 29), a do 4. roku życia u 36% dzieci (8, 18). U pacjentów z grypą A(H1N1) w 51% przypadków stwierdzano zapalenie płuc (17). Ostre zapalenie ucha środkowego rozpoznano u 8,5% dzieci (13, 29). Koinfekcje wywołane bakteriami częściej występowały u dzieci < 2. roku życia (7,5%) i z grypą A (15, 44).

Z danych CDC wynika, że każdego roku około 20 000 dzieci poniżej 5. roku życia jest hospitalizowanych w Stanach Zjednoczonych z powodu powikłań grypy (32). Średni roczny współczynnik śmiertelności z powodu grypy jest różny w zależności od kraju, roku i serotypu wirusa. W czasie ciężkiej sezonowej epidemii grypy w latach 2003-2004 w USA najwyższy wskaźnik śmiertelności stwierdzono u dzieci < 6. miesiąca życia (0,88/100 000 dzieci) (20). W grupie wiekowej 0-4 lata, a zwłaszcza wśród niemowląt < 6. miesiąca życia śmiertelność jest wyższa niż u osób w wieku 5-54 lat (7).

W Polsce co roku rejestruje się kilka przypadków zgonów dzieci z powodu grypy. W sezonie 2015/2016 odnotowano 4 zgony dzieci powyżej 14. roku życia (23).

Umieralność wśród niemowląt, spowodowana grypą, w latach 2009-2012 według Europejskiego Centrum Zapobiegania i Walki z Chorobami Zakaźnymi (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) przedstawiono w tabeli 5.

Tab. 5. Umieralność spowodowana grypą w wybranych krajach Europy wśród niemowląt według Europejskiego Centrum Prewencji i Walki z Chorobami Zakaźnymi (ECDC)*

Rok	2009		2010		2011		2012	
	Współczynnik zgonów na 100 000	Liczba zgonów	Współczynnik zgonów na 100 000	Liczba zgonów	Współczynnik zgonów na 100 000	Liczba zgonów	Współczynnik zgonów na 100 000	Liczba zgonów
Austria	1,3	1	0	0	1,3	1	0	0
Cypr	10,4	1	0	0	0	0	0	0
Francja	0	0	0,1	1	0,1	1	0	0
Gruzja	0	0	1,6	1	0	0	0	0
Niemcy	0	0	0	0	0,1	1	0,1	1
Węgry	0	0	0	0	1,1	1	0	0
Kirgistan	7,3	9	2,9	4	3,4	5	4,0	6
Holandia	0,5	1	0	0	0	0	0,6	1
Polska	0,2	1	0,2	1	0,5	2	0	0
Serbia	1,4	1	0	0	0	0	0	0
Hiszpania	0,2	1	0	0	0	0	0	0
Turcja	1,1	13	0	0	0	0	0	0
Wielka Brytania	0,3	2	0,3	2	0	0	0	0

*W państwach: Finlandia, Islandia, Irlandia, Izrael, Włochy, Łotwa, Litwa, Luksemburg, Malta, Czarnogóra, Norwegia, Portugalia, Mołdawia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwecja, Macedonia wskaźniki były 0.

PROFILAKTYKA GRYPY

Szczepienia przeciwko grypie u dzieci, szczególnie od 6. do 23. miesiąca życia, są zalecane od 2004 roku. Od 2006 roku zalecenia zostały rozszerzone na dzieci od 6. do 59. miesiąca życia. Od sezonu 2008/2009 zaleca się szczepienia wszystkim dzieciom od 6. miesiąca do 18. roku życia.

Dzieci są w pełni zaszczepione, jeśli otrzymały zalecaną liczbę dawek szczepionki przeciw grypie ponad 14 dni przed rozpoczęciem sezonu epidemicznego. ACIP od sezonu 2015/2016 u dzieci od 6. miesiąca do 8. roku życia, które przed 1 lipca 2015 roku otrzymały dwie dawki szczepionki przeciwko grypie w jednym sezonie, zaleca szczepienie jedną dawką. Dwie dawki szczepionki nie muszą być podane w tym samym sezonie. Dzieci od 6. miesiąca do 8. roku życia, które dotychczas nie były szczepione, muszą otrzymać dwie dawki szczepionki przeciwko grypie, w odstępie co najmniej 4 tygodni (45).

W Polsce według Programu Szczepień Ochronnych (PSO) w 2016 roku szczepienia przeciwko grypie są zalecane u dzieci ze wskazań indywidualnych i epidemiologicznych (46).

Szczepienia ze wskazań indywidualnych są zalecane u dzieci:

- przewlekle chorych (od ukończenia 6. miesiąca życia), szczególnie z astmą oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, niewydolnością układu krążenia, nerek, z nawracającym zespołem nerczycowym, chorobami wą-

troby, metabolicznymi, w tym z cukrzycą oraz chorobami neurologicznymi i neurorozwojowymi,

- z grup ryzyka, szczególnie zakażonych wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytosą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii, z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonych przewlekle salicylanami,
- z wadami wrodzonymi serca, zwłaszcza sinicznymi, z niewydolnością serca, z nadciśnieniem płucnym.

Szczepienia ze wskazań epidemiologicznych – są zalecane wszystkim dzieciom od ukończenia 6. miesiąca życia, w szczególności:

- zdrowym dzieciom do 60. miesiąca życia,
- przebywającym w domach pomocy społecznej oraz innych placówkach zapewniających całodobową opiekę osobom niepełnosprawnym, przewlekle chorym, przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego (46).

Oseltamiwir i zanamiwir stosuje się także w profilaktyce grypy. Wykazano ich skuteczność, jeżeli były zastosowane u osób zdrowych pozostających w gospodarstwie domowym z osobą chorą na grypę. Oseltamiwir jest zalecany w profilaktyce grypy u osób nieszczepionych przeciwko grypie, a szczególnie u osób podatnych na:

- ciężki przebieg grypy, jeżeli były w bliskim kontakcie z osobą chorą na grypę,
- zakażenie i przebywających w zamkniętych skupiskach, w których doszło do epidemicznych zachorowań (np. szpital, domy opieki),

– ciężki przebieg, w okresie zwiększonej liczby zachorowań na grypę (31).

Oseltamiwir jest także zalecany do zapobiegania grypie u niemowląt poniżej 1. roku życia podczas pandemii (8, 31). Chemioprofilaktyka poekspozycyjna obniża, ale nie eliminuje ryzyka zachorowania na grypę (8). Chemioprofilaktyka nie może zastępować szczepień przeciwko grypie, które powinny być priorytetem w profilaktyce zachorowań u dzieci powyżej 6. miesiąca życia i osób dorosłych oraz ważnym elementem zdrowia publicznego.

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres do korespondencji

*Teresa Jackowska
Klinika Pediatrii CMKP
ul. Marymoncka 99/103,
01-813 Warszawa
tel.: +48 (22) 864-11-67
e-mail: tjackowska@cmkp.edu.pl

Piśmiennictwo

1. Brydak LB: Grypa. Pandemia grypy – mit czy realne zagrożenie? Oficyna Wydawnicza Rytm, Warszawa 2008.
2. Nitsch-Osuch A: Przydatność wykonywania szybkich testów diagnostycznych w kierunku grypy u dzieci w wieku 0-5 lat – ocena wiarygodności i implikacje kliniczne. Rozprawa habilitacyjna. Oficyna Wydawnicza, Warszawski Uniwersytet Medyczny 2013.
3. Hayward A, Fragaszy E, Bermingham A et al.: Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: results of the Flu Watch cohort study. *The Lancet Resp Med* 2014; 2(6): 445-454.
4. Cromer D, van Hoek A, Jit M et al.: The burden of influenza in England by age and clinical risk group: A statistical analysis to inform vaccine policy. *J Infect* 2014; 68(4): 363-371.
5. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S et al.: Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed. Public Health Foundation, Washington DC 2015: 187-206.
6. Leung C, Tseng H, Wang W et al.: Clinical characteristics of children and adults hospitalized for influenza virus infection. *J Microbiol, Immun and Infect* 2014; 47(6): 518-525.
7. Nunes B, Viboud C, Machado A et al.: Excess Mortality Associated with Influenza Epidemics in Portugal, 1980 to 2004. *PLoS ONE* 2011; 6(6): e20661.
8. Fiore AE, Fry A, Shay D et al.; Centers for Disease Control and Prevention: Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. *MMWR Recomm Rep* 2011; 60(1): 1-24.
9. Wong KK, Jain S, Blanton L et al.: Influenza-Associated Pediatric Deaths in the United States, 2004-2012. *Pediatrics* 2013; 132(5): 796-804.
10. Ploin D, Liberas S, Thouvenot D et al.: Influenza burden in children newborn to eleven months of age in a pediatric emergency department during the peak of an influenza epidemic. *Ped Infect Dis J* 2003; 22 (suppl. 10): S218-S222.
11. Blanchard-Rohner G, Siegrist C: Vaccination during pregnancy to protect infants against influenza: Why and why not? *Vaccine* 2011; 29(43): 7542-7550.
12. Nair H, Simões E, Rudan I et al.: Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *The Lancet* 2013; 381(9875): 1380-1390.
13. Ruf B, Knuf M: The burden of seasonal and pandemic influenza in infants and children. *Eur J Ped* 2013; 173(3): 265-276.
14. Martic J, Savic N, Minic P et al.: Novel H1N1 influenza in neonates: from mild to fatal disease. *J Perinatol* 2011; 31(6): 446-448.
15. Rekhtman D, Wolf D, Levy-Khademi F et al.: Influenza A infection in young infants. *Arch Dis Child* 2010; 96(11): 1085-1087.
16. Jain S, Williams D, Arnold S et al.: Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *Eng J Med* 2015; 372(9): 835-845.
17. Aguirre E, Papenburg J, Ouakki M et al.: Comparison of Pandemic and Seasonal Influenza in the Pediatric Emergency Department. *Ped Infect Dis J* 2011; 30(8): 633-639.
18. Rhim J, Lee K, Youn Y et al.: Epidemiological and clinical characteristics of childhood pandemic 2009 H1N1 virus infection: an observational cohort study. *BMC Infect Dis* 2011; 11(1): 225. DOI: 10.1186/1471-2334-11-225.
19. Reuss A, Dehnert M, Buda S, Haas W: Differential use of antivirals for treatment of patients with influenza A(H1N1)pdm09 in Germany. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7(6): 1427-1432.
20. Rasmussen S, Jamieson D, Uyeki T: Effects of Influenza on Pregnant Women and Infants. *Obstetric Anesthesia Digest* 2013; 33(4): 208-209.
21. Streng A, Grote V, Liese J: Severe influenza cases in paediatric intensive care units in Germany during the pre-pandemic seasons 2005 to 2008. *BMC Infect Dis* 2011; 11(1): 233. DOI: 10.1186/1471-2334-11-233.
22. Učakar V, Sočan M, Trilar K: The impact of influenza and respiratory

syncytial virus on hospitalizations for lower respiratory tract infections in young children: Slovenia, 2006-2011. *Influenza Other Respi Viruses* 2013; 7(6): 1093-1102. **23.** <http://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> (data dostępu: 11.08.2016). **24.** Sadkowska-Todys M, Zieliński A, Czarkowski MP: Choroby zakaźne w Polsce w 2013 roku. *Przeegl Epidemiol* 2015; 69(2): 329-334. **25.** Albu C, Brusin S, Ciancio B: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report 2014 Respiratory tract infections. ECDC, Stockholm April 2015. **26.** Appiah GD, Blanton L, D'Mello T et al.: Centers for Disease Control and Prevention. Influenza activity – United States, 2014-15 season and composition of the 2015-16 influenza vaccine. *MMWR* 2015; 64(21): 583-590. **27.** Lopez-Medina E, Ardura M, Siegel J et al.: 2009 Influenza A in Infants Hospitalized at Younger than 6 Months. *J Pediatr* 2012; 160(4): 626-631. **28.** Zenciroglu A, Kundak A, Aydin M et al.: Swine influenza A (H1N1) virus infection in infants. *Eur J Pediatr* 2010; 170(3): 333-338. **29.** Rojo J, Ruiz-Contreras J, Fernandez M et al.: Influenza-Related Hospitalizations in Children Younger Than Three Years of Age. *Ped Infect Dis J* 2006; 25(7): 596-601. **30.** Da Dalt L, Chillemi C, Cavicchiolo M et al.: Pandemic influenza A (H1N1v) infection in pediatric population: a multicenter study in a North-East area of Italy. *Ital J Pediatr* 2011; 37(1): 24. **31.** Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2016; <http://antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf> (data dostępu: 11.08.2016). **32.** Fiore AE, Fry A, Shay D et al.: Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza. *Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60 (1): 1-24. **33.** Bender J, Ampofo K, Gesteland P et al.: Influenza Virus Infection in Infants Less Than Three Months of Age. *Ped Infect Dis J* 2010; 29(1): 6-9. **34.** Martic J, Savic N, Jankovic B et al.: Two seasons experience with pandemic A H1N1 influenza infection in neonates. *Turk J Pediatr* 2012 Nov-Dec; 54(6): 612-616. **35.** Stefańska I, Romanowska M, Brydak LB: Metody wykrywania wybranych wirusów wywołujących zakażenia układu oddechowego. *Postepy Hig Med Dosw* 2012; 66: 452-460. **36.** Chan M, Lee N, Ngai K et al.: Clinical and Virologic Factors Associated with Reduced Sensitivity of Rapid Influenza Diagnostic Tests in Hospitalized Elderly Patients and Young Children. *J Clin Microb* 2013; 52(2): 497-501. **37.** Fiore AE, Fry A, Shay D et al.: Centre for Disease Control and Prevention. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. CDC, USA 2015: 1-13. **38.** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tamiflu z dnia 09.06.2016. **39.** Charakterystyka Produktu Leczniczego Relenza z dnia 29.03.2011. **40.** Bueno M, Calvo C, Méndez-Echevarría A et al.: Oseltamivir Treatment for Influenza in Hospitalized Children Without Underlying Diseases. *Ped Infect Dis J* 2013; 32(10): 1066-1069. **41.** Husain E, Alkhabaz A, Al-Qattan H et al.: Hospitalization patterns and outcomes of infants with Influenza A(H1N1) in Kuwait. *J Infect Dev Ctries* 2012; 6(8): 632-636. **42.** Kudo K, Takasaki J, Manabe T et al.: Systemic Corticosteroids and Early Administration of Antiviral Agents for Pneumonia with Acute Wheezing due to Influenza A(H1N1)pdm09 in Japan. *PLoS ONE* 2012; 7(2): e32280. **43.** Mistry R, Fischer J, Prasad P et al.: Severe Complications in Influenza-like Illnesses. *Pediatrics* 2014; 134(3): e684-e690. **44.** Lees E, Carrol E, Gerrard C et al.: Characterisation of acute respiratory infections at a United Kingdom paediatric teaching hospital: observational study assessing the impact of influenza A (2009 pdmH1N1) on predominant viral pathogens. *BMC Infect Dis* 2014; 14(1): 343. DOI: 10.1186/1471-2334-14-343. **45.** Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ et al.: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2014-15 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 691-697. **46.** Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dn. 16 października 2015 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2016. Warszawa, dnia 19 października 2015 r. poz. 63.

nadesłano: 15.07.2016

zaakceptowano do druku: 22.07.2016