

Respirační syncytiální virus (RSV) – infekce dětí (RSV-Infektionen im Kindesalter)

Stephan V., Möller J.C., Schauer U., Weigl J.A.I.
Pädiat. Prax., 68, 2006, č. 4, s. 613-623
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

V Německu je ročně hospitalizováno 20- 25 tisíc kojenců s onemocněním dolních cest dýchacích. Infekce RSV se podílí, v závislosti na sezónním výskytu RSV, až na 90 % těchto hospitalizací. Opakované hospitalizace jsou nejčastější u dětí s bronchopulmonální dysplasií a s kardiovaskulárními chorobami. Běžně je infekce RSV prokazována pomocí testu enzymatické imunoanalýzy v nosohltanovém sekretu. Po prodromálním období s rýmou a kašlem následuje především u nejmladších kojenců bronchiolitida, obstrukční bronchitida a intersticiální pneumonie.

Na počátku nemoci je terapie symptomatická, spočívá v podávání antipyretik, tekutin a kyslíku. V době rozvinutých příznaků se podávají bronchodilatancia, kortikosteroidy, inhalace adrenalinu a methylxantinů. Dosud však chybí jednoznačný důkaz o účinnosti této léčby.

Prevence nosokomiálních RSV-nákaz spočívá v monitorování výskytu této nákazy, v uložení dětí se suspektními potížemi izolovaně od ostatních a v přísném respektování hygienického režimu, včetně dezinfekce rukou, výměny ochranných plášťů atd. Po prožití těžké RSV.infekce dolních cest dýchacích častěji dochází v prvních letech života ke zvýšené choulostivosti bronchů i k projevům ventilační obstrukce. Nejistá je souvislost alergické senzibilizace s prožitím RSV.infekce. Nelze očekávat, že v blízké době bude možné proti RSV aktivně imunizovat.

Základem prevence RSV.infekce je v současnosti pasivní imunoprolaxe rekombinantními monoklonálními protilátkami (preparát Palivizumab), reagujícími s F-proteinem RSV. Intramuskulární aplikace preparátu po dobu zvýšené cirkulace RSV dětem mladším jednoho roku vede k 55-85% omezení frekvence hospitalizace pro onemocnění vyvolané RSV. Hlavní indikace profylaktického podání preparátu jsou při bronchopulmonální dysplasií, kardiovaskulárních onemocněních a u značně předčasně narozených dětí.

Epidemiologie

Sezóna RSV-infekcí začíná v posledních letech ve střední Evropě o něco dříve, v době od konce září do konce října, zatím co dříve býval její začátek mezi koncem prosince a začátkem února. Dosud není úplně jasné, co ovlivňuje odlišnou závažnost epidemií RSV v jednotlivých rocích. Zdá se však, že čím je časnější nástup epidemie, tím bývá těžší. Sporadické případy RSV-infekcí se však mohou objevovat po celý rok.

Stejně tak není jistý rezervoár RSV. Původně se soudilo, že jím jsou dospělí pacienti se závažnými chronickými nemocemi plic. U 20 % pacientů s infekcí RSV jde o nákazu kombinovanou s dalšími původci akutních respiračních infekcí (ARI). Děti navštěvující předškolní a školní zařízení přenášejí RSV v rodinách na své mladší sourozence, prarodiče, případně na členy rodiny oslabené jinými nemocemi, nebo na těhotné matky.

Průměrná kumulativní incidence RSV-pozitivních, hospitalizovaných kojenců s ARI činí kolem 1500/100.000, u batolat v prvních dvou letech činí 725/100.000. V Německu musí být každý rok pro akutní onemocnění dolních cest dýchacích hospitalizováno cca 80000 osob mladších osmnácti let (včetně asi 24.000 kojenců). Infekce RSV se může v epidemické sezóně podílet víc než 90 % na hospitalizaci kojenců.

Podle sérologických přehledů přišlo do styku s RSV 85-90 % dvouletých dětí. Medián věku prvé infekce RSV je u dětí z předškolních zařízení 5 měsíců, u dětí vychovávaných v rodině 20 měsíců. Relativní riziko nákazy chlapců, ve srovnání s děvčaty je vyšší (RR 1,6).

Řada chronických stavů zvyšuje riziko infekce RSV, vyžadující hospitalizaci. Ve srovnání se zdravými dětmi mají děti s bronchopulmonální dysplasií RR 17,8, děti s nemocemi srdce mají RR 8,5. O něco vyšší RR platí i pro předčasně narozené děti.

Epidemiologická opatření

Z preventivních opatření ke snížení počtu RSV-onemocnění mezi zvláště ohroženými malými dětmi může být prospěšné jejich kojení a v prvních měsících života také omezení jejich styku s jinými dětmi, především v době sezónního výskytu RSV. Je vhodné dbát na řádné mytí rukou u osob trpících ARI a pobývajících poblíž malých dětí. Často je efekt těchto opatření podceňován.

Hygienická opatření proti přenosu nosokomiálních nákaz ve zdravotnických zařízeních spočívají v prevenci přenosu RSV mezi osobami, tj. v monitorování infekce, ale i ve školení personálu. Desinfekce rukou, případně nošení rukavic, jsou úhelným kamenem prevence, protože RSV se přenáší hlavně kontaminovanými rukama a předměty. Mezi další opatření patří nošení čistého pracovního oděvu a používání obličejových roušek, případně i ochranných brýlí, sloužících k ochraně personálu i pacientů. K separaci infikovaných dětí je nezbytné zajistit v sezóně RSV vyšetřování všech nově přijímaných dětí expresním testem, který detekuje RSV.

Na povrchu předmětů zůstává RSV infekční nejméně 6 hodin, prakticky až 24 hodin na membráně stetoskopu a asi 30 minut na kapesníku. Je proto třeba dbát i na desinfekci stetoskopů. Vstupní branou infekce RSV jsou hlavně oční spojivky a sliznice nosu. Zdravotní personál je v době epidemie RSV-viróz významným přenašečem viru mezi pacienty, ale bývá i zdrojem nákazy, zvláště když se mimoděk dotýká povrchu svých sliznic, nejen spojivek.

Tab. 1. Přehled preventivních epidemiologických opatření při výskytu RSV

V domácnosti:

- omezování styku s jinými dětmi (jesle apod.)
- mytí rukou u všech osob v rodině
- kojení

Ve zdravotnickém zařízení:

- desinfekce rukou, výměna pláště, ústenky, rukavic, brýlí
- školení personálu, třídění pacientů, při klinickém podezření na RSV-infekci monitorování pacienta
- speciální protokol k prevenci nosokomiálního přenosu RSV při přijímání pacientů (v jedné studii bylo z 11 zemřelých 6 nosokomiálních RSV-nákaz)
- v sezóně RSV provádět jen neodkladné operace.

Patogeneze

RSV patří spolu s viry parainfluenzy, parotitidy a spalniček do skupiny Paramyxovirů. RSV má dva typy označované jako A a B. V době sezónního výskytu RSV však může cirkulovat až šest molekulárních variant obou typů. Není jasné, zda se mezi sebou liší závažností průběhu infekce. Vstupní branou RSV do organismu je sliznice horních cest dýchacích, **inkubace** nákazy činí 2-8 dnů. Donošení novorozenci jsou chráněni mateřskými neutralizačními protilátkami, které prochází placentou, ochrana však není stoprocentní.

Nejtěžší průběh mívá infekce RSV ve 2.-6. měsíci života, kdy bývají titry mateřských protilátek nejnižší. Prožití RSV-infekce vede ke vzniku specifické buněčné imunity

Diagnostika

Ke kultivaci RSV je nejvhodnější odebraný nasofaryngeální sekret, výtěry z nosohltanu jsou úspěšné jen málokdy. Polymerázová řetězová reakce k průkazu RSV je vysoce specifická

a citlivá, nevýhodou je však ve srovnání s expresními testy její nákladnost a zatím krátká expirace soupravy

Značně rychlejší průkaz infekce RSV poskytují expresní testy enzymatické imunoanalýzy, detekující protilátky proti RSV. Barevná změna testu umožňuje odečíst výsledek pouhým okem během několika minut. Výhodou je také jednoduchý postup a příznivá cena těchto testů.

Expresní testy k průkazu RSV jsou nezbytné při vyšetření dětí s bronchiolitidou. Jejich výsledek rozhoduje o aplikaci antibiotik, potřebě dalšího laboratorního vyšetření a o izolaci pacienta. Specificita těchto testů se pohybuje kolem 90 %, jejich specifita ale souvisí s věkem. Vysoká virová nálož u nejmladších kojenců má za následek asi 80 % citlivost testů, s věkem se snižuje až na 60 %.

Klinický obraz

U většiny dětí i dospělých probíhá v epidemické sezóně infekce RSV v podobě lehkého onemocnění horních dýchacích cest (OHCD). U kojenců, především těch, kteří trpí jiným onemocněním dýchacích cest, se však může vyvinout obstrukční bronchitida. V prvních čtyřech měsících života mohou být však kojenci postiženi těžkou bronchiolitidou a intersticiální pneumonií, která může končit smrtí.

U malých dětí zpravidla začíná prodromální stadium infekce RSV rýmou a kašlem, u některých může na počátku dojít i k apnoe. Následně může dojít k bronchiolitidě, nevelkým horečkám, k rychlému, povrchnímu dýchání a dalším potížím. Rtg snímek plic je necharakteristický.

Péče o pacienty s RSV-onemocněním (podstatně zkráceno).

Při rýmě a obstrukci horních cest dýchacích v prodromálním období RSV-infekce se aplikují dekongesční nosní kapky, odsávání hlenů z nosohltanu, nebo proplachy nosní dutiny solným roztokem. Dýchání ulehčuje poloha v polosedě se zvýšenou horní částí těla. Je třeba dbát i na dostatečný přísun tekutin.

Tabulka 2.: Monitorování pacientů s RSV-infekcí.

- Uložení pacienta v poloze polosedě, se zvýšenou horní částí těla
- Dostatečný přívod tekutin, především ústy
- Soustavné klinické sledování zdravotního stavu pacienta
- Monitorování činnosti srdce, množství kyslíku v krvi, eventuálně kontroly pCO₂
- Zmírňování potíží s dýcháním nosními kapkami k dekongesci sliznic, odsávání hlenů z nosohltanu a proplachování nosu solným roztokem (0,9 % NaCl)
- Intubace, podpora dýchání a mechanická ventilace

Tabulka 3. Terapie RSV-infekcí.

- Inhalace β_2 -sympatikomimetika
- Inhalace adrenalinu
- Inhalační systémové steroidy
- Methylxanthiny
- Surfactant
- Ribavirin (inhalačně, i.v.)

Zkušenosti svědčí o schopnosti theofyllinu snížit výskyt obstrukční apnoe, proto při potížích s dýcháním se doporučuje jej zkusit. Antibiotika se aplikují jen při podezření na sekundární infekci, která však není častá.

Nosokomiální infekce (NN)

Nákaza ve zdravotnickém zařízení je jednou z hlavních příčin těžkých RSV-infekcí, protože nejčastěji postihne oslabené pacienty. Důležitým preventivním opatřením při suspektních potížích je co nejčasnější testování na RSV-infekci a izolace RSV-pozitivních

pacientů. Dnes se také stále častěji v rámci prevence NN na novorozeneckých odděleních při zjištění RSV-infekce profylakticky podává preparát PALIVIZUMAB, obsahující RSV-specifické monoklonální protilátky.

Následky RSV-infekce kojenců v pozdějším věku

Velká většina vyšetřených dětí, které prožily těžkou RSV-infekcí dolních cest dýchacích v kojeneckém věku, má v prvních letech života ve srovnání s kontrolní skupinou vyšší prevalenci potíží spojených s obstrukcí průdušek. V jedné velké studii zjistili 4,3 x vyšší riziko těchto potíží u těchto dětí ve věku šesti let, postupně ale riziko klesalo a u třináctiletých nebylo již prokazatelné. Ještě několik let po prožití infekce RSV mají děti nižší poměr FEV₁/FVC jako projev ventilační obstrukce a jejich průdušky jsou hyperreaktivní. Není jednotný názor na to, zda k následkům také patří alergická senzibilizace nebo vznik atopie.

Aktivní imunizace a pasivní profylaxe

Aktivní imunizace proti RSV zatím není. Testují se různé možnosti, např. atenuované živé vakcíny, nebo kombinované vakcíny s viry chřipky a parainfluenzy. S ohledem na riziko vzniku nadměrné imunitní reakce je však třeba velké opatrnosti. Proto je možná v současnosti jen pasivní profylaxe.

V devadesátých letech 20. století vyvinutý preparát Palivizumab obsahuje humanizované monoklonální protilátky připravené technikou rekombinace DNK, mající 95 % podíl lidských a 5 % myších složek. Klinické studie prokázaly 55% snížení podílu hospitalizovaných pro RSV-onemocnění (10,6% ve skupině s placebem proti 4,8% ve skupině, která dostala Palivizumab). Nebyly však žádné signifikantní rozdíly v úmrtnosti. Tato profylaxe je však velmi drahá a jen omezeně účinná, proto se užívá jen k ochraně vysoce ohrožených dětí.

Po prvé i.m. injekci Palivizumabu vzniká ochrana asi za 2-3 dny. Doporučuje se dávka 15 mg/kg tělesné hmotnosti. Profylaxe by měla pokrýt dobu od 1. října do 31. března, což představuje pět dávek preparátu, podaných v měsíčních intervalech. Sezóna zvýšeného výskytu RSV-infekcí se může v jednotlivých letech poněkud odlišovat, proto je třeba dbát na hlášení varovného systému surveillance ARI. K rychlému dosažení potřebné hladiny protilátek je nezbytné včas aplikovat druhou dávku preparátu, pokud možno ne později než do 25 dnů po první dávce. Také měsíční intervaly mezi jednotlivými dávkami preparátu by v žádné případě neměly být překročeny. Po aplikaci byly pozorovány vedlejší nežádoucí reakce v podobě horečky, zvýšené dráždivosti dítěte a lokálních reakcí v místě vpichu. Vzácně může dojít ke zvýšení aktivity transamináz, k dýchacím a zažívacím potížím, k leukopenii, exantému a hyperkinéze.

V prospektivní studii u nedonošených dětí se ukázalo, že podání Palivizumabu nejen omezuje výskyt akutních RSV-infekcí, ale do určité míry také snižuje výskyt následků po této infekci.

Nové objevy

Nedávno byl vyvinut nový preparát obsahující protilátky (MOTOVIZUMAB), který se na rozdíl od Palivizumabu mnohem rychleji a stabilněji váže na antigen, při čemž jeho vazebná schopnost je asi čtyřicetkrát větší. Pozoruhodné je, že dokáže zřetelně redukovat replikaci RSV v nosní sliznici, takže snižuje také nakažlivost infikované osoby. Zatím nebylo ověřeno jeho terapeutické nasazení.