

RSV w szpitalu i gabinecie lekarza pediatri

Alicja Kornacka, Jan Mazela
Klinika Zakażeń Noworodka

RSV – zapalenie oskrzelików

- Epidemiologia
- Patofizjologia
- Leczenie
- Profilaktyka

RSV – zapalenie dolnych dróg oddechowych (LRTI) < 5 r.ż.



Shi T et al. Lancet 2017;390(10098):946-958

LRTI – noworodki przedwcześnie urodzone <1r.ż.

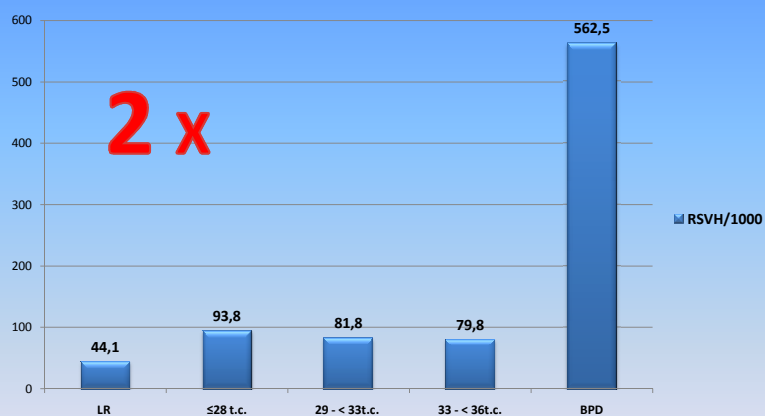
- 63,9 / 1000 zachorowalność
- 1,04 / 1000 umieralność

Stein RT et al. Pediatr Pulmonol 2017;52(04):556-569

- 84% zgonów z powodu RSV – LRTI wśród wcześniaków < 6 m-ca życia

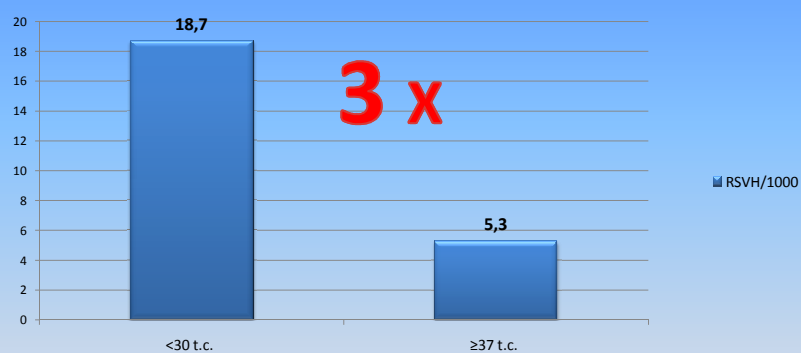
Scheltema NM et al. Lancet Glob Health 2017;5(10):e984-e991

RSV – hospitalizacja <6 m. ż.



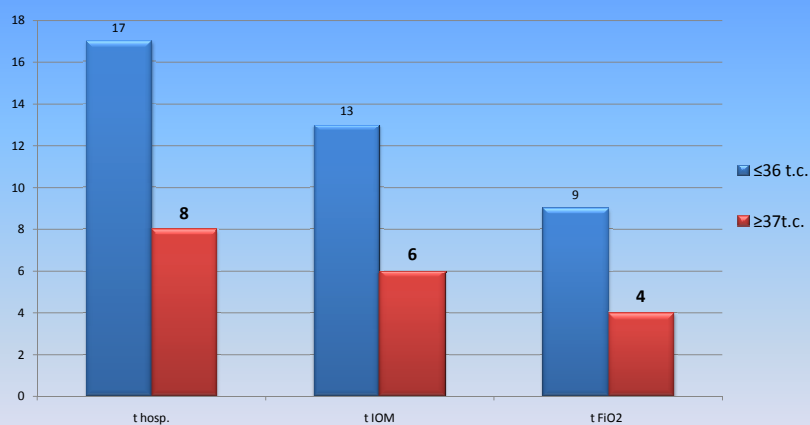
Boyce TG et al. J Pediatr 2000;137(06):865-870

RSV – hospitalizacja



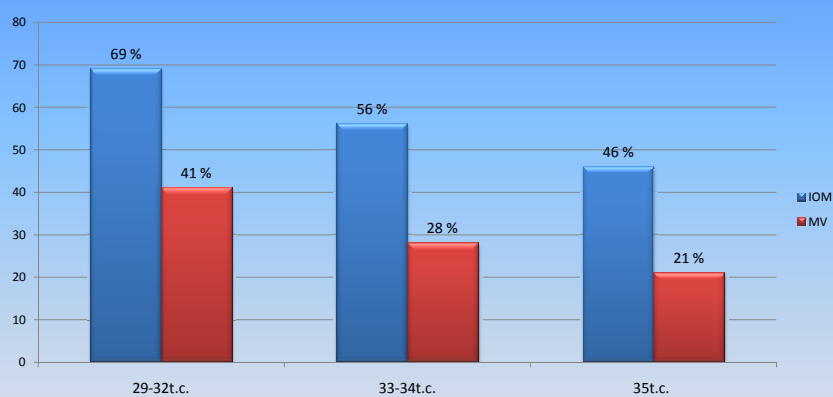
Hall CB et al. Pediatrics 2013;132(02):e341-e348

RSVH ≤ 36 t. c. vs ≥ 37 t. c. w 1 roku życia



Van de Steen O et al. Infec Dis Ther. 2016;5:125-37

RSVH < 3 m. ż.



DeVincenzo et al. PAS 2017 San Francisco

RSVH – czynniki ryzyka

- **wcześnieństwo**
- **wrodzona wada serca**
- **dysplazja oskrzelowo – płucna**
- **niedobory odporności**
- **bliskość daty urodzenia do sezonu infekcji RSV (<3 miesięcy)**
- starsze rodzeństwo w wieku przedszkolnym i szkolnym
- uczęszczanie do żłobka
- płeć męska
- wypis ze szpitala po porodzie w okresie od października do grudnia
- palenie papierosów przez matkę w trakcie ciąży lub ekspozycja środowiskowa na palaczy tytoniu
- dodatni wywiad rodzinny w kierunku atopii
- karmienie mieszane (piers plus mieszanka sztuczna)

Przyczyny większej zachorowalności w 1 – szym roku życia

- niedojrzałość układu immunologicznego
- brak immunizacji biernej przez łożysko od matki
- oskrzeliki o małej średnicy (250 μm vs 120 μm)
- słabo rozwinięta wentylacja poprzez połączenie kolateralne pomiędzy pęcherzykami płucnymi

Patogeny wywołujące zapalenie oskrzelików :



Jak wirus RS wywołuje chorobę

modele zwierzęce

ludzie z infekcją RSV naturalną i eksperymentalną

komórki nabłonka dróg oddechowych in vitro



Komórki rzęskowe nabłonka oddechowego

utrata zsynchronizowanego ruchu rzęsek po **24 godz** od zakażenia
całkowity brak ruchu rzęsek w **3 dobie** od zakażenia



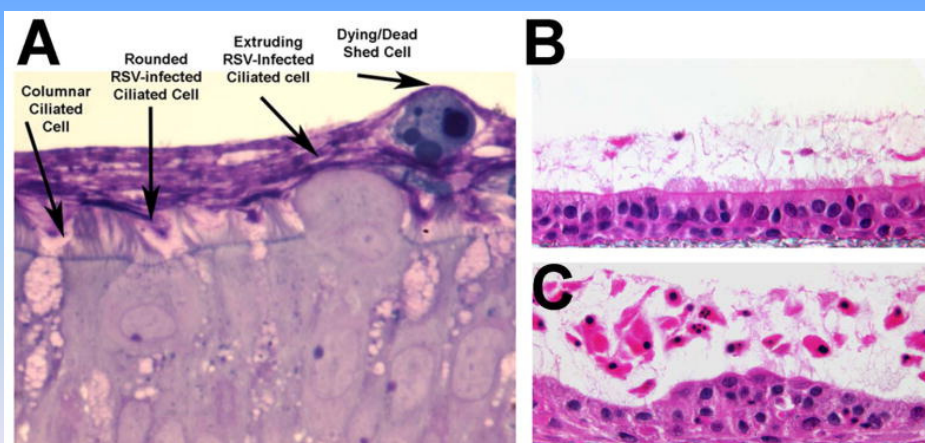
zaburzenie mechanizmu oczyszczania dróg oddechowych głównie w oskrzelikach



ZWĘŻENIE/ZATKANIE/ ŚWIATŁA OSKRZELIKÓW

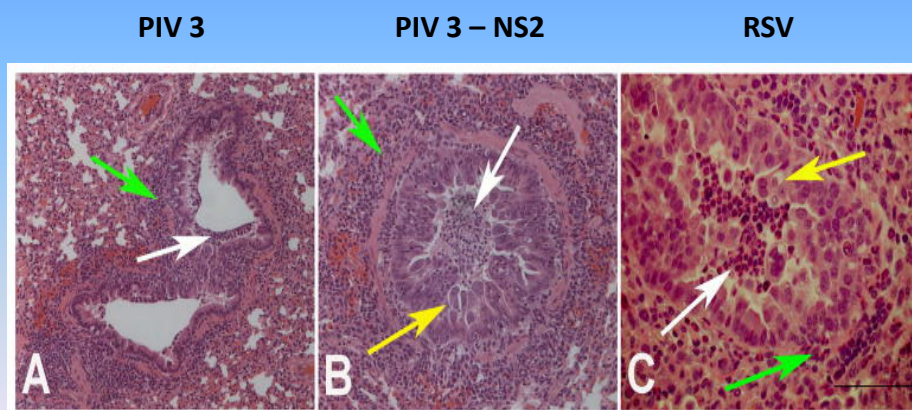
Liesman RM et al. J Clin Invest. 124:2219-2233
Randell SH et al. 2006;35:20-28

Hodowla komórek rzęskowych RSV „in vitro”



Raymond JP et al. J Pathol. 2015 January;235(2):266-276

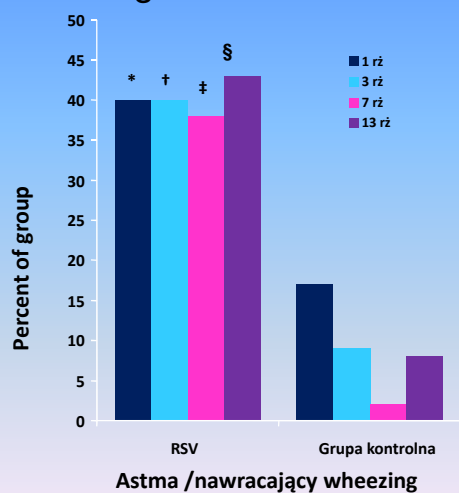
Histopatologia – przekrój przez oskrzeliki



Raymond JP et al. J Pathol. 2015 January;235(2):266-276

Przechorowanie zakażenia RSV w okresie niemowlęcym zwiększa ryzyko astmy i nadwrażliwości/wheezing do 13rż

- 47 dzieci hospitalizowanych RSV LRTI w pierwszym r. ż.
- 93 dzieci w gr kontrolnej bez RSV
- Wheezing znacznie częściej w grupie RSV+ ($P < 0.001$)



* $P=0.003$; † $P<0.001$; ‡ $P<0.0001$; § $P<0.001$;
LRTI = zakażenie dolnych dróg oddechowych

Sigurs N et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1501-1507;
Sigurs N et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:137-41

Rozpoznanie zapalenia oskrzelików:

WYWIAD: kontakt z osobą z zakażeniem wirusowym górnych dróg oddechowych;
starsze rodzeństwo; sezon zachorowań RSV ; czynniki ryzyka

objawy kliniczne

1. katar
2. zaburzenia oddychania
3. rzężenia
4. świsty
5. bezdech
6. obniżona SO₂
7. gorączka

identyfikacja drobnoustroju

1. test immunofluorescencyjny
2. test immunoenzymatyczny
80-90% czułości (<3 r.ż.)
3. ocena genomu wirusa PCR –
złoty standard 93-100% czułości

wymaz z nosa: w 6-7 dniu od
wystąpienia infekcji

Wskazania do hospitalizacji:

1. Saturacja utrzymująca się poniżej 90-92%
2. zaburzenia oddychania
3. bezdech
4. odwodnienie
5. trudności w karmieniu

Balardi E et al. Italian Journal of Pediatrics 2014, 40:65

Ocena ciężkości zapalenia oskrzelików

Balardi E et al. Italian Journal of Pediatrics 2014, 40:65

	Łagodna	Umiarkowana	Ciężka
Częstość oddechów	Prawidłowa/ nieznacznie ↑	↑	↑↑
Wysiłek oddechowy	Delikatne wciąganie międzyżebry	Umiarkowane wciąganie międzyżebry sapka	Stękanie wciąganie międzyżebry
Utlenowanie	>95%	90-95%	<90%
Karmienie	Bez problemów	50-75% dziennego zapotrzebowania	<50% dziennego zapotrzebowania
Bezdech	Nie występują	Krótkie epizody	Częste epizody, narastające

Leczenie objawowe

- tlenoterapia/ wspomaganie oddechu
- nebulizacja 3 % NaCl
- żywienie, nawadnianie
- nebulizacja z adrenaliny
- fizjoterapia klatki piersiowej
- leki rozszerzające oskrzela
- steroidy systemowe i w nebulizacji
- antybiotyki
- leki przeciwwirusowe

Profilaktyka zakażeń RSV

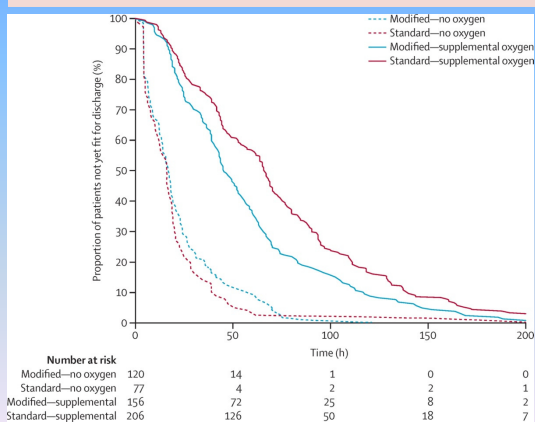
Tlenoterapia bierna Bronchiolitis of Infancy Discharge Study BIDS

- badanie RCT
- 8 oddziałów pediatrycznych
- grupa > 90%
- grupa > 94%
- 615 niemowląt (6t.ż.-12m.ż.)
- powrót do prawidłowego karmienia
- ustąpienie kaszlu
- czas do wypisu
- ponowna hospitalizacja

Cunningham S et al. Lancet 2015;386(9998):1041-1048

Wyniki BIDS

	Standard group (n=308)	Modified group (n=307)	Median difference*	HR estimate†	p value
Time to resolution cough (days)‡	15.0 (10.0 to 42.5); n=296	15.0 (10.0 to 41.0); n=293	1.00 (-1.0 to 2.0)	--	--
Time to complete return to age-appropriate weight (d)§	24.8 (14.3 to 62.3); n=294	12.5 (6.2 to 42.2); n=295	27.7 (-9.3 to 54)	--	--
Time back to normal (days)¶	12.0 (7.0 to 25.0); n=296	11.0 (6.0 to 20.0); n=293	1.0 (0 to 3.0)	--	--
Time to full to age-appropriate (d)	44.2 (38.4 to 87.3); n=283	33.2 (13.6 to 39.2); n=275	--	1.46 (1.23 to 1.73)	<0.001
Time to actual discharge (h)	50.9 (23.1 to 93.4); n=303	40.9 (21.8 to 67.3); n=301	--	1.28 (1.09 to 1.50)	0.003
Time to first supplemental oxygen (h)	26.3 (14.0 to 113); n=295	27.0 (16.3 to 32.0); n=293	--	1.37 (1.17 to 1.60)	0.0021



Cunningham S et al. Lancet 2015;386(9998):1041-1048

Wspomaganie oddechu

CPAP vs HFOT (2l/kg/min – 10l/kg/min)

CPAP

- szybsza poprawa pH
- szybsza normalizacja CO₂
- krótszy czas hospitalizacji

HFOT

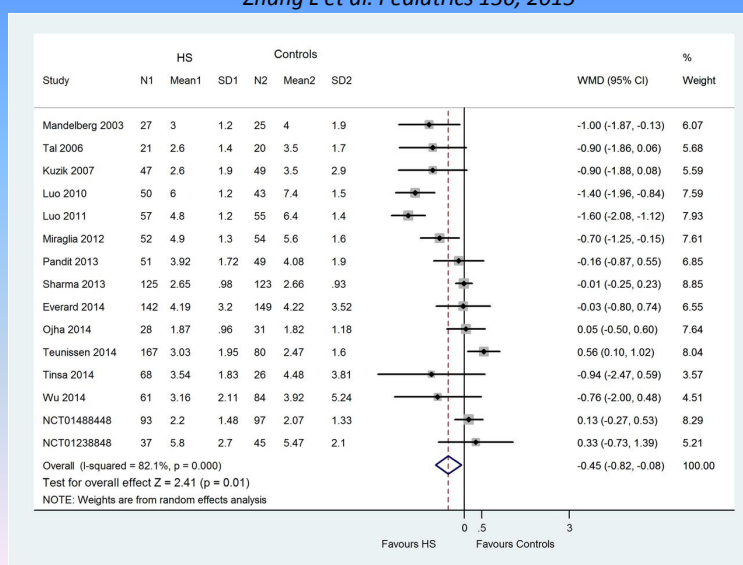
- szybsza poprawa utlenowania

Vitality G et al. Respir Care 2017;62(08):1036-1042

PARIS : Paediatric Acute Respiratory Intervention Study
HFOT vs low – flow oxygen 1400 pacjentów – wyniki 2018

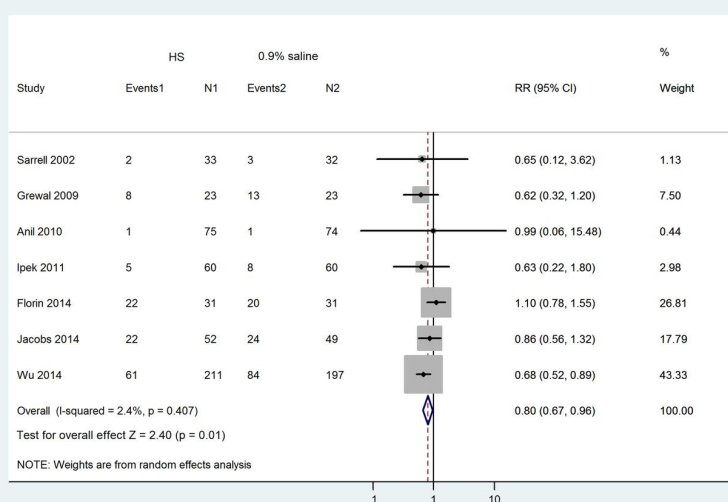
Nebulizacje z hipertonicznej soli

Zhang L et al. Pediatrics 136, 2015



Nebulizacje z hipertonicznej soli

Zhang L et al. *Pediatrics* 136, 2015



Nebulizacje z adrenaliny

- zastosowana w Izbie Przyjęć zmniejsza konieczność hospitalizacji
- nie wpływa na długość hospitalizacji
- nie stosować ambulatoryjnie

Hartling et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2011

Profilaktyka zakażeń RSV w Polsce

- Palivizumab (Synagis)
monoklonalne, humanizowane przeciwciało przeciwko RSV
- sezon zwiększonego ryzyka zachorowań – od października do kwietnia (Polska)
- min. 3 do 5 dawek, co miesiąc, domięśniowo w dawce 15mg/kg m. c.

Zmniejszenie ryzyka zakażenia RSV u pacjentów bez BPD (IMPACT)

Wiek ciążowy (tc)	Placebo (n=230)			Palivizumab (n=494)			RRR (%)	95% CI*
	n/N	%	95% CI*	n/N	%	95% CI*		
<28	1/17	5.9	0.1-28.7	1/53	1.9	0.0-10.1	67.9	-969.4,99.0
<29	4/40	10.0	2.8-23.7	2/102	2.0	0.2-6.9	80.4	-83,97.4
29-31	7/104	6.7	2.7-13.4	4/220	1.8	0.5-4.6	73.0	7.7-95.1
29-30	1/53	1.9	0.0-10.1	0/117	0.0	0.0-3.1	100.0	-564.0,100.0
29-31	4/81	4.9	1.4-12.2	3/171	1.8	0.4-5.0	64.5	-64.0, 95.4
29-32	9/117	7.7	3.6-14.1	4/256	1.6	0.4-4.0	79.7	35.7-96.9
29-33	13/143	9.1	4.9-15.0	6/327	1.8	0.7-4.0	79.8	49.0-94.2
32-34	11/102	10.8	5.5-18.5	4/204	2.0	0.5-4.9	81.8	45.4-96.5
32-35	11/109	10.1	5.1-17.3	4/221	1.8	0.5-4.6	82.1	45.9-96.6
33-34	6/66	9.1	3.4-18.7	3/119	2.5	0.5-7.2	72.3	-14.1, 96.3
33-35	6/73	8.2	3.1-17.0	3/136	2.2	0.5-6.3	73.2	-10.8, 96.4

Notario G i wsp. Health Therap. 2014;5:43

Hospitalizacja RSV < 30tc (bez BPD) i < 6mż

	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004
N	47	64	72	75	81
Płeć męska/żeńska	59.6%	48.4%	56.9%	56.0%	59.7%
CHD	2.1%	1.6%	4.2%	1.3%	4.2%
Masa ur (g)	1153±292	1163±281	1126±293	1158±265	1130±280
TC (weeks)	28.4±1.6	28.5±1.4	28.2±1.5	28.2±1.4	28.5±1.4
RDS	95.7%	93.7%	93.1%	93.3%	89.9%
PDA	31.9%	25.0%	19.4%	24.0%	31.9%
BPD*	57.4%	25.0%	38.9%	49.3%	38.9%
wiek ≤ 30tc bez BPD (lb)	21	48	49	38	50
Palivizumab (lb)	0	0	0	29	41
RSV hospitalization (lb i %)	3 (14.3%)	8 (16.7%)	5 (10.2%)	0 (0%)	1 (2%)

Grimaldi, M i wsp. Pediatr Pulmonol 2007; 42:189

Profilaktyka zakażeń RSV aktualne wytyczne:

- w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria:
 - **wiek ciążowy ≤ 28 tygodni** (ICD-10 P07.2, P07.3)
- lub
 - **dysplazja oskrzelowo-płucna** (ICD-10 P 27.1)
- w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium:
 - **wiek ciążowy 29 - 32 tygodni** (ICD-10 P07.3).

RSV - podsumowanie

- 60-80% dzieci hospitalizowanych z powodu LRTI w 1 r. ż. jest RSV +
- grupy ryzyka :
wczesniactwo, CHD, BPD, niedobory odporności
- najcięższy przebieg w pierwszych 3 miesiącach życia
- leczenie tylko objawowe
- **PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ RSV – NOWE ZALECENIA**



Dziękuję za uwagę