

儿童是流感易感人群和重症高危人群

文/《妇儿健康导刊》特约撰稿 潘 锋

流行性感冒(简称“流感”)是由流感病毒引起的一种具有高度传染性的急性呼吸道传染病,已成为一个全球性、严重的公共卫生问题。儿童是流感的高危人群,也是重症流感的高危人群,每年季节性流感期间全球有300万~500万例重症患儿。重症流感严重威胁儿童的生命健康,及时给予抗病毒治疗和接种流感疫苗是预防流感、降低流感相关重症和死亡负担的有效手段。

继发性感染是常见并发症

上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心感染科主任曹清教授介绍,流感病毒属正黏病毒科,是一种单股负链RNA病毒,包括甲型(A)、乙型(B)、丙型(C)三型。流感传播途径为呼吸道飞沫传播和接触传播,经口腔、鼻腔、眼睛等黏膜直接或间接接触感染,同时接触被流感病毒污染的日用物品也可直接感染。

曹清教授表示,继发性细菌感染是病毒性呼吸道疾病的常见并发症,且继发感染会加重病毒性肺炎的严重程度。造成流感病毒感染者易继发细菌感染的主要原因有:一是呼吸道物理性功能缺失。流感病毒能降低纤毛摆动频率,减缓呼吸道黏膜分泌液流动速率,进而导致上呼吸道物理性清除细菌能力显著下降,且呼吸道分泌物在细支气管内的滞留也为细菌侵袭提供了良好的结合位点和营养环境。二是细菌黏附受体的增加。流感病毒的表面蛋白血凝素与神经氨酸酶,能改变受感染细胞的表面蛋白受体,为细菌的黏附提供结合位点。三是免疫细胞功能失调。流感病毒可通过多种途径干扰肺泡巨噬细胞,抑制中性粒细胞功能、自然杀伤细胞的正常免疫应答等。四是改变了病原识别受体通路,增加了继发感染的风险。以上多种机制使肺炎链球菌等上呼吸道正常定植菌群,转变成为流感

继发细菌性肺炎的常见致病菌,机体正常情况下肺炎链球菌等呈无症状感染或携带,但可在一定条件下转化为致病菌对人体造成损害甚至导致死亡。

曹清教授强调,病原学检测是明确呼吸道病原体感染的可靠依据,有利于指导临床用药,监测病情,同时可以帮助监测不同病原体的流行趋势。目前,临床中一般采用抗体IgM检测、快速抗原检测和核酸检测三大类检测。抗体IgM检测是使用较多的一种检测但不能作为早期诊断使用,因为宿主免疫应答,一般抗体阳性会出现在感染5~7天后。抗原检测是门诊常用的一种快速检测手段,通常15分钟内就能出结果,多用于大人群快速筛查或者大流行的场景下。抗原检测是非常实用的一种检测手段,流感抗原检测不足之处在于其灵敏度和特异度不高,会出现假阴性和假阳性的结果。因此,对于临床高度怀疑流感而抗原阴性的情况下,最好采用核酸检测方法。核酸检测是目前国际指南认定的流感检测金标准之一,具有高灵敏度和特异度的特性。快速核酸检测如果能够在30分钟汇报结果,对于临床快速和精准诊断意义重大。因此,在发热门诊和急诊使用快速抗原或者快速核酸检测,能够帮助门诊尽早明确诊断、尽早治疗。通常传染性比较强的流感病毒等在门诊可以做抗原或核酸检测。

预防流感患儿进展为重症

天津市儿童医院邹映雪教授介绍,流行病学调查数据显示,全球每年有29万~65万例患者死于流感,其中5岁以下儿童是流感易感人群和重症病例的高危人群,儿童罹患流感后出现严重疾病和死亡的风险较高,主要死因为急性呼吸窘迫综合征与流感相关性脑病。儿童流感疾病负担较大,每年流感流行季节儿童流感罹患率为20%~39%,高流行季节年感染率甚至可

达 50% 左右,流感所致儿童死亡多见于存在基础疾病的儿童。此外,另一个更大的风险是流感会成为某些疾病的媒介,如有些儿童因为流感而继发细菌感染,其中最严重的是引起肺炎链球菌相关的疾病,容易导致患儿发生严重的侵袭性肺炎链球菌感染。与此同时,流感的暴发会造成门诊量的激增,给儿科医生带来很大的看诊压力。有统计发现流感流行季节在体温超过 38℃ 的就诊儿童中,70% 是流感造成的。可见流感会给患儿和家庭带来巨大的疾病负担,并可能导致死亡等严重的后果,因此要高度重视流感,早发现,早治疗。

首都医科大学附属北京儿童医院钱素云教授介绍,美国儿科学会(AAP)最新发布的《儿童流感的预防与控制建议(2023—2024)》指出,儿童是流感的高危人群,同时也是重症流感的高危人群,因此要尽量预防流感患儿进展为重症。重症流感包括肺炎等呼吸系统常见并发症,以及脑炎和脑病、心肌炎等肺外并发症,其中神经系统并发症是重症流感患儿的常见类型。钱素云教授强调,早期识别重症流感有助于改善患儿预后。临床中若患儿出现持续高热超过 3 天或超高热(> 41℃),患儿面色及精神状态差,出现烦躁、嗜睡、惊厥,呕吐腹泻明显、尿少、四肢凉,咳嗽频繁伴有呼吸急促、呼吸费力,血常规检测发现白细胞明显降低,C 反应蛋白或降钙素原升高,血乳酸增高,原发病加重等,均为重症流感的早期预警指标,临床医生应尽快早期识别并及时干预以改善患儿预后。

及时启动抗病毒治疗

山东第一医科大学附属省立医院陈星教授介绍,目前大部分常见的呼吸道病毒如呼吸道合胞病毒、腺病毒等都没有针对性治疗的特效药,但流感患儿有药可治。临床上常用于治疗儿童流感病毒的药物有神经氨酸酶抑制剂等,神经氨酸酶抑制剂的作用机制是选择性抑制神经氨酸酶的活性,阻止病毒由被感染细胞释放和入侵邻近细胞,减少病毒在体内的复制,对甲、乙型流感病毒均有抑制作用。指南强调,要在疾病症状出现的 48 小时内尽早开始抗流感病毒药物治疗,早期治疗可获得更好的临床效果。RNA 聚合酶抑制剂的作用机制是,通过抑制病毒基因 RNA 聚合物中的 PA 亚基核酸内切酶活性从而抑制病毒的复制,产生抗流感病毒作用。此外还有血凝素抑制剂和 M2 离子通道

阻滞剂。儿童流感的药物治疗在全年龄段(包括新生儿期),都可以选择的药物是神经氨酸酶抑制剂、血凝素抑制剂、RNA 聚合酶抑制剂,其中奥司他韦和玛巴洛沙韦是现在比较推荐的用于流感治疗的两大类抗流感病毒的药物。对于儿童流感重症病例没有治疗的时间限制,需要全程给予抗流感病毒的药物,不强调疗程和起始时间。已有研究表明,即使在疾病症状出现的 48 小时后启动抗流感病毒治疗,对重症流感的防控也有积极意义。因此,一旦确诊流感,不论轻症还是重症都需及时启动抗病毒治疗,控制患儿病情进展。

交通大学医学院附属上海市儿童医院陆权教授强调了正确评估抗病毒药物“退热”疗效的重要性。陆权教授介绍,发热是在某些外源性致热原刺激下的体温升高,如细菌、病毒或非典型微生物等都可引起发热,但发热对机体的影响需要一分为二地看待,一是机体可以通过发热清除和杀灭病毒,二是发热可以调动机体各个系统的“活力”,实际上这种发热情况对机体是有利的。但过度的发热对儿童会产生损伤,包括神经系统、精神心理、水电解质平衡等,因此从感染的角度来讲发热被认为是人体重要的防御和自我保护机制。建议流感患儿体温超过 38℃ 时可以适当服用退热药,但对于一些低热患儿建议先观察,不主张在没有明确病原的情况下服用退热药。需要注意的是,流感患儿服用退热药物后体温逐渐恢复正常,但并不代表流感病情好转,发热虽有利于机体病毒的清除,但有时“强制降温”不一定对患儿有利,有时发热只是表象,可能会掩盖患儿的原发病原。因此,流感患儿出现发热时应在积极给予退热药物治疗的同时查找病因,尽快明确诊断,针对病因早期给予合适、有针对性的治疗。

陆权教授介绍,下丘脑是体温调节的中枢,它可以通过“设定”体温来调控体温,也被称为体温“调定点”。正常情况下下丘脑体温调节中枢的“调定点”为 37℃。当体温高于 37℃ 时人体就会感觉到热,就会加快散热机制;相反,如果体温低于 37℃ 身体就会启动产能机制,通过肝脏和肌肉活动来快速产生热量。临床所用的退热药机制是将体温的“调定点”下调,如从 39℃ 下调到 37℃,这样人体的体温就会维持基础的动态平衡。但如果患儿原发病没有得到控制,短时间内强制降温,体温很快又会升高,如从 37℃ 升高到 39℃。由此可见退热药仅是通过对体温调节中枢的作用而发挥作用,但无法从根本上消除诱导发热的外源性细菌或病毒,患儿

体内的病毒毒素作用及免疫代谢产物仍会再次导致发热。因此,服用退热药后体温恢复仅代表症状缓解而非病因得到控制,不代表流感病情好转。此外,临床实践发现,服用抗病毒药物治疗感染引起的发热,体温不会降得很快,无论是感染了哪种病毒,应用哪种抗病毒药物,药物都会作用在病毒繁殖周期的某个位点上抑制病毒的生长和复制,这样病毒感染才能得到控制。所以,临床可见对于已经侵入的病毒所引起炎症反应以及体温升高,不会因为服用退热药后体温立即有所下降。

合理使用抗病毒药

首都医科大学附属北京儿童医院谢正德教授介绍,流感病毒是一种 RNA 病毒,特点是基因组稳定性较差,变异性较高,病毒可以迅速适应环境的改变或新的环境。流感病毒耐药机制是指在抗病毒药物压力下,一些药物结合位点发生了变异,导致某些曾经有效的药物不再能够抑制流感病毒的复制,药物失去了抗病毒作用,由此产生临床耐药问题。

谢正德教授介绍,流感病毒在药物的压力下为了自身的生存需要不断产生突变以适应新的环境,病毒产生耐药性以后不断自我复制,播散病毒。但变异的病毒需要找到新的宿主并进入细胞,否则不能继续传播和繁殖。因此,在流感抗病毒治疗过程中产生一些耐药现象是可以理解的,但关键是要合理使用抗病毒药,一定不能滥用抗病毒药物,因为一旦滥用抗病毒药物将会促进耐药毒株的产生和传播,这将对今后的抗病毒治疗产生非常不利的影响。

谢正德教授介绍,目前,除了流感病毒外很多的病毒仍没有特异性的抗病毒治疗药物,关于是否所有患者都需要使用抗病毒药物进行治疗这一问题,需要结合临床实际情况综合考虑。这是因为使用抗病毒药物可能会产生一些耐药毒株,如果所有病毒感染者都应用抗病毒药物可能会促进耐药毒株的产生和传播,所以合理使用抗病毒药非常重要。抗病毒药重点在于:针对高危人群首先要保证高危人群的生命安全,防止其进展为危重症甚至死亡,所以需要选择抗病毒治疗;而对于部分轻症患者来说不一定必须进行抗病毒治疗,这样能减少或防止新的耐药毒株产生和播散。

谢正德教授介绍,针对病毒的不断变异,从抗病毒药物研发的角度来讲,病毒入侵宿主细胞至少有侵入、

复制和释放 3 个关键环节,病毒要进入机体的细胞一般需要病毒表面的吸附蛋白与细胞表面的受体结合,病毒核酸(RNA 或 DNA)从病毒颗粒中释放出来,之后病毒会借助宿主细胞提供的原料进行复制和组装,最后再从细胞膜释放出病毒颗粒进行下一步的感染和传播。因此研发抗病毒药物不能只注重一个环节,应该多靶点、多环节开展研究。

儿童流感防大于治

曹清教授强调,要从 3 个方面规范化诊治与预防儿童流感和继发性呼吸道感染性疾病。一是要重视早期诊断和早期治疗。多项研究数据提示,儿童出现流感症状后 48 小时内接受治疗的效果最好,可以有效降低继发性感染的发生率。二是要重视疫苗接种。预防流感最有效的方法是接种流感疫苗,流感疫苗可以产生 50%~60% 的保护力,因此每年的流感季节推荐儿童及时接种疫苗。三是要保持健康的生活方式。流感季节呼吁各位儿童和家长,除了采取医疗预防、治疗措施外,还需要保持健康的生活方式,包括充足的睡眠、均衡的饮食、适当的锻炼等,同时保持勤洗手等良好的个人卫生习惯,在流感流行季节尽量避免去人群聚集场所,避免接触呼吸道感染患者。

陈星教授强调,流感“防大于治”。每年接种流感疫苗是预防流感最有效的手段,可以显著降低接种者罹患流感和发生严重并发症的风险。中国疾病预防控制中心发布的《中国流感疫苗预防接种技术指南(2023-2024)》建议,所有 ≥ 6 月龄且无接种禁忌的人都应接种流感疫苗。结合流感疫情形势和多病共防的防控策略,尽可能降低流感的危害,优先推荐以下重点和高危人群及时接种:医务人员,包括临床救治人员、公共卫生人员、卫生检疫人员等;60岁及以上的老年人;罹患一种或多种慢性病人群;养老机构、长期护理机构、福利院等人群聚集场所脆弱人群及员工;孕妇;6月龄~5岁儿童;6月龄以下婴儿的家庭成员和看护人员;托幼机构、中小学校、监管场所等重点场所人群。在接种剂次方面指南建议,对于流感病毒灭活疫苗,6月龄~8岁儿童如既往未接种过流感疫苗,首次接种时应接种 2 剂次,间隔 4 周以上,对于流感病毒减毒活疫苗无论是否接种过流感疫苗仅接种 1 剂次。孕妇在孕期的任一阶段均可接种灭活流感疫苗。