

美国感染病协会关于季节性流感诊断、治疗、 药物预防和机构内流感暴发应对措施 2018 指南更新儿童相关内容解读



扫码阅读电子版

秦强¹ 谢正德² 申昆玲¹

¹国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院呼吸科,国家呼吸系统疾病临床医学研究中心,北京 100045;²国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,北京市儿研所感染与病毒研究室,北京 100045

通信作者:申昆玲,Email:kunlingshen1717@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.02.003

Interpretation of the 2018 guidelines for diagnosis, treatment, chemoprophylaxis and institutional outbreak management of seasonal influenza for children, updated by the Infectious Diseases Society of America

Qin Qiang¹, Xie Zhengde², Shen Kunling¹

¹China National Clinical Research Center for Respiratory Diseases, Respiratory Department, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China; ²Infection and Virus Laboratory of Beijing Institute of Pediatrics, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: Shen Kunling, Email: kunlingshen1717@163.com

流感病毒是儿童呼吸道病毒感染中最主要的病毒病原之一,在流感流行季节儿童流感发病率为 20% ~ 50%,造成严重的社会和经济负担。中华医学会儿科学分会呼吸学组在 2015 年制定了《儿童流感诊断与治疗专家共识(2015 年版)》^[1],为儿童流感的诊治和预防提供了指导性方案,取得了较好的效果。

美国感染病协会(IDSA)2018 年更新了季节性流感诊断、治疗、药物预防和机构内暴发应对措施指南^[2]。该指南涵盖了儿童、孕妇、产后妇女,并包括特殊人群,如严重免疫损害患者、造血干细胞和实体器官移植受者等。增加了关于诊断方法的新进展,抗病毒药物的使用及何时进行病毒耐药测试,使用抗生素的指征等,并提供证据证明常规使用皮质类固醇有关的不良反应。现就指南中涉及的儿童流感的内容进行解读,希望有助于国内儿科临床医师提升对儿童流感的诊治和管理水平。

该指南建议的强度和证据的质量标准来源于 IDSA-美国公共卫生署(USPHS)临床指南推荐分级系统。推荐强度:A:支持或反对使用的意见的证据充分;B:支持或反对使用的意见的证据中等;C:支持或反对使用的意见的证据不足。证据级别:I:证据源于 1 个或多个随机对照试验。II:证据源于 1 个或多个设计良好的非随机临床试验;或由队列研究或病例对照研究得出(最好 >1 个中心);来自多个时间序列的研究;或来自具有显著意义的非对照试验研究。III:证据来自权威专

家的临床经验、描述性研究,或专业委员会的报告。

1 什么情况下医师要对患儿进行流感检测,对结果如何解读?

1.1 门诊患儿

1.1.1 流感流行期 临床医师需要对有流感样症状、肺炎或非特异性呼吸道疾患(如不伴发热的咳嗽)的高危患儿,包括免疫抑制患儿进行流感检测;也需要对呼吸道症状急性加重的患儿,以及原有基础疾病恶化的患者(如哮喘、心力衰竭、免疫缺陷等)或流感已知的并发症(如肺炎)的患儿进行流感检测(A-III)。

对于不属于流感并发症高风险人群,如流感样症状、肺炎或非特异性呼吸道疾患(如不伴发热的咳嗽)患儿,临床医师可以选择性对患儿进行流感检测。对于评估抗病毒治疗的决策或减少非必要抗生素的使用、是否需要进一步检查、是否需要继续急诊留观有一定参考意义。同时,如果涉及高危家庭接触者的抗病毒治疗或药物预防的决策,临床医师也可以考虑进行流感检测(C-III)。

1.1.2 流感非流行期 临床医师可考虑对呼吸道症状急性发作患者,伴或不伴发热,尤其是免疫抑制和高危患者进行流感检测(B-III)。

1.2 住院患儿

1.2.1 流感流行期 临床医师应该对入院时具有急性呼吸道症状的患儿(包括肺炎,伴或不伴发热)进行流感检测(A-II)。

临床医师应该对入院时表现为原有慢性心肺疾病急性恶化的患儿,存在免疫抑制或存在并发症高危因素的患儿,以及所有住院期间出现呼吸道症状急性加重或出现无其他原因可解释的呼吸窘迫的患儿进行流感检测(A-III)。

1.2.2 流感非活动期 不论患儿本次因何种原因住院,临床医师应该对所有与确诊的流感患者有接触史,或曾经去过流感流行地区,同时表现出急性呼吸道症状,伴或不伴发热的患儿,进行流感检测(A-II)。

表现有急性发热性呼吸道症状的患者,尤其儿童和/或免疫抑制者,临床医师可考虑进行流感检测(B-III)。

1.3 编者注 我国幅员辽阔,不同地区流感流行的季节不同。北方地区流感呈冬季流行模式,每年 1-2 月份单一年度高峰;最南方(广东、广西、福建、江西和海南)每年 4-6 月份单一年度高峰;湖北、湖南、四川、安徽、江苏、浙江、云南和贵州等呈每年 1-2 月份和 6-8 月份的双周期高峰。本文强调了在流感流行和非流行季节对门诊和住院患者进行流感病毒检测的建议。对门诊患者,主要是选择性地对潜在高危儿童进行流感检测,对所有的门诊患儿(特别是在我国门诊量巨大的儿童专科医院)都进行流感检测是不现实的。

2 检测流感时对标本的要求

2.1 门诊患儿出现流感样症状时,临床医师应该尽快采集上呼吸道标本,最好在症状出现 4 d 内。为提高流感病毒的检出率,采集鼻咽部标本优于其他上呼吸道标本。如果鼻咽部标本无法采集,应采集鼻腔和咽拭子标本,联合检测流感优于任一部位单一标本的送检(尤其优于咽拭子)(A-II)。

为提高流感病毒的检出率,应采用中鼻甲鼻拭子采样,优于咽拭子采样,植绒拭子优于非植绒拭子(A-II)。

2.2 对无严重下呼吸道症状的患儿,临床医师应该尽快采集鼻咽部(门诊患者优选)、中鼻甲鼻部或联合鼻咽标本进行流感检测。对呼吸衰竭接受机械通气的住院患儿,包括上呼吸道标本流感检测阴性的患者,临床医师应该尽快采集气管内吸引物或支气管肺泡灌洗液进行流感检测(A-II)。

2.3 临床医师不应该对非呼吸道部位采集的标本,如全血、血浆、血清、脑脊液、尿和大便等进行流感检测。也不应该为临床治疗目的而采集血清标本做季节性流感病毒的血清学诊断,包括单份或双份血清(A-III)。

2.4 编者注 目前门诊常用的快速检测方法阳性率不高,其重要原因之一是门诊采集的标本质量不高。这方面可以参考《儿童呼吸道感染微生物检验标本采集转运与检测建议(病毒篇)》^[3]。

3 临床医师应该如何合理地选择检测流感的方法?

3.1 对于门诊患儿,临床医师应该使用快速分子检测(如核酸扩增试验),较快速流感诊断试验(RIDT)更能提高流感病毒的检出率(A-II)。

3.2 对于住院患儿,临床医师应该使用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)或其他分子检测技术,较其他流感试验更能提高流感病毒感染的检出率(A-II)。

3.3 对于住院的有免疫缺陷或免疫抑制的患儿,临床医师应该使用涵盖各种病毒(包括流感病毒)的呼吸道病原体多重 RT-PCR 技术(A-III)。

3.4 对于非免疫抑制的住院患儿,在可能影响流感的处置措施选择(如帮助隔离措施决策、减少反复检测或减少抗生素使用等)时,临床医师可考虑使用涵盖各种病毒(包括流感病毒)的呼吸道病原体多重 RT-PCR 技术(B-III)。

3.5 对于住院患儿,临床医师不应该使用免疫荧光试验检测流感病毒抗原,也不应该使用 RIDT,除非当更敏感的分子检测试验无法使用时。在使用 RIDT 后,应采用 RT-PCR 或其他分子检测试验来确认 RIDT 的阴性结果(A-II)。

3.6 使用免疫荧光试验后,应采用 RT-PCR 或其他分子检测试验来确认免疫荧光试验的阴性结果(A-III)。

3.7 临床医师不应该使用病毒培养来做流感的初始或初步诊断,因为结果不能及时获得(A-III);但在机构内流感暴发期间,病毒培养可以考虑用来证实 RIDT 和免疫荧光试验的阴性结果;流感病毒培养也可以提供分离株做进一步研究时应用(C-II)。

3.8 临床医师不应该使用血清试验做流感诊断,因为单个血清标本结果不能可靠解释,且血清学试验需采集双份血清,间隔 2~3 周(急性/恢复期)(A-III)。

3.9 编者注 流感的实验室诊断方法主要是分子诊断和抗原诊断。抗原检测和快速诊断主要用于门诊初步诊断,根据流感诊疗方案(2018 版)^[4]和《儿童流感诊断与治疗专家共识》(2015 版)^[1]指出,流感病毒快速抗原检测阳性,结合流行病学史判断,可以临床确诊流感;对于住院患者,应该采用分子诊断;不应使用单份血清学抗体检测流感。

4 哪些疑似或确诊流感的患儿需要抗病毒治疗?

4.1 确诊流感或疑似流感,不管是否有流感疫苗接种史,只要符合下列条件,临床医师应及早开始抗病毒治疗:<2 岁的儿童;出现重症流感表现或出现疾病进展的门诊患儿,不论何时发病(A-III)。因流感住院的任何年龄的患儿,无论是否在住院前发病;有发生流感并发症的高危因素,如慢性基础疾病和免疫抑制的患儿(A-II)。

4.2 无流感并发症高危因素,确诊流感或疑似流感,不管是否接种过流感疫苗,只要出现以下任一情况,临床

医师可考虑抗病毒治疗:(1)门诊患儿,就诊前 2 d 内出现呼吸道症状(C-I);(2)有呼吸道症状,且患儿有可能与出现流感并发症高危因素的其他患者(如免疫抑制患者)日常接触时(C-III)。

4.3 编者注 临床医师应该根据患儿的年龄、病程、疾病的严重程度、潜在疾病等来确定是否抗病毒治疗。对门诊确诊或疑似流感患者,若病程短于 48 h,可考虑抗流感病毒治疗。

5 对于疑似或确诊流感的患儿,如何使用抗病毒药物?

5.1 临床医师应尽早开始神经氨酸酶抑制剂(NAI)抗病毒治疗,NAI 不需要联合使用。对于无合并症的流感,应采用口服奥司他韦 5 d,或静脉滴注单剂量帕拉米韦(A-I)。

5.2 具有确诊的或疑似免疫抑制情况,或因严重下呼吸道疾病住院的患儿[肺炎或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)],临床医师可考虑延长抗病毒治疗疗程,因为流感病毒复制经常延长(C-III)。

5.3 编者注 关于奥司他韦的应用,国内外治疗意见基本相同,美国食品与药品管理局(FDA)已批准奥司他韦用于 1 岁及以上儿童的治疗和预防,日龄 > 14 d 的新生儿仅用于治疗^[1]。在不能口服或病情严重时,儿童可以采用帕拉米韦 10 mg/kg,1 次/d,30 min 以上单次静脉滴注。国内专家共识指出,临床医师也可根据病情,采用连日重复给药,但不应超过 5 d,单次给药量的上限为 600 mg/d。指南提出对于重症病例或具有免疫抑制基础的患儿,可适当延长治疗时间,但未明确给出延长的期限,且目前临床应用数据有限,应严密观察不良反应。

6 对于确诊或疑似流感的患儿,如何鉴别和治疗合并呼吸道细菌感染?

6.1 对于确诊或疑似流感的患儿,起病时就出现严重症状(如重症肺炎、呼吸衰竭、低血压和持续高热),除常规的抗流感治疗外,临床医师应该积极开展病原学检测,并经验性地给予抗细菌治疗(A-II)。

6.2 对于经初步抗病毒治疗病情好转但又出现恶化的患儿,临床医师应积极开展病原学检测并经验性地给予抗细菌治疗。抗病毒治疗期间或经过治疗后,如果临床症状仍未见好转或出现恶化时,临床医师应排除流感之外的其他可能病因(A-III)。

6.3 对于经抗病毒治疗后 3~5 d 病情仍未见好转的患儿,临床医师可考虑合并细菌感染的可能,并开展病原学检测(C-III)。

6.4 编者注 合并细菌感染是流感发生重症的一个重要因素,因此,强调在流感重症和经抗病毒治疗后病情好转又出现恶化的患儿,可以先经验性给予抗生素治

疗,并积极开展病原学的检测。

7 什么情况下需要考虑流感病毒出现耐药,并开展耐药性检测?

7.1 以下情形可考虑开展流感 NAI 耐药试验 (1)患儿在使用 NAI 预防流感期间或之后紧接着确诊为流感(C-III);(2)患儿伴有免疫抑制基础,且有证据表明存在持续的流感病毒复制(如,经过 7~10 d 治疗后,RT-PCR 或病毒培养结果仍为阳性),同时,NAI 治疗期间或治疗后症状未见好转(B-III);(3)实验室确诊的流感患儿,却接受了预防治疗剂量的 NAI 治疗(C-III);(4)重症流感患者经 NAI 治疗未见好转,且有证据表明存在持续的流感病毒复制(C-II)。

7.2 临床医师应该熟悉流感流行期间当地疾病预防控制中心(CDC)和世界卫生组织关于流感季节 NAI 耐药毒株的发生率和地理分布的相关监测数据,以及 CDC 最新的抗病治疗推荐建议(A-III)。

7.3 编者注 本文强调,当 NAI 治疗未达到预期的预防和治疗效果时,要考虑是否耐药。同时,临床医师要熟悉流感流行期间 NAI 耐药毒株的发生率和相关监测数据,以及 CDC 最新的抗病治疗推荐建议等。

8 疑似或确诊流感患儿需要进行辅助治疗吗?

8.1 除非有明确临床指征,不应该使用激素类辅助药物治疗疑似或确诊流感、流感相关肺炎、呼吸衰竭、ARDS 等(A-III)。

8.2 临床医师不应该常规性地使用免疫球蛋白等免疫调节剂治疗疑似或确诊流感患儿(A-III)。

8.3 编者注 糖皮质激素治疗重症流感患儿尚无循证医学依据。全身使用大剂量糖皮质激素会带来严重的不良反应,如继发感染和增加流感病毒的复制等。因此,仅在对感染性休克需要血管加压药治疗的患儿可考虑使用小剂量糖皮质激素^[1]。儿童忌用阿司匹林或含阿司匹林药物以及其他水杨酸制剂。

9 除暴发疫情外,抗病毒药物不应常规或广泛地使用

9.1 以下特定情形下可以考虑预防性服用抗病毒药物 ≥3 个月的儿童,具有发生流感并发症的危险因素,或存在接种禁忌证、疫苗短缺或预计疫苗效果不佳时,临床医师可考虑在流感流行季节预防性服用抗流感药物(C-II)。特殊情况,如造血干细胞移植接受者移植后 6~12 个月,或肺移植接受者,临床医师可考虑在流感流行季节给予预防性服用抗流感药物(B-II)。

9.2 当考虑流感暴露前预防性服药时,临床医师应使用 NAI(如口服奥司他韦),而不是金刚烷胺类药物(A-II)。

9.3 ≥3 个月的儿童,当他们发生流感并发症的风险很高(严重免疫抑制患者,如造血干细胞移植接受者),或存在接种禁忌证、疫苗短缺或预计疫苗效果不佳时,临

床医师可考虑在流感病毒流行期间给予预防性服用抗流感药物,一直持续到整个流感活动期结束(A-II)。

9.4 当患儿出现临床症状时,临床医师应进行流感病毒检测,并调整抗病毒药物的治疗剂量,如无禁忌证,最好是使用具有不同耐药谱的抗病毒药物(A-II)。

9.5 ≥ 3 个月的儿童,如存在严重免疫功能不全,或在流感病毒暴露后,有接种流感疫苗禁忌证,或无法获取流感疫苗,或疫苗接种预期效果不良的人群可考虑进行抗病毒预防用药(C-II)。

9.6 一旦考虑进行暴露后预防用药,应尽早开始,最好在暴露后 48 h 内进行。如果暴露时间超过 48 h,或有症状出现,尽早开始进行足量的经验性抗病毒治疗(A-III)。

9.7 在无流感暴发的情况下,最近的一次流感暴露后,应该给予连续 7 d 的抗病毒预防用药。在进行暴露后预防之后,患儿如出现流感样症状,应进行流感检测,抗病毒药物剂量改为治疗剂量,在无禁忌证的情况下,使用具有不同耐药谱的抗病毒药物(A-III)。

9.8 编者注 这里需要指出的是,除暴发疫情外,预防性抗病毒药物不应该常规和广泛应用。 ≥ 3 个月的儿童应用奥司他韦预防流感是在特殊条件下。0~3 月龄不推荐使用预防量,除非紧急情况下,经临床评估必须应用^[1]。如果出现流感样症状,应进行流感检测,抗病毒药物剂量改为治疗剂量。

10 在医疗机构内,如何界定流感暴发,如何采取防控措施,防止暴发的进一步蔓延?

10.1 在医院内,如果发现 1 例医疗相关的实验室确诊流感病例时,就应该采取积极的监控措施,密切监控新发病例出现(A-III)。

10.2 当在同一个病区内,72 h 内发现 2 例医疗相关的实验室确诊流感病例时,应尽早开始采取预防流感暴发的防控措施,包括对密切接触的医护人员及患儿进行抗流感病毒的预防用药,并密切监测新发病例(A-III)。

10.3 当有 1 名或多名医护人员或患儿怀疑是医疗相关的流感时,标本采集当天,即使核酸检测流感病毒结果尚未得到,在送检标本的当天,预防流感暴发的防控措施也可以尽早开始(B-III)。

10.4 当医疗机构中确认流感暴发后,不论疫苗接种情况如何,对无症状或无实验室确诊依据的暴露者,抗病毒预防用药应该尽早开始,并且应该采取其他所有的防控流感暴发的措施(A-III)。

10.5 在流感暴发的机构内,应该进行抗病毒预防用药 14 d,并继续用药至最后 1 个确诊病例症状出现后 7 d(A-III)。

10.6 编者注 机构内的感染控制对于流感的治疗至

关重要,医务人员应该加强自身防护,且积极对患者及家属进行科普宣教,减少流感的传播,如保持良好的个人卫生习惯,增强体质和免疫力,勤洗手,保持环境清洁和通风,尽量减少到人群密集场所活动,保持良好的呼吸道卫生习惯,注意咳嗽礼仪,出现呼吸道感染症状应居家休息、及早就医等。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。另外,因为重症流感患儿往往合并细菌感染,特别是肺炎链球菌,所以接种肺炎球菌疫苗,也可以在一定程度上降低重症流感时继发细菌感染的可能性。

11 小结

本文结合我国儿童流感防治的指南,对 IDSA 关于季节性流感诊断、治疗、药物预防和机构内流感暴发应对措施 的 2018 指南更新内容中关于儿童流感相关内容进行了解读,内容包括门诊和住院医师如何早期识别流感样症状,并合理选择流感检测方法,如何正确选择流感检测样本,如何合理使用抗病毒药物,及如何加强流感防控等方面,这将有助于我国儿科临床医务工作者提高对流感的诊断和防治水平。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童流感诊断与治疗专家共识(2015 年版) [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(17): 1296-1303. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2015. 17. 005. Respiratory Branch of Chinese Pediatric Society of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics. Expert consensus for the diagnosis and treatment of influenza in children (2015) [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2015, 30(17): 1296-1303. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2015. 17. 005.
- [2] Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america; 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza [J]. Clin Infect Dis, 2018, [Epub ahead of print]. DOI: 10. 1093/cid/ciy866.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组呼吸道感染协作组,《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童呼吸道感染微生物检验标本采集转运与检测建议(病毒篇) [J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(9): 657-662. DOI: 10. 19538/j. ek2018090601. Cooperative Group of Respiratory Infection, the Subspecialty Group of Respiratory, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board of Chinese Journal of Practical Pediatrics. Advice on the collection, transfer and detection of microbiological testing specimen in children with respiratory infection (focusing on virus) [J]. Chin J Pract Pediatr, 2018, 33(9): 657-662. DOI: 10. 19538/j. ek2018090601.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 流行性感冒诊疗方案(2018 年版) [J]. 中国病毒病杂志, 2018, 8(2): 81-85. DOI: 10. 16505/j. 2095-0136. 2018. 0021. National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Diagnostic and treatment protocol for influenza (2018 version) [J]. Chin J Viral Dis, 2018, 8(2): 81-85. DOI: 10. 16505/j. 2095-0136. 2018. 0021.

(收稿日期: 2019-01-11)

(本文编辑: 李建华)