

Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Wirus ospy wietrznej i półpaśca (Varicella Zoster Virus, VZV) jest powszechnie występującym wirusem, a wywoływane przez niego choroby, takie jak ospa wietrzna i półpasiec opisywane były od czasów starożytnych. W latach 70-tych XX w. opracowano pierwszą szczepionkę przeciwko ospie wietrznej, która na przełomie XX/XXI wieku została wprowadzona do obowiązkowego kalendarza szczepień w wielu krajach świata. Obecnie w Polsce szczepienie przeciwko ospie wietrznej należy do szczepień zalecanych (odpłatnych) wg Programu Szczepień Ochronnych (PSO) (1). Jedynie dla pacjentów z grup ryzyka (np. dzieci z niedoborami odporności i ich rodzeństwa oraz przebywających w zakładach opiekuńczych, domach dziecka etc.) jest to szczepienie obowiązkowe (bezpłatne). Szacuje się, że rokrocznie na ospę wietrzną w Polsce zapada około 170 000 – 180 000 osób, głównie dzieci (2,3). Z uwagi na długi okres zakaźności, ciężkość potencjalnych powikłań oraz absencje pracownicze opiekunów, choroba ta generuje duże obciążenie finansowe dla systemu opieki zdrowotnej i ubezpieczeń społecznych w Polsce. Przebycie ospy wietrznej w młodszy wieku stanowi jeden z najważniejszych czynników ryzyka wcześniejszego wystąpienia półpaśca. Półpasiec, choć jest stosunkowo rzadką chorobą u dzieci, stwarza wiele trudności diagnostyczno-terapeutycznych i często powoduje konieczność hospitalizacji.

Cele rozprawy doktorskiej

1. Ocena aktualnej sytuacji epidemiologicznej ospy wietrznej u dzieci w porównaniu z okresem przed pandemią COVID-19 (Publikacja nr 1).
2. Analiza przebiegu klinicznego i powikłań pierwotnego zakażenia VZV u dzieci, w tym porównanie sytuacji z okresu przed pandemią COVID-19 i w okresie popandemicznym (Publikacja nr 1, 2).
3. Analiza epidemiologii, czynników ryzyka, przebiegu klinicznego oraz powikłań półpaśca u dzieci (Publikacja nr 3).
4. Zdefiniowanie trudności w rozpoznawaniu i leczeniu powikłań półpaśca u dzieci (Publikacja nr 3, 4, 5).

Material i metody

W skład rozprawy doktorskiej wchodzi cykl 5 publikacji, składający się z:

1. Pracy oryginalnej (retrospektywnego badania kohortowego) na grupie dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego/ Oddziale Zakaźnym Pediatrycznym Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie w latach 2019 i 2022, porównującej sytuację epidemiologiczną oraz przebieg kliniczny ospy wietrznej u dzieci w okresie przed pandemią COVID-19 i po zniesieniu obostrzeń pandemicznych. (Publikacja nr 1)
2. Pracy oryginalnej (retrospektywnego badania kohortowego) na grupie dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego/ Oddziale Zakaźnym Pediatrycznym Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie oceniającej częstość i przebieg kliniczny zapalenia wątroby u dzieci w trakcie pierwotnej infekcji VZV. (Publikacja nr 2)
3. Pracy pogładowej na temat epidemiologii, czynników ryzyka, przebiegu klinicznego oraz powikłań półpaśca u dzieci (Publikacja nr 3)
4. Listu do redakcji opisującego przypadek kliniczny zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu półpaśca u immunokompetentnego chłopca (Publikacja nr 4)
5. Opisu serii przypadków klinicznych półpaśca przebiegającego z porażeniem nerwu twarzowego u immunokompetentnych dzieci wraz z omówieniem czynników ryzyka, przebiegu klinicznego oraz metod leczenia (Publikacja nr 5)

Wyniki

W **Publikacji nr 1** analizowano grupę 221 dzieci i wykazano antycypowany wzrost liczby pacjentów hospitalizowanych z powodu ospy wietrznej (59 dzieci w 2019 vs. 162 dzieci w 2022), wraz z istotnym wzrostem mediany wieku (3 lata vs. 4 lata, $p=0,02$). Stwierdzono także nietypowy rozkład zachorowań w ciągu roku ze wzrostem zapadalności w miesiącach letnich i jesiennych (13 pacjentów w 2019 vs. 75 pacjentów w 2022, $p=0,0011$). Wśród hospitalizowanych pacjentów 98-99% nie otrzymało ani jednej dawki szczepionki przeciwko ospy wietrznej. Kontakty domowe oraz związane z uczęszczaniem do placówek opiekuńczych i szkolnych odpowiadały za 68-71% źródeł choroby. W 2022 roku zaobserwowano cięższy przebieg kliniczny ospy wietrznej z gorszym stanem ogólnym przy przyjęciu, dłuższym czasem trwania gorączki (4 dni vs. 2 dni, $p < 0.0001$) i dłuższą hospitalizacją (5 vs. 4 dni, $p=0,01$).

Najczęściej obserwowanym powikłaniem i powodem przyjęcia było nadkażenie bakteryjne wykwitów skórnych, które nie tylko występowało częściej w 2022 roku (77,8% vs. 50,8%, $p = 0,0001$), ale miało też cięższy przebieg pod postacią zapaleń tkanki podskórnej (w 2019 występowało ono u 3,4% pacjentów, a w 2022 u 13,6%, $p = 0,03$). W tym okresie stwierdzono również pięciokrotnie częściej przebieg septyczny zakażenia ($p = 0,009$), a co za tym idzie istotny wzrost częstości stosowania antybiotyków (z 71,2% na 85,2% hospitalizowanych). Pacjenci częściej wymagali też terapii skojarzonej dwoma antybiotykami (wzrost z 3,4% do 15,4%, $p=0,01$).

W Publikacji nr 2 wśród 216 badanych dzieci, u 24 dzieci stwierdzono podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), przy czym u większości z nich (79%) poziom ALT nie przekraczał dwukrotności normy, u 16,7% poziom był podwyższony nie więcej niż trzykrotnie i tylko u jednego niemowlęcia stwierdzono ponad 9-krotny wzrost ALT względem normy dla wieku. Mediana wieku w momencie rozpoznania była istotnie wyższa w grupie pacjentów z podwyższonym ALT: 5,5 lat vs. 3 lata w grupie z prawidłowym stężeniem ALT, $p = 0,02$. U 25% dzieci z podwyższonym poziomem ALT stwierdzono współwystępowanie nieżytu żołądkowo-jelitowego, co było statystycznie częstsze w porównaniu z grupą z prawidłowym stężeniem ALT ($p = 0,006$) i mogło mieć wpływ na stężenie tej aminotransferazy niezależnie od infekcji VZV. Nie potwierdzono wpływu płci, ani ciężkości stanu klinicznego pacjenta przy przyjęciu na poziom aminotransferaz. Średni czas trwania gorączki i hospitalizacji był o 1 dzień dłuższy w grupie dzieci z podwyższonym ALT. Podobnie czas do przyschnięcia wykwitów był dłuższy w tej grupie i wynosił 7,5 dnia vs 6 dni w grupie z prawidłowym poziomem ALT ($p = 0,01$). Pomimo cech zapalenia wątroby nie stwierdzono upośledzenia funkcji wątroby ocenianej za pomocą markerów krzepnięcia. U żadnego pacjenta nie rozpoznano niewydolności wątroby.

W Publikacji nr 3 wykazano, że w krajach, w których wprowadzono powszechne szczepienia przeciwko ospie wietrznej, obserwuje się spadek zachorowań na półpaśca u dzieci. Brak szczepienia przeciwko ospie wietrznej, pierwotne zakażenie VZV w wieku poniżej roku, rasa kaukaska i azjatycka, okres nastoletni, niektóre przewlekłe choroby takie jak astma, a także najprawdopodobniej ostre infekcje przebiegające z limfopenią, stanowią czynniki ryzyka rozwoju półpaśca w wieku dziecięcym. Najczęstszą lokalizacją półpaśca u dzieci są dermatomy odcinka piersiowego, a ból towarzyszący wykwitom skórnym występuje rzadziej niż u dorosłych - u ok. 28% dzieci do 5 r.ż i ok. 60% nastolatków, a sporadycznie u

dzieci szczepionych przeciwko ospie wietrznej. Powikłania w przebiegu półpaśca prawdopodobnie częściej występują u dzieci immunokompetentnych. Podkreślono również, że dokładny wywiad i badanie przedmiotowe wystarczają by wyłonić pacjentów, którzy wymagają szerszej diagnostyki w kierunku niedoborów odporności i nowotworów. W krajach o wysokiej zapadalności na zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS) warto rozważyć przesiewowe badanie w kierunku ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV) u każdego dziecka chorującego na półpasiec.

W **Publikacji nr 4** opisano przypadek dziecka z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu półpaśca ocznego i zwrócono uwagę na możliwość pojawienia się objawów ogólnych przed ujawnieniem się wysypki półpaścowej. Ponadto wskazano na możliwość przeoczenia cech zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u immunokompetentnego dziecka z półpaścem ocznym.

W **Publikacji nr 5** przedstawiono 2 przypadki zespołu Ramseya-Hunta (RHS) i podkreślono, że rozpoznanie powikłanego półpaśca u dzieci stwarza wyzwanie diagnostyczne i opóźnia wprowadzenie właściwego leczenia. Wskazano na możliwość wystąpienia półpaśca bez wysypki pęcherzykowej. Zwrócono również uwagę na rokowanie, które różni się w zależności od stopnia porażenia nerwu twarzowego i na rolę skali House'a-Brackmanna nie tylko jako narzędzia opisowego, ale również prognostycznego, co znalazło odzwierciedlenie w opisanej serii przypadków. W pracy tej podkreślono też, że w RHS udowodnione działanie terapeutyczne ma leczenie przeciwwirusowe oraz sterydoterapia, podczas gdy dla innych interwencji takich jak fizjoterapia, laseroterapia, masaże etc. brakuje silnych danych wskazujących na ich skuteczność kliniczną.

Wnioski

1. W okresie po pandemii COVID-19 i związanych z nią obostrzeniach obserwowano wzrost zachorowań na ospę wietrzną u starszych dzieci. Jest możliwe, że wspomniane obostrzenia oraz imigracja ludności w związku z agresją Rosji na Ukrainę wpłynęły na niestandardowy dla ospy wietrznej rozkład zachorowań ze wzrostem zapadalności w miesiącach letnich i jesiennych. Badanie potwierdziło praktycznie zerową wyszczepialność przeciwko ospie wietrznej wśród hospitalizowanych dzieci, a za większą część zachorowań (ok. 70%) odpowiadały kontakty domowe oraz związane z placówkami opiekuńczo-wychowawczymi i szkolnymi.
2. W okresie po zniesieniu obostrzeń związanych z COVID-19 obserwowano cięższy przebieg kliniczny ospy wietrznej: gorszy stan ogólny, dłuższy czas trwania gorączki i hospitalizacji, częstszy przebieg septyczny, częstszą konieczność stosowania terapii skojarzonej kilkoma antybiotykami. Nadkażenia bakteryjne skóry pozostają najczęstszym rodzajem powikłań ospy wietrznej, choć w 2022 roku obserwowano wzrost częstości ich występowania. U części immunokompetentnych dzieci obserwuje się wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej, ale nie stwierdzano upośledzenia wydolności wątroby u tych pacjentów.
3. Półpasiec u dzieci występuje z częstością 1,6 - 2,2 na 1000 osobolat. Czynnikiem ryzyka są brak szczepienia przeciwko ospie wietrznej, przechorowanie pierwotnej infekcji VZV w wieku poniżej roku, rasa kaukaska i azjatycka, okres nastoletni, niektóre przewlekłe choroby takie jak astma, a także najprawdopodobniej ostre infekcje przebiegające z limfopenią. Najczęstszą lokalizacją półpaśca u dzieci jest odcinek piersiowy, a ból towarzyszy wykwitom skórny rzadziej niż u dorosłych. Najczęstszym powikłaniem jest nadkażenie bakteryjne wykwitów.
4. W związku ze stosunkowo rzadkim występowaniem półpaśca u dzieci, rozpoznanie postaci powikłanych stwarza trudności diagnostyczne, co wiąże się z opóźnieniem rozpoznania i - co za tym idzie - opóźnionym włączeniem adekwatnego leczenia przyczynowego. Z drugiej strony, rozpoznanie to często budzi niepokój prowadząc często do nadmiarowych, niepotrzebnych badań diagnostycznych.

5. Wniosek ogólny wynikający z przeprowadzonego cyklu badań:

W Polsce, w związku z brakiem obowiązkowych szczepień przeciwko ospie wietrznej, choroby wywoływane przez VZV wciąż stanowią istotny problem kliniczny. Na obraz ospy wietrznej istotnie wpłynęła pandemia COVID-19, prowadząc do cięższego przebiegu klinicznego choroby oraz zwiększenia częstości i ciężkości powikłań, możliwych także w przypadku reaktywacji zakażenia. Należy tym samym wspierać działania mające na celu wprowadzenie rutynowych szczepień przeciwko zakażeniom VZV dla wszystkich dzieci.