Upala donjih dišnih puteva uzrokovana respiratornim sincicijskim virusom u djece starije od dvije godine

Ćavar, Stipe

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:433331

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Stipe Ćavar

Upala donjih dišnih puteva uzrokovana respiratornim sincicijskim virusom u djece starije od dvije godine

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2018

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, u Zavodu za infektivne bolesti djece, pod vodstvom mentora prof.dr.sc. Gorana Tešovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Popis i objašnjenje kratica

CCA – uzročnik prehlade u čimpanzi

CI – interval pouzdanosti

ECMO – izvantjelesna membranska oksigenacija

ELISA – enzimska imunoadsorpcijska metoda

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MKB-10 – međunarodna klasifikacija bolesti, 10. izdanje

PCR – lančana reakcija polimeraze

RNK – ribonukleinska kiselina

RSV – respiratorni sincicijski virus

TNF – čimbenik nekroze tumora

Sadržaj

Sažetak I
Summary II
1. Opće karakteristike respiratornog sincicijskog virusa 1
2. Epidemiološke karakteristike infekcije respiratornim sincicijskim virusom 3
3. Patogeneza infekcije respiratornim sincicijskim virusom 5
4. Patohistološke promjene prilikom infekcije RSV-om 6
5. Kliničke manifestacije infekcije respiratornim sincicijskim virusom 7
6. Dijagnostika infekcije respiratornim sincicijskim virusom 9
7. Liječenje infekcije respiratornim sincicijskim virusom 10
8. Prevencija i profilaksa infekcije respiratornim sincicijskim virusom 12
9. Svrha i cilj rada 13
10. Ispitanici i metode 13
11. Rezultati 14
12. Zaključak 17
Zahvale 18
Literatura 19
Životopis 24

Sažetak

Upala donjih dišnih puteva uzrokovana respiratornim sincicijskim virusom u djece starije od dvije godine

Stipe Ćavar

Respiratorni sincicijski virus jedan je od najvažnijih uzročnika infekcije donjih dišnih puteva u dojenčadi i male djece. Javlja se svake godine u obliku većih ili manjih epidemija, koje se u umjerenom klimatskom pojasu vremenski poklapaju sa zimom i ranim proljećem, a rasprostranjen je po čitavom svijetu. Pojava epidemija praćena je povećanim brojem hospitalizacija dojenčadi i male djece. Infekcija pogađa sve dobne skupine, a posebno su ugrožena mala djeca do druge godine života, imunokompromitirani i starije osobe. Većina djece preboli primoinfekciju do navršene druge godine života, međutim zbog izrazite antigenske varijabilnosti virusa reinfekcije su česte tijekom života, ali u puno blažem obliku. Klinički se infekcija u male djece očituje bronhitisom, bronhiolitisom ili pneumonijom, pri čemu je dominatna dijagnoza bronhiolitisa. U starije djece i odraslih prezentira se kao blaža infekcija gornjih dišnih puteva. Zlatni standard za dokazivanje RSV infekcije danas je PCR metoda. Budući da još ne postoji etiološko liječenje infekcije, koristi se suportivno liječenje te pasivna profilaksa monoklonskim protutijelom palivizumabom za populaciju pod rizikom. Još uvijek se traga za cjepivom koje bi spriječilo razvoj bolesti te zaštitilo ugroženu populaciju.

Ključne riječi: respiratorni sincicijski virus, PCR, palivizumab, populacija pod rizikom

Summary

Lower respiratory tract inflammation caused by the respiratory syncytial virus in children over two years of age

Stipe Ćavar

Respiratory syncytial virus is a major cause of lower respiratory tract infections in infants and young children. It appears every year either as big or small epidemics, which, in the moderate climate belt, correlate with winter and early spring time. The outbreak of epidemics is associated with higher hospitalization rates in infants and young children. The infection affects all age groups, but children up to two years of age, the immunocompromised and the elderly are at highest risk. Most children overcome the primary infection up until the age of two, however, due to the significant antigenic variability of the virus, reinfections can occur throughout the whole life period, with the disease being milder than in infancy. Among the younger children the infection is clinically manifested as bronchitis, bronchiolitis or pneumonia, with bronchiolitis as the dominant diagnose. In older children and adults the infection will manifest as a mild upper respiratory tract infection. Nowadays, the golden standard in the diagnosis of RSV is PCR. Due to the non-existence of etiological treatment, supportive therapy and passive prophylaxis with monoclonal antibody palivizumab are used for the population at risk. There are still efforts to produce an appropriate vaccine that would prevent the development of the disease and thus protect the population at risk.

Key words: respiratory syncytial virus, PCR, palivizumab, population at risk

1. Opće karakteristike respiratornog sincicijskog virusa

Respiratorni sincicijski virus spada u porodicu *Paramyxoviridae*, rod *Pneumovirus.* Prvi je put otkriven 1956. godine kao uzročnik prehlade u čimpanza te je nazvan CCA (eng. chimpanzee coryza agent). (1) Istraživači koji su bili u kontaktu s čimpanzama također su se zarazili, ali u puno blažem obliku. Ubrzo je virus, zahvaljujući otkrivanju protutijela na CCA i izolaciji iz obriska ždrijela, identificiran kao vrlo važan uzrok ozbiljnih infekcija donjeg dišnog sustava u dojenčadi i male djece.(1-3) CCA je 1957. godine preimenovan u respiratorni sincicijski virus zbog povezanosti s respiratornim infekcijama, ali i karakterističnog citopatskog efekta koji stvara u kulturi stanica - sincicija (sin + grč. kytos = šupljina).(3)

RSV pripada skupini jednolančanih RNK virusa i sadrži 10 gena koji kodiraju 11 virusnih proteina.(3, 4) Virion RSV-a je polimorfan, kuglasta oblika promjera 100-350 nm, ili nitasta, promjera 60-110 nm. Virusna čestica sastoji se od nukleokapside (ribonukleinski kompleks), proteinskog matriksa te lipidne vanjske ovojnice.(3) Na površini lipidne membrane nalaze se 3 proteina: glikoprotein G, fuzijski glikoprotein F te mali hidrofobni SH protein. Glikoprotein G i F glavne su antigenske determinante virusa i odgovorni su za stvaranje protutijela. G glikoprotein služi za prianjanje virusa na stanicu domaćina, dok je F glikoprotein odgovoran za prodor virusa u stanicu domaćina nakon njegove adherencije. F glikoprotein potiče i fuziju susjednih stanica te je time odgovoran za formiranje multinuklearnog sincicija. Mali hidrofobni SH protein, iako još nedovoljno razjašnjene uloge, ima bitnu ulogu u infektivnosti i rastu virusa te kao viroporin utječe na propusnost stanične membrane domaćina. (4-7) S unutarnje strane citoplazmatske membrane nalazi se protein M koji ima bitnu ulogu u sklapanju novih virusnih čestica putem interakcije s membranskim glikoproteinima.(8) Preostali strukturni proteini RSV-a nalaze se u jezgri: protein nukleokapside (N),

veliki protein (L), fosfoprotein (P) te M2-1 i M2-2. (4, 9) Virus sadrži gene za još 2 nestrukturna proteina, NS1 i NS2, koji se nalaze u inficiranim stanicama, ali ne i u virionu. Njihova ekspresija započinje prilikom pokretanja imunološkog odgovora domaćina pri čemu djeluju kao inhibitori stvaranja interferona α/β koji čine prvu liniju obrane organizma od virusnih infekcija.(10-13) Umnažanje virusnih čestica odvija se u citoplazmi stanice domaćina.(2)

Postoje dvije velike antigenske podskupine RSV-a; A i B, koje su klasificirane prema strukturnim i antigenskim razlikama u površinskom, veznom glikoproteinu G. (14, 15) U populaciji su prisutne obje skupine, a prilikom epidemija može dominirati jedna od njih ili obje mogu biti podjednako prisutne. (16-19) Unutar antigenskih podskupina javljaju se i antigenske varijacije proteina G, što omogućuje ponavljanje infekcija ovim virusom tijekom cijelog života. (20) Danas je poznato da se antigenska varijabilnost unutar osnovnih podskupina temelji na postojanju razlika na razini nukleotida, a time i razlika na razini virusnog genoma.(19, 21, 22)

2. Epidemiološke karakteristike infekcije respiratornim sincicijskim virusom

RSV se danas smatra vodećim uzrokom infekcija donjeg dišnog sustava u pedijatrijskoj populaciji, osobito kod dojenčadi i male djece. Javlja se redovito svake godine, sezonski u obliku većih ili manjih epidemija, ovisno o geografskoj širini. Za umjereno klimatsko područje karakteristična je pojava epidemije u zimu i rano proljeće, od studenog do ožujka, dok se u tropskim područjima javlja tijekom kišnih sezona. Karakteristično je da se za vrijeme epidemija u populaciji rijetko izoliraju drugi respiratorni virusi, što se naziva fenomenom interferencije. Pojava epidemija praćena je povećanim brojem hospitalizacija dojenčadi i male djece zbog respiratornih bolesti, a također je i povezana s porastom mortaliteta u najmlađim dobnim skupinama.(3, 4, 23-25) Oko 50% svih respiratornih infekcija u dječjoj dobi uzrokovano je RSV-om, od čega 90% svih bronhiolitisa, 40% pneumonija, 30% traheobronhitisa i 10% sindroma krupa. (3) Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije iz 2009. godine, incidencija RSV-a godišnje iznosi 64 milijuna oboljelih i 160 tisuća smrtnih slučajeva diljem svijeta.(26) Poznato je da preko 50% djece do navršene prve godine života preboli primoinfekciju RSV-om.(23) Povećan morbiditet izražen je kod nedonoščadi, dojenčadi mlađe od 6 mjeseci, djece s prirođenim srčanim greškama, djece s kroničnom plućnom bolesti te kod djece s T-staničnim imunodeficijencijama.(27) Dokazano je da protutijela, koje majke dojenjem prenesu djetetu, štite dijete od razvoja težih primoinfekcija, ali ne preveniraju razvoj bolesti. Prilikom primoinfekcije dolazi do stvaranja protutijela, međutim zbog već spomenute antigenske varijabilnosti virusa reinfekcije su česte, ali u znatno blažem obliku.(28) Klinička prezentacija infekcije RSV-om najviše ovisi o dobi te se može prezentirati blažom infekcijom gornjeg dišnog sustava ili pak težim infekcijama donjeg dišnog sustava poput traheobronhitisa, bronhiolitisa ili pneumonije. Pritom će odrasle osobe,

iako obolijevaju znatno rjeđe, razviti lakši klinički oblik bolesti u usporedbi sa djecom. Čimbenici koji utječu na tijek bolesti su dob, spol i socioekonomski status, a pokazalo se da su posebno ugrožena skupina muška dojenčad iz loših socioekonomskih uvjeta. Također, ističe se važnost RSV-a kao jednog od najčešćih virusnih uzročnika nozokomijalnih infekcija zbog njegove visoke infektivnosti i dugotrajne sposobnosti preživljavanja, što značajno produljuje hospitalizaciju.(3) Na području grada Zagreba i Zagrebačke županije tijekom dviju uzastopnih zimskih sezona 2012./13. te 2013./14. provedena je studija o epidemiološkim značajkama infekcije respiratornim sincicijskim virusom koja je obuhvatila djecu od 0-5 godina sa simptomima akutne infekcije dišnog sustava. Tijekom prve sezone bilo je 27,5% bolesnika s dokazanom RSV infekcijom, a tijekom druge 19,3%. Najveći udio oboljelih činila su djeca u dobi od 0-6 mjeseci (46,2%), a od kliničkih prezentacija najčešće je zabilježen sindrom bronhiolitisa (43,8%). Isto istraživanje potvrdilo je dosadašnju spoznaju o dvogodišnjem ciklusu pojavljivanja epidemija RSV-om u Hrvatskoj, pri čemu nakon velike (zimske) epidemije za 14 mjeseci slijedi mala (proljetna) epidemija, te nakon 8 mjeseci ponovno velika (zimska) epidemija.(29)

3. Patogeneza infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Infekcija RSV-om prenosi se izravnim kontaktom putem aerosola nakon kašljanja ili kihanja te putem kontaminiranih predmeta. Ulazna vrata u organizam domaćina su sluznica nosne šupljine i očne spojnice odakle se virus širi po čitavom dišnom sustavu, dok je sluznica usne šupljine manje osjetljiva. Nakon ulaska u organizam slijedi period inkubacije od 2-8 dana.(3) Virus primarno inficira cilindrične stanice s trepetiljkama respiratornog epitela putem interakcije G-glikoproteina i glikozaminoglikana na površini stanica.(30) Alveolarni makrofazi, također prijemčljivi za virus, inaktiviraju virus nakon početne replikacije stvaranjem velikih količine IL-6, IL-8 i TNF-α. U obrani organizma ulogu imaju i prirođena i stečena imunost. Budući da je klinička slika najteža u dojenčadi do 6 mjeseci života, kada bi ona trebala biti zaštićena majčinim protutijelima, smatra se da je jaka upalna reakcija posredovana imunosnim mehanizmima. Opisano je nekoliko mehanizama kojima se nastoji objasniti težina kliničke slike u male dojenčadi. Prvi, najjednostavniji mehanizam, bi bio onaj koji razvoj teške infekcije tumači nezrelošću imunološkog sustava dojenčadi, što rezultira slabijim stvaranjem neutralizirajućih protutijela na sluznici i u serumu. Pritom se smatra da i pasivno prenesena majčina protutijela inhibiraju stvaranje vlastitih protutijela. Drugi mogući mehanizam navodi kako dolazi do stvaranja imunokompleksa između majčinih IgG-protutijela i virusnih čestica, što u konačnici dovodi do razvoja reakcije preosjetljivosti tipa III. Osim navedenih imunoloških mehanizama, predisponirajući faktor za razvoj teže kliničke slike u dojenčadi su anatomski mali i uski dišni putovi. Kulminacijom patofiziološkog upalnog odgovora na RSV infekciju dolazi do dodatnog sužavanja već uskih dišnih putova sa nekrotičnim epitelom i prekomjerno izlučenom sluzi, a sužavanju dodatno doprinosi infiltracija mononukleara i edem submukoze. Nabrojane promjene dovode do formiranja

„sluznog čepa“ koji opstruira bronhiole, s posljedičnom hiperinflacijom ili kolapsom distalnih dijelova pluća. U slučaju razvoja pneumonije, promjene mogu zahvatiti i bronhe i alveole. Zbog nerazvijenosti plućnog parenhima manja je mogućnost kompenzacije nego u veće djece i odraslih, što dovodi do teških ventilacijskih smetnji.(3, 31, 32)

4. Patohistološke promjene prilikom infekcije RSV-om

Patohistološke promjene nastaju kao rezultat direktnog oštećenja respiratornog epitela virusom i imunosnim odgovorom domaćina na infekciju. Ulaskom u dišni sustav, virus inficira stanice višerednog cilindričnog epitela s trepetiljkama i vrčastim stanicama, u kojima se replicira, a potom i oslobađa nakon 3-5 dana. Prva vidljiva promjena na sluznici je hiperemija i hiperplazija epitelnih stanica, nakon čega uslijedi njihova nekroza i ljuštenje. Posljedično tome cilijarna funkcija respiratornog epitela se znatno reducira i takvo stanje može perzistirati danima nakon infekcije. Znatno smanjena funkcija cilijarnog aparata otežava evakuaciju gustog mukoznog sekreta, osobito u manjim bronhiolima, te dolazi do njihova začepljivanja sa sluzi, staničnim detritusom i fibrinom. Kao rezultat tih promjena nastaju atelektaze u pojedinim segmentima pluća. Pneumonije izazvane RSV-om, ukoliko se razviju, bit će intersticijsko-alveolarnog karaktera.(3)

5. Kliničke manifestacije infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Težina kliničke slike kod infekcije RSV-om razlikuje se prema dobnim skupinama. Najteža je u dojenačkoj i mlađoj dječjoj dobi, kada su asimtoptamtske infekcije izrazito rijetke, a manifestira se bolešću donjih dišnih putova kao bronhiolitis, pneumonija, rjeđe traheobronhitis. S druge strane, infekcije u starije djece i odraslih se najčešće manifestiraju bolešću gornjih dišnih putova s pojavom simptoma nalik prehladi, a mogu proći i asimptomatski.(3) U literaturi se spominje kako je u djece mlađe od 5 godina 22% svih infekcija donjih dišnih putova uzrokovano respiratornim sincicijskim virusom, a čak 80% svih kliničkih slučajeva bronhiolitisa se povezuje s RSV-om pri čemu je tijek bolesti ozbiljniji i teži u usporedbi s bronhiolitisima koji nisu uzrokovani RSV-om (adenovirus, virus influence, rinovirus).(33, 34) Bolest obično traje od 7 do 21 dan, a zbog težine kliničke slike u velikog broja djece je nužna hospitalizacija. Nakon razdoblja inkubacije od 2-8 dana, bolest započinje simptomima nalik prehladi: rinoreja, suhi kašalj, kihanje. Febrilitet je obično niži (oko 38°C) i ne korelira s težinom respiratornih simptoma. Postupno se, tijekom 2-4 dana, suhi kašalj sve više pojača te se u djece s razvojem bronhiolitisa ili pneumonije javljaju čujni zvižduci, opstruktivna dispneja i tahipneja sa znakovima korištenja pomoćne respiratorne muskulature. Dijete postaje nemirno, razdražljivo ili čak letargično te odbija hranu. Napredovanjem bolesti, zbog hipoksemije, može se javiti periferna cijanoza. Znakovi ozbiljnog, životno ugrožavajućeg stanja su pojava centralne cijanoze, tahipneja (>70 udisaja/min), tromost djeteta te epizode apneje. Fizikalnim pregledom mogu se naći povećana jetra i slezena, prvo zbog potisnuća spuštenom dijafragmom, a potom zbog kongestije. Klinički i rendgenološki je teško razlikovati bronhiolitis od pneumonije jer se najčešće kombiniraju. Auskultatorno je karakterističan produljen ekspirij uz zviždanje, oslabljen šum disanja, te inspiratorni

hropci i krepitacije. Rendgenogram pluća je u prosječno 30% slučajeva normalan, dok se u oko 70% slučajeva nalazi hiperinflacija pluća i „poravnanje“ dijafragme (u slučaju bronhiolitisa), te peribronhalno zadebljanje i pojačan intersticijski crtež uz pojavu konsolidacije (u slučaju pneumonije). Konsolidacija se najčešće javlja u gornjem i srednjem desnom režnju, a pleuralni izljev je rijetka pojava. Osim pojave akutne respiratorne bolesti, čest nalaz u dojenčadi je i popratna upala srednjeg uha. (3, 32, 35) Budući da preboljela infekcija RSV-om u ranom djetinjstvu ne osigurava doživotnu imunost, ovaj virus je važan patogen i u starije djece i odraslih, osobito u imunokompromitiranih i osoba starijih od 60 godina. Reinfekcija u odraslih, kao što je već spomenuto, obično rezultira blagom do umjerenom bolešću gornjih dišnih putova sa simptomima nalik prehladi. Jedno istraživanje je pokazalo da 10-22% odraslih, koji posjećuju obiteljskog liječnika zbog respiratornih simptoma, imaju infekciju RSV-om. Također, RSV se sve više identificira kao uzrok pneumonija, egzacerbacije srčanih bolesti i KOPB-a u odraslih. (36) U starijih osoba, RSV je uz influencu prepoznat kao bitan uzrok morbiditeta i iznenadne smrti, osobito kod osoba smještenih po staračkim domovima. Infekcija se u njih prezentira groznicom, anoreksijom, bronhitisom, pneumonijom, te može završiti smrću. (37)

6. Dijagnostika infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Sumnja na infekciju respiratornim sincicijskim virusom postavlja se na osnovu epidemiološke situacije, kliničke slike, dobi pacijenta, a da bi se potvrdila potrebno je virus dokazati specifičnom etiološkom dijagnostikom. Rutinske laboratorijske pretrage na početku bolesti pokazuju relativnu neutrofiliju, koja nakon toga prelazi u relativnu limfocitozu. Sedimentacija eritrocita je umjereno ubrzana, a zbog respiratornih problema u pacijenta je poželjno pratiti saturaciju kisika i acidobazni status s koncentracijama plinova, koji će biti sniženi.(3) Specifična dijagnoza RSV infekcije postavlja se detekcijom virusa, virusnih antigena ili pojedinih dijelova virusne nukleinske kiseline u respiratornom sekretu.(38) Najoptimalniji klinički materijal za analizu su aspirat sluzi te nazofaringealni lavat uzet iz stražnjeg dijela nosne šupljine, dok se bris grla i nazofarinksa ne preferiraju, ali u nedostatku drugih materijal su također prihvatljivi.(32) Laboratorijske metode dostupne za specifičnu dijagnostiku su: kultura stanica, serologija, elektronska mikroskopija, direktna i indirektna imunofluorescencija, ELISA te PCR.(39) Izolacija virusa na kulturi stanica dugo je vremena bila zlatni standard u dijagnostici RSV infekcija. Međutim, u zadnjih 10 godina je zamijenjena molekularnim metodama jer ova tehnika zahtjeva 3-6 dana kultivacije do pojave sincicijskog citopatskog efekta. Iako opsolentna, kultura stanica će i dalje imati bitnu ulogu u analizi genetskih i antigenskih promjena u virusnoj populaciji tijekom epidemija, kao i za otkrivanje novih nepoznatih virusa.(38, 39) Serologija obično nije od velike pomoći u dijagnozi respiratornih virusnih infekcija jer čak 10-30% pacijenata sa dokazanom infekcijom će ostati seronegativni, te se upotrebljava uglavnom za epidemiološke svrhe.(40) Direktna i indirektna imunofluorescencija te imunoenzimski testovi (ELISA) se koriste kao brze metode za dokaz infekcije, a zasnivaju se na dokazivanju virus specifičnih antigena pomoću

komercijalnih specifičnih protutijela, najčešće usmjerenih na glikoproteine virusne ovojnice.(3) U širokoj su kliničkoj upotrebi jer su jeftini, lako izvedivi i rezultati su dostupni u kratkom vremenskom roku, ali nedostatak ovih metoda su niska osjetljivosti i specifičnost, osobito kod imunokompromitiranih i starijih osoba.(38, 40) Molekularne metode, poput PCR-a, danas su postale zlatni standard u dijagnozi respiratornih virusa zbog visoke osjetljivosti i specifičnosti, neovisno o dobi pacijenta.(40)

7. Liječenje infekcije respiratornim sincicijskim virusom

U liječenju infekcija donjeg dišnog sustava uzrokovanih respiratornim sincicijskim virusom najvažnije je simptomatsko liječenje jer adekvatna i učinkovita etiološka terapija još ne postoji. Velike nade su se polagale u liječenje infekcije virustatskim lijekom ribavirinom, koji se pokazao povoljnim u ublažavanju simptoma i poboljšanju saturacije kisika, međutim istraživanja nisu pronašla definitivni dokaz o povoljnom učinku na konačan ishod bolesti. Zbog toga se ovaj lijek više ne preporuča kao standardna terapija, a liječnicima je ostavljeno na izbor da ga primjenjuju u djece s brojnim komorbiditetima i izrazito teškom upalom i tijekom bolesti.(3, 41) Tijekom liječenja infekcije od velike važnosti je pravilna njega pacijenta i monitoriranje vitalnih funkcija, osobito respiratornog statusa i koncentracije plinova u arterijskoj krvi.(3) Kako je u tijeku bolesti čest nalaz hipoksemija, primjena kisika je nužna u simptomatskoj terapiji kako bi se saturacija održala više od 92%.(41) Uz primjenu kisika, veoma koristan terapeutski učinak ima odstranjivanje nazofaringealnog sekreta sukcijom iz nosa. Naime, mala djeca primarno dišu na nos koji pruža oko 60% ukupnog otpora disanju, a uslijed nakupljanja sekreta otpor postaje još veći pogoršavajući hipoksemiju.(41) Mnoga djeca su u tijeku bolesti blago do umjereno

dehidrirana, pa su nadoknada tekućine i održavanje primjerene hidracije od velike važnosti.(32) U liječenju se koriste i inhalacijski bronhodilatatori (salbutamol) čija primjena izaziva neslaganja među stručnjacima, jer u podlozi ove bolesti nema prave bronhokonstrikcije, već je riječ o opstrukciji zbog edema, prekomjerne sluzi i odljuštenih stanica. Isto tako, unatoč čestoj primjeni inhalacijskih kortikosteroida u liječenju, brojne studije su pokazale neučinkovitost kortikosteroidne terapije jer je njihova primjena povezana s produženim vremenom izlučivanja virusa iz organizma te nedostatnim kliničkim benefitom. Njihova primjena opravdana je u djece s teškom kliničkom slikom te u starije djece s već postojećom dijagnozom astme.(32, 41) Upotreba antibiotika je indicirana jedino u slučaju sekundarnih bakterijskih infekcija.(3) Kod najtežih oblika upale, uz kliničku sliku kojom dominira dekompenzirana respiratorna insuficijencija, potrebna je mehanička ventilacija, a u djece kod koje mehanička ventilacija nije opcija može se upotrijebiti ECMO.(3, 41)

8. Prevencija i profilaksa infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Prevencija infekcije RSV-om ima veliko značenje na bolničkim pedijatrijskim odjelima radi sprječavanja razvoja nozokomijalnih infekcija. Tijekom epidemija RSV-a visokorizična djeca bi se trebala izolirati od djece koja imaju respiratorne simptome.(32) Od općih preventivnih mjera na prvom mjestu je edukacija osoblja o provođenju higijenskih mjera kao što su redovito pranje ruku, nošenje zaštitnih naočala i rukavica te dezinfekcija površine oko bolesnika. Isto tako, osoblje s respiratornim simptomima ne bi smjelo njegovati rizičnu djecu kod kojih postoji mogućnost razvoja teškog oblika bolesti.(3) U profilaksi infekcije, kod djece koja su pod povećanim rizikom za razvoj težeg oblika bolesti, koristi se monoklonsko protutijelo palivizumab. Palivizumab se veže na glikoprotein F virusne ovojnice te neutralizira virus i inihibira fuziju. Primjenjuje se intramuskularno, jednom mjesečno, najčešće od studenog do veljače u novorođenčadi i dojenčadi. Bitno je naglasiti kako palivizumab ima samo profilaktički učinak, ali ne i terapetuski u već oboljelih pacijenata. Indikacije za njegovu primjenu su bronhopulmonalna displazija, kongenitalne srčane greške i kronične srčane bolesti, nedonoščad rođena prije 32. tjedna gestacije, kongenitalne abnormalnosti dišnog sustava, neuromuskularne bolesti, cistična fibroza te imunokompromitirani pacijenti.(42) Uporabom palivizumaba smanjio se broj hospitalizacija kod visokorizične djece, međutim njegova primjena je ograničena zbog visoke cijene. Trenutno još ne postoji registrirano cjepivo za prevenciju RSV infekcije, iako se ulažu veliki napori u razvoj istog.(43)

9. Svrha i cilj rada

Svrha ovog rada je utvrditi razliku u morbiditetu djece starije od 2 godine s dokazanom RSV infekcijom donjih dišnih putova u odnosu na dojenčad i djecu do 2 godine života.

10. Ispitanici i metode

Ispitanici su djeca mlađa od 5 godina hospitalizirana u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ s infekcijom donjih dišnih puteva uzrokovanom RSV-om u razdoblju od 1.1.2008. do 31.12.2017. Dobna raspodjela obuhvaćala je dvije skupine djece. **I.skupinu** čine djeca od 0-2 godine, a **II. skupinu** čine djeca od 2-5 godina starosti. Retrospektivno su prikupljeni i analizirani demografski, epidemiološki i klinički podaci. Podaci o bolesnicima su prikupljeni iz baze podataka „Evidencija hospitaliziranih pacijenata“ odjela za Medicinsku dokumentaciju Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“. Bolesnici su razvrstani prema dobi, spolu, trajanju hospitalizacije, potrebi za mehaničkom ventilacijom i ishodu liječenja. Bolesnici su također bili razvrstani prema tri dijagnoze iz MKB-10 šifrarnika, a to su J12.1 – Pneumonija uzrokovana RSV-om, J20.5 – Akutni bronhitis uzrokovan RSV-om, J21.0 – Akutni bronhiolitis uzrokovan RSV-om Statistička obrada napravljena je upotrebom programa *MedCalc v.12.7.8* (*MedCalc Software, Mariakerke, Belgium*). Statistička razlika između skupina bolesnika za određene parametre testirana je $\chi 2$ – testom, Fischerovim testom i parametrijskim T-testom. Rezultati su prikazani razinom značajnosti *p*.

11. Rezultati

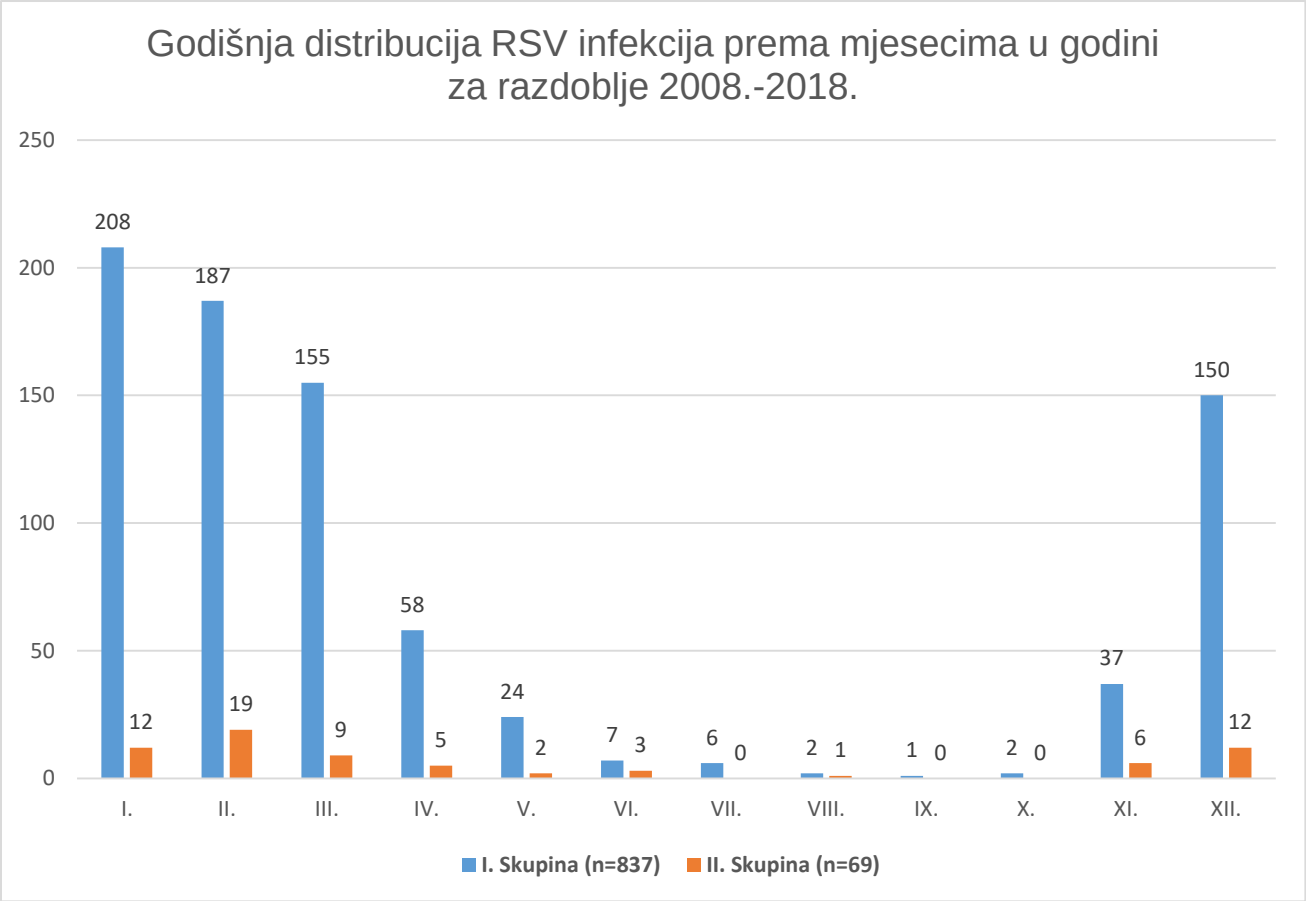
Kriterije za uključenje u ovaj rad je zadovoljilo 906 pacijenata. Pacijenti su bili podijeljeni u 2 skupine prema dobi. Usporedba rezultata između I. i II. skupine prikazana je u *Tablici 1*. U I. skupini je 837 pacijenata, a u II. skupini 69 pacijenata. Postoji statistički značajna razlika u broju hospitalizacija dobnih skupina 0-2 godine (*n*=837) i dobne skupine 2-5 godina (*n*=69) (p<0,0001). Medijan dobi u I. skupini je 2,5 mjeseca, a u II. skupini 2 godine i 7 mjeseci. Najmlađi pacijent u I. skupini bilo je dojenče staro 4 dana, a najstarije je imalo 1 godinu i 9 mjeseci. Najmlađi pacijent u II. skupini je imao 2 godine, a najstariji 4 godine i 5 mjeseci. Raspon pouzdanosti (eng. *confidence interval, CI*) za dob u I. skupini je 2,5-3,2 mjeseci, a u II. skupini 2-3 godine. U spolnoj raspodjeli M:Ž postoji statistički značajna razlika u I. skupini (p=0,019), dok u II. skupini razlika M:Ž ne postoji (p=1,000). U I. skupini postoji značajna razlika u pojavnosti dijagnoza pneumonije i bronhitisa (p<0,0001), kao i pojavnosti pneumonije i bronhiolitisa (p<0,0001) te pojavnosti bronhitisa i bronhiolitisa (p<0,0001). Ne postoji statistički značajna razlika u pojavnosti navedenih dijagnoza u II. skupini (p=0,738). Medijan dana hospitalizacije nije značajno statistički različit (p=0,751). Potreba za mehaničkom ventilacijom u I. skupini bila je u 69 (8,24%) pacijenata, a u II. skupini 1 (1,4%), što je statistički značajna razlike (p=0,001). Ishod liječenja je u I. skupini označen kao poboljšanje u 748 (89,37%) slučajeva, izlječenje u 63 (7,53%), smrtni ishod u 4 (0,48%) pacijenata, dok je zbog potrebe daljnjeg liječenja i zbrinjavanja premješteno 15 (1,79%). U II. skupini nije bilo smrtnih slučajeva, a poboljšanje je zabilježeno u 65 (94,20%) pacijenata. Spomenuti podaci prikazani su u *Tablici 1*. Sezonska raspodjela bolesnika liječenih zbog infekcije donjega dijela dišnog sustava

prikazana je na slici 1. Najveći broj bolesnika s dokazanom RSV infekcijom

hospitaliziran je u razdoblju između studenog i ožujka.

Tablica 1. Bolesnici s infekcijom donjega dišnog sustava uzrokovanom RSV-om mlađi od 5 godina

Varijable		I. Skupina *n* = 837	II. Skupina *n* = 69
Dob, godine, medijan, (raspon dobi), CI		0 g. i 2,5 mj. (4 d. - 1 g. i 9 mj.); 95% CI je 2,5 – 3,2 mj.	2.g. i 7 mj. (2g. – 4g. i 5 mj.); 95% CI je 2-3 g.
Dani hospitalizacije, medijan, Broj dana hospitalizacije, Raspon hospitalizacije		6, 6424, (2-60)	4, 322, (2-18)
Mehanička ventilacija, *n* (%)		69 (8,24)	1 (1,4)
Spol	Muški spol, *n* (%)	453 (54,12)	34 (49,28)
	Ženski spol, *n* (%)	384 (45,88)	35 (50,72)
Dijagnoze, *n* (%)	J12.1	40 (4,78)	22 (31,88)
	J20.5	10 (1,19)	21 (30,44)
	J21.0	787 (94,03)	26 (37,68)
Ishod liječenja, *n* (%)	Izliječen	63 (7,53)	3 (4,35)
	Nepoznato	7 (0,84)	0 (0,00)
	Poboljšan	748 (89,37)	65 (94,20)
	Premještaj	15 (1,79)	1 (1,45)
	Smrtni ishod	4 (0,48)	0 (0,00)



Slika 1. Sezonska distribucija oboljelih s dokazanom RSV infekcijom donjega dišnog sustava 2008. – 2017.

12. Zaključak

Upala donjih dišnih puteva uzrokovana RSV-om u djece starije od 2 godine je značajno blaža i rjeđa bolest u odnosu na djecu mlađu od 2 godine. Klinički entiteti povezani s RSV infekcijom su jednako zastupljeni, za razliku od skupine do 2 godine gdje je dominantna prezentacija bolesti bronhiolitis. U odnosu na mlađu djecu, kod djece starije od 2 godine hospitalizacije su znatno rjeđe, a morbiditet, sudeći po broju bolesnika koji zahtijevaju mehaničku respiracijsku potporu, blaži.

Zahvale

Zahvaljujem se mentoru prof. dr. sc. Goranu Tešoviću na srdačnoj i stručnoj pomoći.

Zahvaljujem se prim. Elviri Čeljuski-Tošev, dr.med na uloženom vremenu i pomoći koju mi je pružila prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima na ljubavi i podršci koju su mi iskazali tijekom cijelog studija.

Također, veliko hvala mojim prijateljima koji su bili uz mene tijekom studiranja i pomogli u grafičkoj izradi ovog rada.

Literatura

1. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. Paediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S119-26.
2. Collins PL, Graham BS. Viral and Host Factors in Human Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. J Virol [Internet]. 2008;82(5):2040–55. Available from: http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.01625-07
3. Vince A. Infektologija. 1st ed. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S, editors. Zagreb: Profil; 2006. 471-77 p.
4. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus - A comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2013;45(3):331–79.
5. Levine S, Kaliaber-Franco R, Paradiso PR. Demonstration that glycoprotein G is the attachment protein of respiratory syncytial virus. J Gen Virol. 1987;68(9):2521–4.
6. Martin D, Calder LJ, Garcia-Barreno B, Skehel JJ, Melero JA. Sequence elements of the fusion peptide of human respiratory syncytial virus fusion protein required for activity. J Gen Virol [Internet]. 2006;87(Pt 6):1649–58. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16690930
7. Carter SD, Dent KC, Atkins E, Foster TL, Verow M, Gorny P, et al. Direct visualization of the small hydrophobic protein of human respiratory syncytial virus reveals the structural basis for membrane permeability. FEBS Lett [Internet]. 2010;584(13):2786–90. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2010.05.006
8. Ghildyal R, Ho A, Jans DA. Central role of the respiratory syncytial virus matrix protein in infection. FEMS Microbiol Rev. 2006;30(5):692–705.
9. Villanueva N, Hardy R, Asenjo a, Yu Q, Wertz G. The bulk of the phosphorylation of human respiratory syncytial virus phosphoprotein is not essential but modulates viral RNA transcription and replication. J Gen Virol. 2000;81(Pt 1):129–33.
10. Bossert B, Marozin S, Conzelmann K-K. Nonstructural proteins NS1 and NS2 of bovine respiratory syncytial virus block activation of interferon regulatory factor 3. J Virol [Internet]. 2003;77(16):8661–8. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=167228&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

11. Bossert B, Conzelmann K-K. Respiratory syncytial virus (RSV) nonstructural (NS) proteins as host range determinants: a chimeric bovine RSV with NS genes from human RSV is attenuated in interferon-competent bovine cells. J Virol [Internet]. 2002;76(9):4287–93. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=155099&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
12. Schlender J, Bossert B, Buchholz U, Conzelmann KK. Bovine respiratory syncytial virus nonstructural proteins NS1 and NS2 cooperatively antagonize alpha/beta interferon-induced antiviral response. J Virol. 2000;74(18):8234–42.
13. Spann KM, Tran KC, Collins PL. Effects of Nonstructural Proteins NS1 and NS2 of Human Respiratory Syncytial Virus on Interferon Regulatory Factor 3 , NF- κ B , and Proinflammatory Cytokines. J Virol. 2005;79(9):5353–62.
14. Diseases I. The Fusion Glycoproteins of Human Respiratory Syncytial Virus of Subgroups A and B : Sequence Conservation Provides a Structural Basis for Antigenic Relatedness By P H I L I P R . J O H N S O N 1 , 2 AND P E T E R L . C O L L I N S m * 1Laboratory of Infe. 1988;2:2623–8.
15. Mlinaric-Galinovic G, Vojnovic G, Cepin-Bogovic J, Bace A, Bozikov J, Welliver RC, et al. Does the viral subtype influence the biennial cycle of respiratory syncytial virus? Virol J. 2009;6(November 2007):1–7.
16. Freymuth F, Petitjean J, Pothier P, Brouard J, Norrby E. Prevalence of respiratory syncytial virus subgroups A and B in France from 1982 to 1990. J Clin Microbiol. 1991;29(3):653–5.
17. Zhang ZY, Du LN, Chen X, Zhao Y, Liu EM, Yang XQ, et al. Genetic variability of respiratory syncytial viruses (RSV) Prevalent in southwestern china from 2006 to 2009: Emergence of subgroup B and A RSV as dominant strains. J Clin Microbiol. 2010;48(4):1201–7.
18. Shobugawa Y, Saito R, Sano Y, Zaraket H, Suzuki Y, Kumaki A, et al. Emerging genotypes of human respiratory syncytial virus subgroup A among patients in Japan. J Clin Microbiol. 2009;47(8):2475–82.
19. Peret TC, Golub JA, Anderson LJ, Hall CB, Schnabel KC. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. J Gen Virol [Internet]. 1998;79(9):2221–9. Available from: http://jgv.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-79-9-2221

20. García-Barreno B, Palomo C, Peñas C, Delgado T, Perez-Breña P, Melero J a. Marked differences in the antigenic structure of human respiratory syncytial virus F and G glycoproteins. J Virol. 1989;63(2):925–32.
21. Sullender WM, Sun L, Anderson LJ. Analysis of Respiratory Syncytial Virus Genetic Variability with Amplified cDNAs. 1993;31(5):1224–31.
22. Sullender WM, Anderson LJ, Anderson K, Wertz GW. Differentiation of respiratory syncytial virus subgroups with cDNA probes in a nucleic acid hybridization assay. J Clin Microbiol. 1990;28(8):1683–7.
23. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. J Am Med Assoc. 1999;282(15):1440–6.
24. Panayiotou C, Richter J, Koliou M, Kalogirou N, Georgiou E, Christodoulou C. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children in Cyprus during three consecutive winter seasons (2010-2013): Age distribution, seasonality and association between prevalent genotypes and disease severity. Epidemiol Infect. 2014;142(11):2406–11.
25. Martin AJ, Gardner PS, McQuillin J. Epidemiology of respiratory viral infection among paediatric inpatients over a six-year period in north-east England. Lancet (London, England) [Internet]. 1978;2(8098):1035–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/82045
26. Mlinarić-Galinović G, Jović M, Knezović I, Tešović G, Čepin-Bogović J, Ivković-Jureković I, et al. Epidemiološke Osobine Infekcija Respiratornim Sincicijskim Virusom Tijekom 2009. I 2010. Godine U Zagrebu I Zagrebačkoj Županiji. Med [Internet]. 2012;48(1):79–84. Available from: http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84861557824&partnerID=tZOtx3y1%5Cnhttp://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84861952221&partnerID=tZOtx3y1
27. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. J Pediatr [Internet]. 2003;143(5):112–7. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347603005080
28. Mufson MA, Belshe RB, Orvell C, Norrby E. Subgroup characteristics of respiratory syncytial virus strains recovered from children with two consecutive infections. J Clin Microbiol. 1987;25(8):1535–9.

29. Tabain I. EPIDEMIOLOŠKE ZNAČAJKE INFEKCIJA RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM U ZAGREBU TIJEKOM DVIJU UZASTOPNIH ZIMSKIH SEZONA. Acta Med Croat. 2017;71:115-20.
30. Tripp RA. Pathogenesis of Respiratory Syncytial Virus Infection. Viral Immunol [Internet]. 2004;17(2):165–81. Available from: http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/0882824041310513
31. McNamara PS, Smyth RL. The pathogenesis of respiratory syncytial virus disease in childhood. Br Med Bull. 2002;61:13–28.
32. Crowe JE. Respiratory Syncytial Virus. In: Kliegman MD RM, Stanton MD BF, St Geme MD JW, Schor MD, PhD NF, editors. Nelson Textbook of Pediatrics [Internet]. 20th ed. Elsevier; 2016. p. 1606–1609.e1. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B978145577566800260X
33. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. Lancet [Internet]. 2010;375(9725):1545–55. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1
34. Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk Factors in Children Hospitalized With RSV Bronchiolitis Versus Non-RSV Bronchiolitis. Pediatrics [Internet]. 2010;126(6):e1453–60. Available from: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-0507
35. Schaffer K, La Rosa AM, Whimbey E. Respiratory viruses. In: Cohen MB BS FRCP FRCPath FRCPE FMedSci J, Opal MD SM, Powderly MD FRCPI WG, editors. Infectious diseases [Internet]. 3rd ed. Elsevier; 2010. p. 1598–608. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/3-s2.0-B9780323045797001623
36. Robinson RF. Impact of respiratory syncytial virus in the United States. Am J Heal Pharm. 2008;65(23 SUPPL. 8):6–9.
37. Mlinaric-Galinovic G, Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in the elderly. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 1996;15(10):777–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9072495
38. Popow-Kraupp T, Aberle JH. Diagnosis of respiratory syncytial virus infection. Open Microbiol J [Internet]. 2011;5:128–34. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22262985%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3258569

39. Hendrickson KJ. Advances in the Laboratory diagnosis of viral respiratory disease. Pediatr Infect Dis J. 2004;23(1):S6-10.
40. Henrickson KJ, Hall CB. Diagnostic assays for respiratory syncytial virus disease. Pediatr Infect Dis J. 2007;26(11 SUPPL.):36–40.
41. Black CP. Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. Respir Care. 2003;48:210–33.
42. Principles O. Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. Pediatrics [Internet]. 2009;124(6):1694–701. Available from: http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2009-2345
43. Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ, Piedimonte G. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis. Curr Opin Virol. 2017;24:70–8.

Životopis

Zovem se Stipe Ćavar. Rođen sam 4.veljače 1993. u Zadru. 2007. godine sam završio OŠ Sv. Filip i Jakov, a 2011. sam maturirao Opću gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru, te iste godine upisao Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno se koristim engleskim i talijanskim jezikom, a pasivno njemačkim i španjolskim jezikom. Tijekom studija sam pokazivao veliki interes za kliničke predmete, osobito infektologiju. Bio sam demonstrator na Katedri za histologiju i na Katedri za patofiziologiju.