

INFEKCIJE DJECE RESPIRATORNIM SINCICIJSKIM VIRUSOM

SRĐAN ROGLIĆ*

Respiratorni sincicijski virus važan je uzročnik respiratornih infekcija u osoba svih dobnih skupina, a posebno teške infekcije izaziva u male dojenčadi i imunokompromitiranih odraslih. Usprkos brojnim istraživanjima uloga imunološkog odgovora u patogenezi infekcije nije razjašnjena kao ni povezanost infekcije i pojačane reaktivnosti dišnih putova. Klinička slika varira od blagih infekcija gornjih dišnih putova do bronhiolitisa u dojenčadi i teške pneumonije nakon transplantacije pluća ili hematopoetskih matičnih stanica. Liječenje je trenutno ograničeno na simptomatske mjere, ali značajan broj kandidata za lijek pokazuje obećavajuće rezultate u kliničkim studijama. Prevencija trenutno uključuje opće mjere i primjenu palivizumaba, monoklonskoga protutijela na F-protein respiratornoga sincicijskog virusa, u djece s rizičnim čimbenicima za težu bolest. Ispituju se nova monoklonska protutijela, kao i cjepiva namijenjena dojenčadi i trudnicama.

Deskriptori: RESPIRATORNI SINCICIJSKI VIRUS, DJECA, LIJEČENJE, PREVENCIJA

Uvod

Respiratorni sincicijski virus (RSV) uzrokuje akutne respiratorne infekcije svih dobnih skupina. Najvažniji je i najčešći uzročnik infekcija donjega respiratornog trakta u dojenčadi i male djece što za posljedicu ima i veliki broj hospitalizacija (1, 2). Značajno doprinosi smrtnosti djece u dobi do 5 godina (2). Infekcije u starije djece i odraslih u pravilu su ograničene na gornje dišne putove i klinička slika je blaga. Iznimka su stariji i imunokompromitirani bolesnici, posebno nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica ili pluća, u kojih bolest može zahvatiti donje dišne putove i završiti smrtno. U vrijeme epidemije RSV-a primjećuje se povećani broj hospitalizacija i smrtnosti, po čemu se može mjeriti s virusom gripe (3).

RSV je otkriven prije više od 50 godina i poznajemo njegovu građu i genom, ali patogeneza infekcije još uvijek

nije razjašnjena. Ne postoji prihvatljiva etiološka terapija, a većina simptomatske terapije nije učinkovita. Cjepivo nije razvijeno, a profilaksa palivizumabom je zbog cijene ograničena na rizične skupine. Cilj ovoga rada je prikazati najnovije spoznaje u ovim područjima s naglaskom na liječenje i prevenciju infekcije RSV-om.

Epidemiologija

Infekcije RSV-om se u krajevima s umjerenom klimom javljaju sporadično tijekom cijele godine, a epidemijski u hladnim mjesecima, pogotovo u periodu od studenog do travnja (1). U Hrvatskoj se svake druge godine bilježi veći broj oboljelih, a svakih 4-6 godina opisuju se veće epidemije.

Oko 90% djece prvu infekciju RSV-om preboli do druge godine života, a vrhunac je u dobi od dva do osam mjeseci života. Primoinfekcija iznimno prolazi asimptomatski, a u više od polovine djece budu zahvaćeni i donji dišni putovi. Rizik infekcije veći je u djece koja pohađaju kolektiv ili čija braća ili sestre pohađaju kolektiv, djece koja su izložena onečišćenom zraku, pogotovo duhanskom dimu, blizanaca te djece koja su kraće

dojena. Reinfekcije su česte tijekom života i manifestiraju se blažom kliničkom slikom. Oboljevaju starija djeca, ali i odrasli.

Virus se prenosi kontaktom s inficiranim sekretima ili kontaminiranim predmetima, te kapljično. RSV može relativno dugo preživjeti izvan žive okoline - u kapljicama sekreta na rukama oko jedan sat, ali u osušenim kapljicama sekreta na predmetima izdrži i više od 24 sata. To mu olakšava širenje i čini ga značajnim uzročnikom nozokomijalnih infekcija.

Patogeneza

RSV je virus iz porodice Paramyxoviridae, sadrži jednolančanu ribonukleinsku kiselinu s 10 gena. Obavija ga lipidna ovojnica koja potiče od stanice domaćina i u koju su uklopljena dva površinska proteina neophodna za infekciju: G (vezni) i F (fuzijski). Virus se pomoću G-proteina veže za stanicu, a F-protein mu omogućuje ulazak u stanicu pri tome mijenjajući konformaciju (4). Neutralizirajuća protutijela stvaraju se na oba proteina. F-protein je antigeno stabilan pa je cilj palivizumaba, monoklonskoga protutijela koje se koristi u profilaksi in-

*Klinika za infektivne bolesti
"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Mr. sc. Srđan Roglić, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
10000 Zagreb, Mirogojska 8
E-mail: sroglic@bfm.hr

fekcije RSV-om, ali i potencijalnih cjepiva, protutijela i lijekova (5). G-protein se razlikuje u slijedu aminokiselina pa se na temelju toga RSV dijeli u tip A i B. Virus luči i solubilni G-protein koji se veže na neutralizirajuća protutijela i tako se brani od imunološkoga sustava (6).

Virus u organizam ulazi preko sluznice gornjega respiratornog trakta (nos, spojnica oka, usna šupljina) te se razmnožava u nazofarinksu. Širi se prema donjim dišnim putovima aspiracijom sekreta ili direktno iz stanice u stanicu tijekom jednog do tri dana (7). Razmnožava se u cilindričnim stanicama s trepetljikama i vrčastim stanicama, kao i pneumocitima tip 1 i tip 2, a pošteđene su bazalne stanice (7). Stanice propadaju zbog direktnog djelovanja virusa, ali i zbog imunološkog odgovora. Nastaje peribronhiolarna limfocitna infiltracija, te edem stjenke, a potom nekroza epitela i proliferacija epitela u lumen. Nakupljanje nekrotičnoga materijala i sluzi dovodi do opstrukcije malih dišnih putova s fenomenom "zarobljavanja zraka" u plućima i poremećenom izmjenom plinova (8). Težina kliničke slike ovisi o proširenosti promjena.

Pravi doprinos virusa i imunološkog odgovora patogenezi bolesti i oštećenju tkiva još uvijek nije definiran, no prema dosadašnjim spoznajama glavnu oštećenja tijekom infekcije RSV-om uzrokuje imunološki sustav. To potkrepljuje zapažanje da je RSV umjereno citopatogen in vivo, kao i iskustvo da je u djece cijepljene inaktiviranim virusom bolest bila teža i s većom smrtnošću nego u necijepljene djece (9). Studije koje su ispitivale povezanost količine virusa u dišnim putovima s težinom bolesti dale su kontradiktorne rezultate (10).

Trenutno većina ispitivanja podržava pretpostavku da je teža bolest posljedica neadekvatne stečene imunosti i to neravnoteže između tip-1 i tip-2 imunoreakcije (11-13). Tip-1 je dominantno stanični odgovor, glavni medijatori su gama interferon i interleukin 2 i u slučaju infekcije RSV-om uključuje CD8+ citotoksične limfocite T (14, 15). Tip-2 odgovor je humoralni, posredovan interleukinima -3, -4, -5, -6 i -10 te dovodi do infiltracije eozinofila, otpuštanja aktivnih čimbenika

posredstvom IgE s posljedičnom povećanom reaktivnošću dišnih putova (12, 16, 17). To se klinički manifestira pojavom sipnje (wheezing) i teže bolesti. Zamijećeno je da tip-1 odgovor potiču živi virus i F-protein, a tip-2 inaktivirani virus i G-protein (18, 19-21). Ipak, nisu sva istraživanja potvrdila ovisnost težine bolesti o intenzitetu tip-2 odgovora (22, 23).

Klinička slika

RSV uzrokuje dijapazon respiratornih infekcija od obične prehlade do bronhiolitisa i teške pneumonije. Infekcije gornjih dišnih putova teško se klinički razlikuju od infekcija uzrokovanih drugim respiratornim virusima, dok je za bronhiolitis karakteristična teža klinička slika. Težina infekcije ovisi o dobi, rizičnim faktorima te o tome radi li se o primoinfekciji ili reinfekciji. Inkubacija je kratka - do osam dana, uobičajeno tri do pet dana.

Infekcije donjih dišnih putova u djece su obično posljedica primoinfekcije i manifestiraju se kao bronhiolitis, pneumonija i traheobronhitis, a rijetko kao sindrom krupa. Infekcije gornjih dišnih putova rezultat su reinfekcija te manjeg dijela primoinfekcija. Manifestiraju se kao prehlada, febrilni respiratorni katar, upala srednjeg uha i sinusa. Uobičajeni simptomi su hunjavica i kašalj, a temperatura je većinom blago povišena tijekom nekoliko dana i ne korelira s težinom bolesti. Akutni otitis media je česta komplikacija, a može biti uzrokovan samim RSV-om ili bakterijskom infekcijom.

Apneja može biti prvi simptom infekcije RSV, pogotovo u mlađe dojenčadi, prematurusa i kod teže hipoksemije. Pretpostavlja se da je jedan od uzroka sindroma iznenadne dojenačke smrti.

Rizik za težu infekciju imaju prema-turno rođena djeca, posebno ako im je gestacijska dob manja od 34 tjedna, dojenčad mlađa od tri mjeseca, djeca koja boluju od kronične plućne bolesti, nekog oblika imunodefijencije ili neuromuskularne bolesti, kao i djeca s hemodinamski značajnom prirođenom srčanom greškom i djeca s trisomijom 21.

RSV u odraslih uzrokuje akutnu respiratornu bolest, čija je posebnost dugotrajni produktivni kašalj. Pneumonija se javlja uglavnom u bolesnika s rizičnim faktorima i ima smrtnost veću od 10% (24). Rizični faktor predstavljaju starija dob (više od 65 godina), bolesti pluća i srca (posebno kronična opstruktivna plućna bolest i kongestivno zatajivanje srca) i imunokompromitiranost. U odraslih RSV može uzrokovati i egzacerbaciju astme i kronične opstruktivne plućne bolesti.

Dijagnoza

Bolesti uzrokovane RSV-om teško je razlikovati od onih uzrokovanih drugim respiratornim virusima. Etiološka dijagnostika se ipak ne preporučuje rutinski s obzirom da dokaz uzročnika ne mijenja terapijski pristup. Iznimka su djeca koja primaju profilaksu palivizumabom jer kod njih to utječe na daljnju profilaksu (25).

Za dokazivanje virusa danas su dostupni brojni komercijalni testovi temeljeni na metodama imunofluorescencije i imunoadsorpcije. Prednost su im dostupnost, brzina i povoljna cijena, a postižu dobru osjetljivost i specifičnost. Molekularne metode dokazivanja virusne nukleinske kiseline imaju još veću osjetljivost i specifičnost i posebno su korisne u odraslih koji izlučuju manju količinu virusa od djece. Većinom se koriste komercijalni testovi koji dokazuju više respiratornih patogena.

Virus se dokazuje u sekretima dišnih putova: ispirak ili aspirat nazofarinksa, ispirak traheje ili bronhoalveolarni lavat. Bris ždrijela sadrži uglavnom stanice pločastog epitela pa nije preporučljiv.

Najbolje vrijeme uzimanja materijala za etiološku dijagnostiku su prva dva do tri dana bolesti, iako se virus može dokazati od dva dana prije pojave simptoma do osmoga dana bolesti, a i kasnije u imunokompromitiranih bolesnika (26).

Liječenje

Trenutno je jedini antivirusni lijek za RSV ribavirin, sintetski nukleozidni analog koji inhibira sintezu virusnih proteina. Studije nisu uspjele dokazati

Tablica 1.
Kandidati lijekovi za liječenje RSV infekcije u kliničkim studijama.

Mehanizam djelovanja	Lijek
Ulazak virusa u stanicu	Protutijela na F protein palivizumab, motavizumab ALX-0171
	Inhibitori fuzije AK-0529, GS-5806, JNJ-53718678, BTA-C585
Inhibicija replikacije	Inhibitori L proteina ALS-008176
	Inhibitori N proteina RSV604

njegovu učinkovitost u liječenju bolesti uzrokovanih RSV-om, skup je i toksičan pa je problem i izlaganje osoblja. Stoga ga većina smjernica ne preporučuje u standardnoj terapiji, već samo za liječenje teških oblika bolesti (25, 27).

Deseci kandidata lijekova su u raznim fazama ispitivanja, a u Tablici 1 navedeni su oni za koje su u tijeku kliničke studije. Veliku skupinu čine lijekovi usmjereni na sprječavanje ulaska virusa u stanicu, a mogu se podijeliti na protutijela i inhibitore fuzije. Monoklonska protutijela na F-protein, palivizumab i motavizumab, nisu pokazala učinkovitost u liječenju infekcije, već samo u prevenciji (28). ALX-0171 je trimerično nanotijelo koje vezanjem za F-protein sprječava ulazak virusa u stanicu (29). Primjenjuje se inhalacijski i pokazao je dobre rezultate u djece hospitalizirane zbog infekcije RSV-om (NCT02309320). U tijeku je faza 2b kliničkog ispitivanja u djece dobi mjesec dana do dvije godine (NCT02979431). Gotovo svi inhibitori fuzije za cilj imaju F-protein koji je neophodan za ulazak virusa u stanicu. U tijeku je studija učinkovitosti za AK0529 u dojenčadi hospitalizirane zbog RSV infekcije (NCT02654171), dok su drugi za sada ispitivani samo u odraslih (GS-5806, JNJ-53718678, BTA-C585). Drugu skupinu čine lijekovi koji remete replikaciju virusa. Inhibitor L-proteina ALS-008176 trenutno se ispituje u dojenčadi hospitalizirane zbog infekcije RSV-om (NCT02202356), a RSV604, inhibitor N-proteina ispitan je u zdravih dobrovoljaca (30, 31).

Dok iščekujemo učinkovit lijek za infekcije uzrokovane RSV-om, preostaje nam samo simptomatsko liječenje, također ograničeno. Glavne su mjere adekvatna hidracija (intravenska ili na nazo-

gastričnu sondu u slučaju neadekvatnog peroralnog unosa), antipireza i održavanje prohodnosti gornjih dišnih putova (25, 27). Oksigenoterapija se preporučuje kad vrijednost saturacije hemoglobina kisikom padne ispod 90-92%.

Liječenje bronhiolitisa i dalje izaziva polemike. Uz prethodno navedene mjere American Academy of Pediatrics preporučuje jedino inhalacije hipertonične otopine natrijevoga klorida samo u hospitalizirane djece s napomenom da nema sigurnih dokaza učinkovitosti, no jeftine su i bez značajnih nuspojava (25). Drugi autori ipak preporučuju i inhalacije bronhodilatatora, racemičnog adrenalina pa i kortikosteroida temeljem pojedinih studija koje su pokazale određenu učinkovitost (32, 33).

Prevenција

RSV je značajan uzročnik hospitalnih infekcija pa je važno držati se uobičajenih općih mjera prevencije. One uključuju pranje ruku prije i nakon kontakta s bolesnikom, nošenje zaštitne maske, izolaciju bolesnika, dezinfekciju i izbjegavanje izlaganja. Od specifičnih mjera trenutno je dostupna samo pasivna imunizacija, a očekuje se da bi unutar deset godina mogli imati dostupno cjepivo.

Palivizumab je monoklonsko protutijelo na F-protein, koje se primjenjuje za profilaksu RSV infekcije u djece s rizičnim čimbenicima za težu bolest. Primjena palivizumaba ne sprječava infekciju RSV-om, ali ublažava bolest i smanjuje broj hospitalizacija (34). Primjenjuje se jednom mjesečno tijekom pet mjeseci RSV sezone, uglavnom od studenog do ožujka. Profilaksa se ne prekida ako dijete tijekom sezone preraste indikaciju, ali se završava s krajem sezone čak i ako

dijete nije primilo 5 doza. Profilaksa se prekida u djeteta koje je hospitalizirano zbog RSV infekcije (25). Naime, vjerojatnost ponovne infekcije u istoj sezoni izuzetno je mala, a bolest je u tom je slučaju blaža. Nuspojave palivizumaba su rijetke i jedina značajna je preosjetljivost. Primjena ne utječe na cijepljenje.

U Hrvatskoj su indikacije za profilaksu RSV infekcije palivizumabom djeca rođena s manje od 32 tjedna gestacijske dobi koja su mlađa od šest mjeseci na početku sezone RSV-a, djeca s kroničnom plućnom bolešću mlađa od 2 godine ako su zbog svoje bolesti bolnički liječena u zadnjih šest mjeseci i djeca koja imaju prirodenu srčanu grešku s velikim L-D protokom uz pridruženu plućnu hipertenziju ako su mlađa od godinu dana ili ako usprkos započetom kirurškom liječenju perzistira plućna hipertenzija ili miokarditis u dobi do dvije godine. U većini razvijenih zemalja indikacije za davanje palivizumaba su šire (imunokompromitirana djeca, djeca s kongenitalnom anomalijom dišnih putova ili cističnom fibrozom te neuromuskularnom bolešću) s tendencijom uključivanja drugih rizičnih skupina.

U tijeku su klinička ispitivanja dva nova monoklonska protutijela usmjerena na F-protein RSV-a. MEDI8897 je rekombinantni ljudski imunoglobulin G1 kappa na konformaciju F-proteina prije fuzije (NCT02878330) (35). Zbog dugoga poluzivota dovoljno ga je primijeniti jednom na početku sezone RSV-a (35). RI-001 je preparat intravenskih imunoglobulina sa standardizirano visokim titrom protutijela na RSV namijenjen preventivno postekspozicijskoj profilaksi. Preliminarno ispitivanje pokazalo je dobar učinak u sprječavanju progresije bolesti u imunokompromitiranih bolesnika zaraženih RSV-om (36).

Značajan doprinos RSV-a morbiditetu i mortalitetu djece, kao i činjenica da većina djece hospitalizirana zbog infekcije RSV-om nema rizični faktor odavno je ukazala na veliki potencijal prevencije cijepljenjem. 1960-ih je cjepivo koje je sadržavalo formalinom inaktivirani virus doživjelo neuspjeh - cijepljena djeca bila su teže bolesna i imala su veću smrtnost infekcije RSV-om. To je

usporilo daljnji razvoj cjepiva, međutim, zahvaljujući novim spoznajama o patogenezi infekcije, potraga za cjepivom je ponovno intenzivirana pa je trenutno skoro 20 cjepiva u raznim fazama kliničkog ispitivanja, a još i više njih u prekliničkim. Tablica 2 daje pregled cjepiva u kliničkim ispitivanjima prema tipu cjepiva i ciljnoj skupini. Budući da su najugroženija mala dojenčad, dio istraživača priklonio se taktici koja se koristi kod hripavca i pripremio cjepiva namijenjena trudnicama. Tako se djetetu pruža zaštita od rođenja, a izbjegava se cijepljenje u trenutku kad je imunološki sustav nezreo, posebno zbog nedovoljnog afiniteta protutijela i neučinkovite prezentacije antigena (37). Glavni je izazov kod cijepljenja trudnica potaknuti stvaranje dovoljne količine zaštitnih protutijela koja će biti prenesena djetetu i štititi ga cijelo vrijeme sezone RSV-a.

Cjepivo koje sadrži rekombinantni F-protein ispitano je u zdravih odraslih i trudnica i ustanovljeno je da je sigurno i imunogeno te da u cijepljenih smanjuje učestalost infekcija RSV-om (38). U tijeku je faza 3 ispitivanja zdravih trudnica u trećem trimestru, a ispituje se učestalost RSV infekcije praćene hipoksijom u prvih 90 dana djetetova života (NCT02624947). GSK3003891A je podjedinčno cjepivo koje sadrži F-protein u predfuzijskoj konformaciji. Iako je uspješno prošlo fazu 1 kliničkog ispitivanja, odustalo se od faze 2 zbog nestabilnosti proteina. Taj problem ne bi trebalo imati drugo cjepivo na istu konformaciju

F-proteina, Ds-Cav1, jer je protein stabiliziran. U tijeku su ispitivanja na zdravim dobrovoljcima (NCT03049488).

Među kandidat cjepivima namijenjenima djeci koja su u kliničkom stadiju ispitivanja najviše njih sadrži živi oslabljeni virus (Tablica 1). Jednu skupinu čine virusi kojima su deletirani pojedini geni (M2-2, SH, NS2), a drugu cjepiva nastala korištenjem gena virusa koji su srodni RSV-u. Za većinu živih cjepiva tek očekujemo rezultate prve faze kliničkog ispitivanja. Prednost tih cjepiva je put primjene (intranazalno), učinkovito poticanje različitih oblika imunološkog odgovora čak i uz prisutnost majčinih protutijela te mali rizik izazivanja teže bolesti (za razliku od inaktiviranoga virusa) (39). Izazov je oslabiti virus dovoljno da ostane imunogen, a ne izazove bolest.

Cjepiva bazirana na proteinu uključuju inaktivirani virus, podjedinčna i čestična cjepiva. Namijenjena su prvenstveno odraslima i trudnicama. Zbog inicijalnoga neuspjeha cjepiva koja sadrže oslabljeni virus se skoro uopće ne razvijaju. Cjepivo bazirano na česticama SynGEM nastalo je spajanjem F-proteina i bakteriji slične čestice kao nosača. Preliminarni rezultati faze 1 kliničkog ispitivanja (NCT02958540) pokazuju dobar imunološki odgovor, no osim uobičajenih blagih nuspojava i jednu ozbiljnu (40).

Vektorska cjepiva nastaju ubacivanjem gena za proteine RSV-a u manje patogene viruse (adenovirus, virus

vakcinije). Prednost im je dobar imunološki odgovor bez straha od izazivanja bolesti, a mana moguća onkogenost i patogenost adenovirusa (41). Pitanje je hoće li prethodni kontakt s virusom vektorom oslabiti imunološki odgovor i učinkovitost cjepiva. GSK3389245A se trenutno ispituje u zdrave RSV seropozitivne djece dobi između jedne i dvije godine (NCT02927873), a Ad26.RSV.FA2 i Ad35.RSV.FA2 u zdravih odraslih (NCT02440035, NCT02561871).

Zaključak

Iako su nam brojna ispitivanja o patogenezi infekcije RSV-om donijela pregršt novih spoznaja ipak još uvijek ne možemo sastaviti jasnu i cjelovitu sliku. Posljedica toga su ograničene terapijske mogućnosti koje se svode na osnovne suportivne mjere, inhalacije nedokazane učinkovitosti i ribavirin, lijek lošega sigurnosnog profila i upitne djelotvornosti. Stoga s nestrpljenjem iščekujemo ishod kliničkih ispitivanja velikoga broja kandidata lijekova. Palivizumab predstavlja djelotvornu profilaksu, no zbog cijene je ograničen na rizične skupine. Potreba da zaštita obuhvati svu dojenčad rezultira brojnim potencijalnim cjepivima namijenjenima djeci ili trudnicama, a istovremeno se pokušava proizvesti cjepivo i za starije, u kojih također bolest može biti teška s još višim udjelom smrtnosti. Ovi napori daju nadu da će morbiditet i mortalitet infekcije RSV-om u skorij budućnosti biti značajno manji.

Kratice:

RSV - respiratorni sincicijski virus

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding*

Tablica 2.

Kandidati cjepiva za RSV u kliničkim studijama.

Tip cjepiva/ciljna skupina	Trudnice	Djeca
Živa oslabljena		LIDΔM2-2 1030s LID cpΔM2-2 MEDI-599 RSV cps2 RSVΔNS2Δ1313 I1314L MEDI-534
		RSV F cjepivo SynGEM
Čestična	RSV F cjepivo	
Podjedinčna	GSK3003891A Ds-Cav1	
Vektorska		GSK3389245A Ad26.RSV.FA2 Ad35.RSV.FA2

author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Breese Hall C, Weinberg GA, Iwane MK et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children, *N Engl J Med*. 2009; 6 (360): 588-98.
2. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL et al., for the RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390 (10098): 946-58.
3. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005; 352 (17): 1749.
4. Levine S, Klaiber-Franco R, Paradiso PR. Demonstration that glycoprotein G is the attachment protein of respiratory syncytial virus. *J Gen Virol*. 1987; 68 (9): 2521-4.
5. Costello HM, Ray WC, Chaiwatpongsakorn S, Peeples ME. Targeting RSV with vaccines and small molecule drugs. *Infect Disord Drug Targets*. 2012; 12 (2): 110-28.
6. Bukreyev A, Yang L, Collins PL. The secreted G protein of human respiratory syncytial virus antagonizes antibody-mediated restriction of replication involving macrophages and complement. *J Virol*. 2012; 86 (19): 10880-4.
7. Johnson JE, Gonzales RA, Olson SJ, Wright PF, Graham BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Mod Pathol*. 2007; 20 (1): 108-19.
8. Aherne W, Bird T, Court SD et al. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Pathol*. 1970; 23 (1): 7-18.
9. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969; 89: 422-34.
10. Piedra FA, Mei M, Avadhanula V et al. The interdependencies of viral load, the innate immune response, and clinical outcome in children presenting to the emergency department with respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis. *PLoS One*. 2017; 12 (3): 0172953.
11. Hoffman SJ, Laham FR, Polack FP. Mechanisms of illness during respiratory syncytial virus infection: the lungs, the virus and the immune response. *Microbes Infect*. 2004; 6: 767-72.
12. Legg JP, Hussain IR, Warner JA, Johnston SL, Warner JO. Type 1 and type 2 cytokine imbalance in acute respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 633-9.
13. Mejias A, Chavez-Bueno S, Ramilo O. Respiratory syncytial virus pneumonia: Mechanisms of inflammation and prolonged airway hyperresponsiveness. *Curr Opin Infect Dis*. 2005; 18: 199-204.
14. Openshaw PJ, Tregoning JS. Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2005; 18: 541-55.
15. Peebles Jr RS, Graham BS. Pathogenesis of respiratory syncytial virus infection in the murine model. *Proc Am Thorac Soc*. 2005; 2: 110-5.
16. Aberle JH, Aberle SW, Rebhandl W et al. Decreased interferon-gamma response in respiratory syncytial virus compared to other respiratory viral infections in infants. *Clin Exp Immunol*. 2004; 137: 146-50.
17. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaara A et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1518-23.
18. Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G et al. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of life promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116: 805-11.
19. Alwan WH, Kozłowska WJ, Openshaw PJ. Distinct types of lung disease caused by functional subsets of antiviral T cells. *J Exp Med*. 1994; 179: 81-9.
20. Alwan WH, Record FM, Openshaw PJ. Phenotypic and functional characterization of T cell lines specific for individual respiratory syncytial virus proteins. *J Immunol*. 1993; 150: 5211-8.
21. Hancock GE, Speelman DJ, Heers K et al. Generation of atypical pulmonary inflammatory responses in BALB/c mice after immunization with the native attachment (G) glycoprotein of respiratory syncytial virus. *J Virol*. 1996; 70: 7783-91.
22. Anderson LJ, Hendry RM, Pierik LT et al. Multicenter study of strains of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis*. 1991; 163: 687-92.
23. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaara A et al. Peripheral blood cytokine responses and disease severity in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J*. 1999; 14: 144-9.
24. Lee N, Lui GC, Wong KT et al. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis*. 2013; 57 (8): 1069-77.
25. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC et al., and the American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: 1474-502.
26. King JC Jr., Burke AR, Clemens JD et al. Respiratory syncytial virus illnesses in human immunodeficiency virus- and noninfected children, *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 733-9.
27. Mazur NI, Martínón-Torres F, Baraldi E et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (11): 888-900.
28. Ramilo O, Lagos R, Sáez-Llorens X et al. Motavizumab treatment of infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection does not decrease viral load or severity of illness. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (7): 703-9.
29. Detalle L, Stohr T, Palomo C et al. Generation and characterization of ALX-0171, a potent novel therapeutic nanobody for the treatment of respiratory syncytial virus infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 60: 6-13.
30. DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA et al. Activity of oral ALS-008176 in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2048-58.
31. Chapman J, Abbott E, Alber DG et al. RSV604, a novel inhibitor of respiratory syncytial virus replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51 (9): 3346-53.
32. Guo C, Sun X, Wang X, Guo Q, Chen D. Network Meta-Analysis Comparing the Efficacy of Therapeutic Treatments for Bronchiolitis in Children. *J Parenter Enteral Nutr*. 2018; 42 (1): 186-95.
33. Walsh P, Rothenberg SJ. The recommendation to not use bronchodilators is not supported by the evidence. *Pediatrics*. 2015; 135 (2): 556.
34. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 30 (4): 006602.
35. Griffin MP, Khan AA, Esser MT et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of MEDI8897, the respiratory syncytial virus pre-fusion f-targeting monoclonal antibody with an extended half-life, in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61: 1714-6.
36. Falsey AR, Koval C, DeVincenzo JP, Walsh EE. Compassionate use experience with high-titer respiratory syncytial virus (RSV) immunoglobulin in RSV-infected immunocompromised persons. *Transpl Infect Dis*. 2017; 19: 2.
37. Saso A, Kampmann B. Vaccination against respiratory syncytial virus in pregnancy: a suitable tool to combat global infant morbidity and mortality? *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 153-63.

38. August A, Glenn GM, Kpamegan E et al. A Phase 2 randomized, observer-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of aluminum-adsjuvanted respiratory syncytial virus F particle vaccine formulations in healthy women of childbearing age. *Vaccine*. 2017; 35: 3749-59.
39. Wright PF, Karron RA, Belshe RB et al. The absence of enhanced disease with wild type respiratory syncytial virus infection occurring after receipt of live, attenuated, respiratory syncytial virus vaccines. *Vaccine*. 2007; 25 (42): 7372-8.
40. Vlachantoni I, Ascough S, Grimaldi R et al. S68 Phase I trial of an intranasal respiratory syncytial virus (rsv) subunit candidate vaccine: safety results from the muc-syngem study. *Thorax*. 2017; 72: 43-4.
41. Anderson LJ, Dormitzer PR, Nokes DJ, Rappuoli R, Roca A, Graham BS. Strategic priorities for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development. *Vaccine* 2013; 31 (2): 209-15.

Summary

RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTION IN CHILDREN

Srdan Roglić

Respiratory syncytial virus is an important cause of acute respiratory tract illness in persons of all ages and of severe infection in small infants and immunocompromised adults. In spite of numerous studies, the role of immune system in the pathogenesis of infection has not been clearly defined, nor do we fully understand the connection between infection and bronchial hyperreactivity. Clinical features vary from mild upper respiratory tract infection to bronchiolitis in infants and severe pneumonia after hematopoietic cell or lung transplantation. Treatment is limited to supportive care, but a number of drug candidates look promising in clinical trials. The prevention of respiratory syncytial virus infection is based on general measures and the administration of palivizumab, a humanized monoclonal antibody against the respiratory syncytial virus F glycoprotein, to children at high risk. Trials of new monoclonal antibodies and vaccines for children and pregnant women are currently ongoing.

Descriptors: RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS, CHILD, TREATMENT, PREVENTION

Primljeno/Received: 1. 3. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 23. 3. 2018.