

Profilaksa infekcije respiratornim sincicijskim virusom s posebnim osvrtom na profilaksu u djece s prirođenim srčanim greškama

Sopta, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:319896>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-18**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Sopta

Profilaksa infekcije respiratornim sincicijskim
virusom s posebnim osvrtom na profilaksu u djece
s prirođenim srčanim greškama

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

**Diplomski rad je izrađen na Odjelu za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra
Rebro pod vodstvom doc. dr. sc. Daniela Dilbera i predan je na ocjenu u
akademske godine 2014./2015.**

Popis kratica

RSV (eng. <i>Respiratory syncytial virus</i>)	Respiratorni sincicijski virus
IGIV (eng. <i>Immune globulin intravenous</i>)	Intravenski imunoglobulin
RNK (eng. <i>Ribonucleic acid</i>)	Ribonukleinska kiselina
CCA (eng. <i>Chimpanzee coryza agent</i>)	Uzročnik prehlade u čimpanzi
TNF (eng. <i>Tumor necrosis factor</i>)	Faktor nekroze tumora
ELISA (eng. <i>Enzyme linked immunosorbent assay</i>)	Enzimska imunoadsorpcijska metoda

Sadržaj

1. Opće karakteristike respiratornog sincicijskog virusa.....	1
1.1. Taksonomija i struktura	1
1.2. Antigenske skupine	2
2. Epidemiološke karakteristike infekcije respiratornim sincicijskim virusom.....	3
3. Patogeneza infekcije respiratornim sincicijskim virusom.....	5
4. Patohistološke promjene dišnog sustava prilikom infekcije respiratornim sincicijskim virusom	6
5. Klinička slika infekcije respiratornim sincicijskim virusom	7
5.1. Klinička slika u dojenčkoj dobi i mlađoj dječjoj dobi	7
5.2. Klinička slika u starije djece i odraslih.....	8
5.3. Bronhiolitis.....	8
6. Dijagnostika infekcije respiratornim sincicijskim virusom	10
7. Liječenje infekcije respiratornim sincicijskim virusom.....	11
8. Populacija pod rizikom za razvoj teških oblika infekcije respiratornim sincicijskim virusom	12
8.1. Nedonošad	12
8.2. Bronhopulmonalna displazija.....	12
8.3. Cistična fibroza	12
8.4. Neuromuskularne bolesti i imunodeficijencija.....	13
8.5. Prirođena dijafragmalna hernija i ostale teže bolesti dišnog sustava	13
8.6. Djeca s prirođenim srčanim greškama	14
9. Infekcija respiratornim sincicijskim virusom kod djece s prirođenim srčanim greškama.....	14
9.1. Patofiziologija infekcije	14
9.2. Prevencija infekcije.....	15

9.2.1. Prevencija nozokomijalnih infekcija.....	15
9.3. Profilaksa infekcije respiratornim sincicijskim virusom.....	16
9.3.1. Povijest profilakse	16
9.3.2. Palivizumab.....	18
9.3.3. Preporuke za profilaksu palivizumabom	19
9.3.4. Smjernice za profilaksu palivizumabom	20
9.3.5. Učinkovitost i ekonomski aspekti profilakse	22
10. Zaključak.....	25
11. Zahvala	26
12. Literatura.....	27
13. Životopis.....	36

SAŽETAK

Profilaksa infekcije respiratornim sincicijskim virusom s posebnim osvrtom na profilaksu u djece s prirođenim srčanim greškama

Ivona Sopta

Respiratorni sincicijski virus, virus pleomorfan po obliku i veličini, jedan je od najvažnijih i najčešćih uzročnika infekcija donjih dišnih puteva u dojenčadi i male djece. Rasprostranjen je po cijelom svijetu te pogađa sve dobne skupine pri čemu se najteže kliničke manifestacije infekcije susreću u ranoj dojenačkoj dobi (do šestog mjeseca života), u nedonoščadi, u djece s kroničnom plućnom bolesti te u djece s prirođenim srčanim greškama. Većina djece preboli primofekciju do navršene druge godine života. Međutim, zbog anitigenske heterogenosti virusa, reinfekcije se mogu javljati tijekom cijeloga života, no one su tada obično blažeg kliničkog tijeka. U pripadnika mlađih dobnih skupina pretežno bivaju zahvaćeni donji dišni putevi te se infekcija klinički manifestira kao bronhiolitis ili pneumonija. Za razliku od njih, u veće djece i odraslih infekcija se najčešće očituje kao blaža infekcija gornjih dišnih puteva. Virus se redovito javlja svake godine u obliku većih ili manjih epidemija koje se u umjerenom klimatskom pojasu vremenski poklapaju sa zimom i ranim proljećem. Pojava epidemija je praćena porastom hospitalizacije dojenčadi i male djece zbog respiratornih bolesti. Pod velikim rizikom za razvoj izuzetno teških oblika bolesti popraćenih visokim morbiditetom i mortalitetom su nedonoščad, djeca s kroničnom plućnom bolesti te djeca s prirođenim srčanim greškama. Stoga, pripadnike prethodno nabrojanih skupina ubrajamo u tzv. populaciju pod rizikom. Zbog nepostojanja etiološke i ograničenja suportivne terapije, u svijetu se radi na proizvodnji prikladnog cjepiva kojim bi se spriječio razvoj infekcije te zaštitila ugrožena populacija. Međutim, u međuvremenu se u nekim područjima svijeta pribjeglo alternativni, pasivnom obliku zaštite ugrožene populacije od infekcije RSV-om, imunoprofilaksi palivizumabom čiji se pozitivni učinci tek trebaju ocijeniti.

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

SUMMARY

RSV prophylaxis with an emphasis on pediatric congenital heart patients

Ivona Sopta

Respiratory syncytial virus is a major cause of lower respiratory tract infections in infants and young children. It is prevalent worldwide and affects all age groups, but severe lower respiratory tract infections primarily occur in early neonatal period (up until 6 months of age), premature infants, in children with chronic lung disease as well as children with congenital heart defects. Most children overcome the primary infection up until the age of two. However, due to viral antigen heterogeneity, reinfections can occur throughout the entire lifespan, but then disease is milder than in infancy. Amongst the younger population, most of the infections occur in the lower respiratory tract where the infection will clinically appear as bronchiolitis or pneumonia. In comparison, in older children and adults the infection will most commonly manifest as a mild upper respiratory tract infection. The virus regularly appears every year either as big or small epidemics, which correlate in the moderate climate belt, during winter and early spring. The appearance of an epidemic is followed by an increased number of hospitalization of infants and small children due to respiratory diseases. The ones who are at increased risk of developing exceptionally severe form of the disease accompanied by high morbidity and mortality are premature infants, children with chronic lung diseases and children with congenital heart defects. For this reason the before mentioned groups are included in the so called population at risk. Due to nonexistence of etiological and restricted supportive therapy, there are now efforts worldwide to produce an appropriate vaccine that would prevent development of infection as well as protect the population at risk. However, in the meantime some parts of the world have resorted to an alternative, passive form of protection for the population at risk of the RSV; immune prophylaxis with palivizumab whose positive effects are yet to be graded.

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

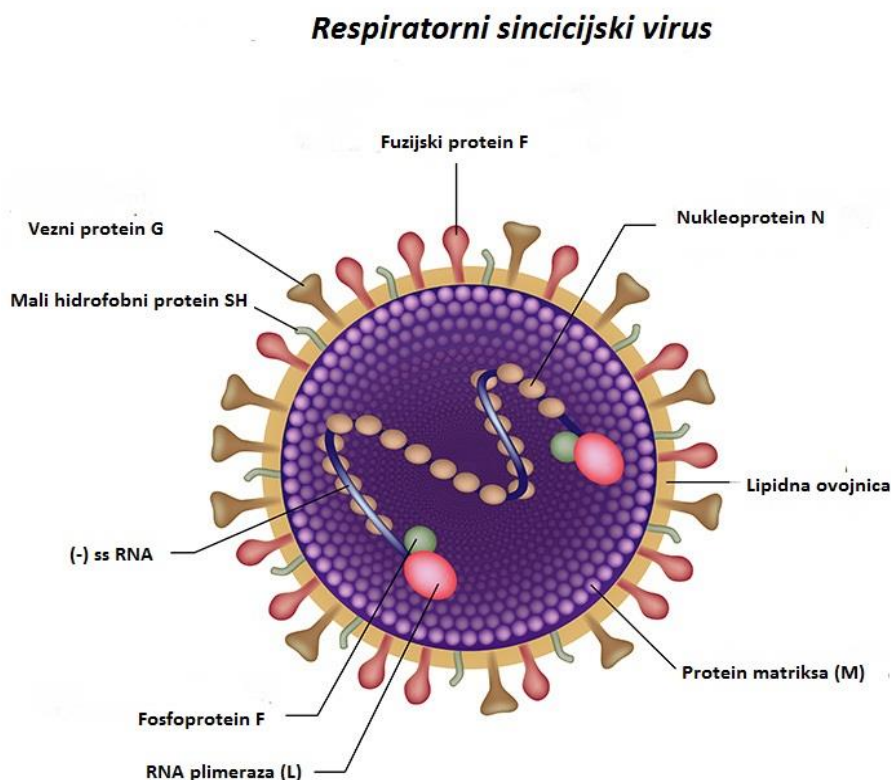
1. Opće karakteristike respiratornog sincicijskog virusa

1.1. Taksonomija i struktura

Respiratorni sincicijski virus pripada porodici *Paramyxoviridae*, rodu *Pneumovirus*. U literaturi je prvi put opisan 1956. kao uzročnik prehlade u čimpanza, pod nazivom CCA (engl. chimpanzee coryza agent).¹ Ubrzo nakon toga virus je prepoznat kao vrlo važan uzročnik infekcija donjeg dišnog sustava kako u dojenčadi tako i u male djece.²⁻⁴ Potonjem je pridonijelo otkrivanje protutijela na CCA i izolacija samog virusa u djece s respiratornim infekcijama.¹ Godine 1957., s jedne strane zbog novootkrivene povezanosti s respiratornim infekcijama, a s druge zbog karakterističnog citopatskog efekta u kulturi stanica – sinicija, virus je preimenovan u respiratorni sincicijski virus.^{1, 5, 6}

RSV je jednolančani RNK virus s 10 gena čija transkripcija rezultira stvaranjem 11 za virus karakterističnih, proteina.^{5, 6} Virusnu česticu čine: ribonukleinski kompleks (nukleokapsida) kao jezgra, proteinski matriks te lipidna membrana kao vanjska ovojnica.¹ Od 11 proteina, kodiranih jednolančanom RNK molekulom, na površini lipidne membrane nalaze se samo njih 3 : glikoprotein G, fuzijski glikoprotein F te mali hidrofobni, djelomično glikozilirani, SH protein. Fuzijski glikoprotein F je odgovoran za prodor virusa u stanicu domaćina nakon njegovog prijanjanja na staničnu membranu, koje pak omogućuje glikoprotein G. Glikoprotein F također potiče i fuziju susjednih stanica te samim time formiranje multinuklearnog sincicija. Djelomično glikozilirani SH protein se pak pokazao važnim za svojstvo infektivnosti virusa.⁷⁻¹⁰ S unutrašnje strane lipidne ovojnice nalazi se neglikozilirani protein M. Interakcija tog proteina s proteinom F, prilikom oblikovanja novih virusnih čestica, čini ga nužnim za formiranje istih.^{11, 12} U konačnici, možemo reći da su od 11 proteina, njih 4 vezana za vanjsku ovojnicu¹, a ostali se nalaze u jezgri: protein nukleokapside (N), fosfoprotein (P), veliki protein (L) te proteini M2-1 i M2-2.¹³ Potrebno je još spomenuti dva nestrukturna proteina, NS1 i NS2. Kao što se iz njihovog imena iščitava, oni nisu strukturni dio virusne čestice. Do njihove ekspresije dolazi za vrijeme pokretanja imunološkog odgovora domaćina, kada inhibirajući stvaranje interferona α/β sudjeluju u modulaciji istoga.¹⁴⁻¹⁷

Samo umnažanje virusne čestice odvija se isključivo u citoplazmi stanice zaraženoga domaćina, kada se virus uz pomoć glikoproteina F širi od stanice do stanice formirajući sincicij (šupljikaste tvorbe; sin + grč. Kytos = šupljina).¹



Slika 1. Struktura respiracijskog sincicijskog virusa (preuređeno prema: <http://www.vtherm.com/rsv-bronchiolitis/>)¹⁸

1.2. Antigenske skupine

Definirane su dvije glavne velike antigenske skupine virusa, A i B.^{19, 20} One su odvojene kao posebne uslijed strukturalnih i antigenskih razlika u površinskom, veznom glikoproteinu G.^{21, 22} Unutar populacije kruže i skupina A i B, pri čemu za vrijeme epidemije, unutar izložene zajednice, može dominirati jedna od njih ili pak mogu biti prisutne obje istovremeno.²²⁻²⁷

Svakako je važno istaknuti i postojanje antigenskih varijacija proteina G unutar svake od ove dvije osnovne skupine što u konačnici omogućuje ponavljanje infekcije respiratornim sincicijskim virusom tijekom cijeloga života.²⁸ Razvoj reinfekcije se objašnjava nemogućnošću razvoja imunološkog odgovora u punom opsegu, upravo zbog različitih antigenskih svojstava veznog proteina.²⁹ Međutim, varijacije unutar osnovnih skupina, ne temelje se isključivo na prisutnosti antigenskih razlika veznog proteina, nego također i na postojanju različitosti na razini nukleotida, što pak dovodi do razlika na razini samog virusnog genoma.³⁰⁻³³

2. Epidemiološke karakteristike infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Respiratorni sincicijski virus je najčešći i najvažniji uzročnik akutnih infekcija donjeg dišnog sustava u najranijem djetinjstvu, kako u razvijenim, tako i u zemljama u razvoju.³⁴⁻³⁹ Čak je 50% svih respiratornih infekcija u dječjoj dobi uzrokovano RSV-om, od čega do 90% bronhiolitisa, 40% traheobronhitisa te 10% sindroma krupa.¹

Prevalencija infekcije respiratornim sincicijskim virusom je iznimno visoka, a najviša je u dojenčadi u prvih 6 mjeseci, s maksimumom oko drugog mjeseca života. S porastom dobi prevalencija opada. Na području grada Zagreba provedena je studija kojom je za razdoblje od 2009. do 2010. prikazana sljedeća raspodjela učestalosti infekcija RSV-om s obzirom na dob: 63,8% svih infekcija respiratornim sincicijskim virusom se javilo unutar prvih 6 mjeseci života, u drugoj godini života taj se postotak smanjio na 12,4 %, dok u dobi od 2 do 5 godina nije prelazio 4%.⁴⁰ Poznato je da do navršene prve godine života čak preko 50% djece preboli primoinfekciju RSV-om, s time da taj postotak raste na više od 90% do navršene druge godine.⁴¹ Unatoč prisutnosti protutijela na RSV, koja zaostaju nakon primoinfekcije, jedno od glavnih obilježja respiratornog sincicijskog virusa su reinfekcije.⁴² Primoinfekcije su karakterizirane značajanim morbiditetom, naročito u sljedećim skupinama: u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci, u djece s prirođenim srčanim grješkama, u djece s kroničnom plućnom bolesti te nedonoščadi.⁴³ Reinfekcije pak, iako česte, najčešće su znatno blaže.⁴⁴

Klinička prezentacija infekcije RSV-om je raznolika te ponajviše ovisi o dobi. Moguća je prezentacija u obliku blaže infekcije gornjeg dišnog sustava ili pak u obliku težih infekcija donjeg dišnog sustava: traheobronhitis, bronhiolitis ili pneumonija.¹ Ranije opisana studija provedena u Zagrebu također je prikazala raspodjelu kliničkih prezentacija infekcije RSV-om u djece u dobi od 1 do 10 godina, unutar razdoblja od 2009. do 2010.. Rezultati su bili sljedeći: RSV je uzrokovao bronhiolitis u 30,19% te pneumoniju u 13,49% slučajeva.⁴⁰

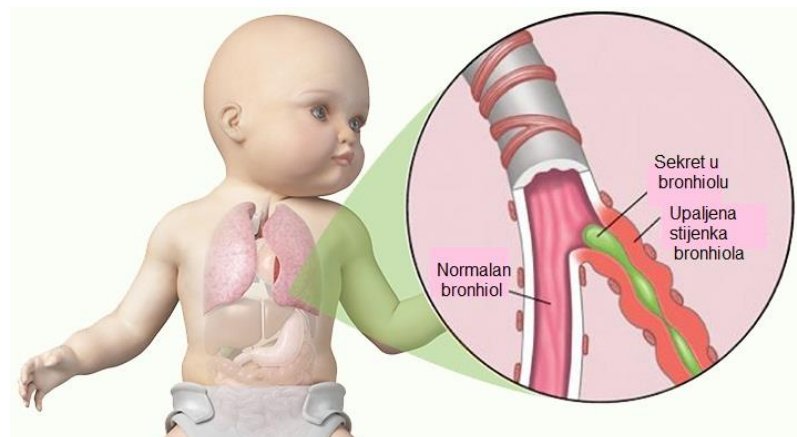
Respiratorni sincicijski virus se javlja redovito svake godine, sezonski u obliku manjih ili većih epidemija, ovisno o zemljopisnoj širini. Tako je za umjereno klimatsko područje karakteristična pojava epidemije u zimu i rano proljeće, od studenog do ožujka, s vrhuncem pojavnosti u studenom, prosincu i siječnju.²⁹ Pojava epidemija je paralelno praćena porastom broja hospitalizirane dojenčadi i male djece uslijed respiratornih bolesti, a također je uočena i povezanost s porastom mortaliteta u najmlađim dobnim skupinama.¹ Čak 25% dojenčadi i male djece biva hospitalizirano zbog RSV penumonije te 43% uslijed RSV bronhiolitisa.³⁸ Potrebno je spomenuti i takozvani fenomen interferencije karakterističan za epidemijsku pojavu infekcije RSV-om, a označava rijetku izolaciju drugih respiratornih virusa u zahvaćenoj populaciji za vrijeme epidemije.¹ Iako nije pronađena povezanost učestalosti infekcije sa spolom ili rasom, uočeno je da se teži slučajevi bolesti češće javljaju u muške dojenčadi nižeg socioekonomskog statusa.⁴⁵⁻⁴⁷

Ističe se i važnost RSV-a kao jednog od najčešćih uzročnika nozokomijalnih infekcija. Razlog tome je visoka kontagioznost virusa te višesatna sposobnost preživljavanja virusa u bolničkoj sredini, na površini predmeta onečišćenoj sekretom bolesnika, što pak znatno otežava kontrolu brzine širenja bolesti u ustanovama.²⁹

3. Patogeneza infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Infekcija RSV-om se prenosi izravnim kontaktom, aerosolom nakon kihanja i kašljanja te putem kontaminiranih predmeta.^{29, 48} Ovisno o vlažnosti i glatkoći površine na kojoj se nalazi, virus ima različito dugu sposobnost preživljavanja.²⁹ Kao ulazna vrata u organizam domaćina, virus koristi sluznicu nosne šupljine i spojnicu oka, dok je sluznica usne šupljine znatno manje osjetljiva.¹ Nakon ulaska u organizam domaćina slijedi period inkubacije, koji prosječno traje od 3 do 5 dana.⁴⁶ Ciljne stanice za virus su cilindrične stanice s trepetljikama, odnosno stanice respiratornog epitela. Virus se potom može iz gornjih dišnih puteva širiti prema donjima te može zahvatiti donji respiratorni trakt u cijelosti. Alveolarni makrofazi, su kao stanice imunološkog sustava, također prijemčljive za virus te se u njima virus nakon početnog ciklusa replikacije, stvaranjem znatnih količina interleukina 6 i 8 te TNF-a , inaktivira.

Najteže kliničke manifestacije infekcije se susreću kod dojenčadi do 6 mjeseci starosti. U literaturi je opisano nekoliko mehanizama kojima se nastoji objasniti težina kliničke slike, osobito u male dojenčadi. Najjednostavniji bi bio onaj koji teže oblike infekcije u dojenčadi tumači nezrelošću njihovog imunološkog sustava. Takva nezrelost rezultira slabijim stvaranjem neutralizirajućih protutijela kako na sluznici tako i u serumu. Također se navodi i da je stvaranje vlastitih protutijela dodatno inhibirano od strane pasivno prenesenih majčinih protutijela. Drugi navedeni mehanizam bi bio onaj koji opisuje stvaranje imunokompleksa sastavljenih od pasivno stečenih IgG protutijela od majke i virusnih čestica koji dovode do pokretanja reakcije preosjetljivosti tipa III. Osim prethodno opisanim imunološkim mehanizmima, patogeneza teže kliničke slike infekcije u dojenčadi može se jednostavnije objasniti i samom anatomijom malih, uskih dišnih puteva te neadekvatnim lokalnim sekretornim imunološkim odgovorom. Budući da dojenčad, za razliku od veće djece i odraslih, uslijed nezrelosti plućnog parenhima nema veliku mogućnost kompenzacije, novonastale upalne promjene u tako malim, uskim dišnim putevima dovode do razvoja teških respiratorno-ventilacijskih smetnji.¹



Slika 2. Patogeneza infekcije respiratornim sincicijskim virusom
(preuređeno prema: <http://www.momjunction.com/articles/bronchiolitis-in-infants-causes-and-symptoms/>)⁴⁹

4. Patohistološke promjene dišnog sustava prilikom infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Patohistološke promjene su rezultat direktnog oštećenja stanica respiratornog epitela, kako zbog prisutnosti virusa, tako i zbog pokrenutog imunološkog odgovora. Nakon ulaska u organizam domaćina, virus se umnaža u cilindričnim stanicama. Prve promjene na sluznici dišnih puteva uključuju hiperemiju i hiperplaziju epitelnih stanica, nakon čega slijedi njihova nekroza i ljuštenje. Posljedično slabi cilijarna funkcija respiratornog epitela, što pak otežava evakuaciju gustoga mukoznog sekreta iz dišnih puteva, osobito bronhiola, pa dolazi do njihovog začepijavanja sluzi, staničnim detritusom i stvorenim fibrinom. Sve te promjene rezultiraju razvojem atelektaza odgovarajućih plućnih segmenata. U slučaju razvoja pneumonije, riječ je o pneumonijama kombiniranog intersticijalno-alveolarnog karaktera.¹

5. Klinička slika infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Iako je respiratorni sincicijski virus uzročnik akutnih respiratornih infekcija u svim dobnim skupinama,^{50, 51} najteži oblici infekcije se primarno susreću u dojenčadi u prvih šest mjeseci života, u nedonoščadi, u djece s hemodinamski značajnim srčanim greškama te u djece s kroničnom plućnom bolesti.⁵²

5.1. Klinička slika u dojenčkoj dobi i mlađoj dječjoj dobi

Kod dojenčadi i male djece infekcija respiratornim sincicijski virusom samo iznimno prolazi asimptomatski. Smatra se da na asimptomatsku infekciju otpada tek 0,3% infekcija RSV-om u toj dobi. Iako infekcijom mogu biti zahvaćeni gornji, u ovoj dobnoj skupini su ipak najčešće zahvaćeni donji dišni putevi.¹ U literaturi se spominje podatak da je u djece mlađe od 5 godina čak 22% svih infekcija donjih dišnih puteva uzrokovano respiratornim sincicijskim virusom.⁵³ Klinička prezentacija infekcije obuhvaća: bronhiolitis, pneumoniju ili pak rjeđe traheobronhitis.⁵² Važno je istaknuti da se 80% svih slučajeva bronhiolitisa povezuje s respiratornim sincicijskim virusom.⁵³ Osim teže kliničke prezentacije, infekcija respiratornim sincicijskim virusom u ovoj populaciji češće zahtjeva dulju hospitalizaciju, suportivnu terapiju kisikom, zaprimanje na odjele intenzivne njege pa čak i mehaničku ventilaciju.⁵⁴

Klinička slika: Nakon perioda inkubacije (3 do 5 dana)⁴⁶ prvo slijedi pojava simptoma karakterističnih za običnu prehladu uz blagi febrilitet. Nakon 1 do 3 dana obično uslijedi razvoj simptoma od strane donjeg dišnog sustava: suhi kašalj kojega ubrzo prati razvoj opstruktivne dispneje, kompenzatorne tahipneje te korištenje pomoćne muskulature. Dijete je izrazito nemirno, razdražljivo ili čak letargično. S napredovanjem bolesti razvija se hipoksemija, moguća je pojava i cijanoze, a RTG nalaz prikazuje karakterističnu hiperinflaciju pluća. Patofiziološki, simptomi se objašnjavaju suženjem dišnih puteva uslijed edema sluznice, nakupljanja gustog sekreta i staničnog detritusa. Posljedično, bilo zbog razvoja atelektaza ili pak pneumonične infiltracije, dolazi do smanjenja respiratorne površine. Bolest obično traje od 7 do 21 dan, a vrlo često je zbog težine kliničke slike nužna hospitalizacija u razmjerno velikog broja djece.¹

5.2. Klinička slika u starije djece i odraslih

Budući da se preko 90% djece do svoje navršene druge godine susretne s respiratornim sincicijskim virusom, u starije djece i odraslih je najčešće riječ o reinfekciji.^{55, 56} Naime, ranije je već spomenuto da su reinfekcije jedno od obilježja respiratornog sincicijskog virusa te su u ovoj populaciji jako česte.^{5, 42}

Najčešće je riječ o blažoj infekciji gornjih dišnih puteva s pojavom simptoma nalik na prehladu.^{5, 44} U usporedbi sa skupinama opisanima u prethodnom odlomku, vjerojatnost asimptomatske infekcije je veća, ali ipak i dalje rijetka.^{45, 57, 58}

Potrebno je istaknuti da infekcija u starijih odraslih (najčešće institucioniranih) te imunokompromitiranih ipak može poprimiti i oblik teže upale donjih dišnih puteva s pneumonitisom.^{59, 60}

5.3. Bronhiolitis

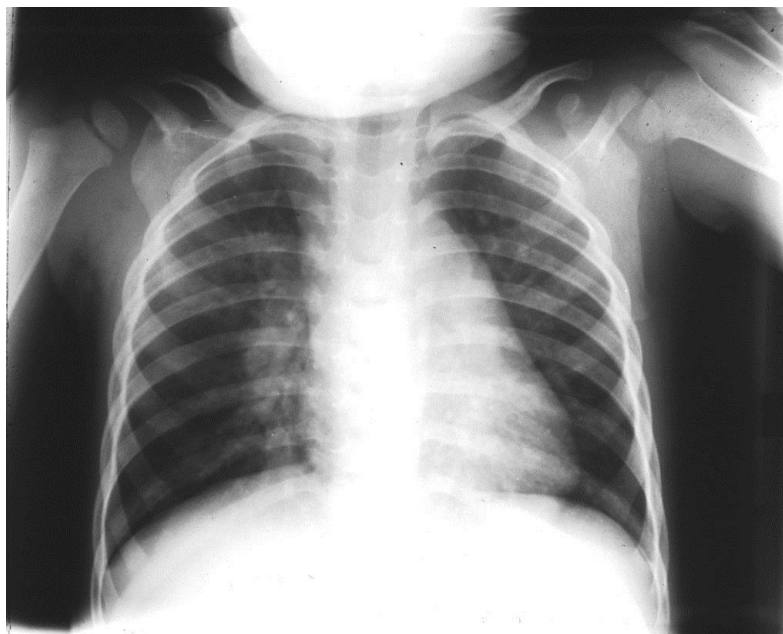
Bronhiolitis je akutna upala donjih dišnih puteva virusne etiologije.⁶¹ Smatra se da je 80% svih slučajeva uzrokovano respiratornim sincicijskim virusom, a kao drugi najčešći uzročnik spominju se virusi parainfluence. Iako rjeđi, ostali mogući uzročnici bronhiolitisa su adenovirusi, virus influence te rinovirusi.

Populacija koja najčešće obolijeva su djeca mlađa od dvije godine, s najvećom incidencijom u dojenačkoj dobi. Zahvaljujući epidemijskoj pojavi RSV-infekcija tijekom zime i ranog proljeća te virusa parainfluence tijekom jeseni i proljeća, za bronhiolitis je karakterističan sezonski oblik javljanja.

Bolest počinje kao obična prehlada s najčešće umjereno povišenom tjelesnom temperaturom, kataralnim simptomima te kašljem. Napredovanjem bolesti, nakon 2-3 dana razvijaju se simptomi od strane donjeg dišnog sustava, koji sada dominiraju kliničkom slikom: akutna ekspiratorna dispneja, kompenzatorna tahipneja, uporaba pomoćne respiratorne muskulature te tahikardija. Dijete postaje cijanotično, razdražljivo ili pak letargično. Dehidracija je gotovo redovit nalaz, a većina djece je hipoksemična. Hiperkapnija se pak javlja samo kod najtežih oblika, budući da ipak

veći dio djece kompenzatorno povećanim radom disanja uspijeva održavati izmjenu plinova.⁶¹

Zbog težine kliničke slike u čak 43% slučajeva je potrebna hospitalizacija.³⁸ U literaturi se spominje podatak da je bronhiolitis uzrokovan RSV-om jedan od vodećih uzroka hospitalizacije dojenčadi čak i u razvijenim zemljama.³⁴⁻³⁹ Međutim, zahvaljujući današnjim metodama simptomatske terapije većina djece se postepeno, kroz 1 do 2 tjedna, a ponekad i kroz dulji period, oporavi i ozdravi.⁶¹ Potrebno je istaknuti da se respiratorna insuficijencija, apneja, različite kardijalne komplikacije te nešto rjeđe sekundarne bakterijske infekcije, kao akutne komplikacije bolesti najčešće javljaju u rizičnim skupinama (koje će u nastavku biti opisane) te da kao takve dovode do produljenih hospitalizacija, visokog morbiditeta i mortaliteta. Stoga se naglašava potreba za zaštitom rizične djece monoklonskim protutijelom, palivizumabom.¹



Slika 3. RTG prikaz bronhiolitisa uzrokovanog RSV-om
(preuzeto sa: <http://imgkid.com/rsv-infant>)⁶²

6. Dijagnostika infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Sumnja na infekciju respiratornim sincicijskim virusom se postavlja na temelju epidemiološke situacije, kliničke slike te dobi djeteta.²⁹ Da bi dijagnozu potvrdili potrebno je pak dokazati virus odnosno provesti etiološku dijagnostiku.¹

Za dokazivanje prisutnosti virusa, postoje dvije vrste metoda, direktne i indirektne.^{22, 63} Kao uzorak za direktne metode najadekvatnijim se pokazao nazofaringealni aspirat uzet u razdoblju od trećeg do petog dana infekcije.²⁹ Direktne metode uključuju izolaciju virusa iz materijala nazofarinksa na kulturi stanica te metode brzog direktnog dokazivanja virusa u materijalu. Za izolaciju na kulturi stanica najčešće se koriste sljedeće linijske kulture humanoga tumorskog podrijetla: HeP-2 (karcinom larinksa), Hela (karcinom cerviksa). Nakon formiranja karakterističnog citopatskog efekta, multinuklearnog sincicija, virus se u kulturi stanica dokazuje direktnim imunofluorescencijskim ili neutralizacijskim testovima.^{30, 63} Međutim, zbog mogućnosti potvrde etiološke dijagnoze unutar 2 sata od prikupljanja materijala, danas se prednost daje brzim metodama direktnog dokazivanja virusa u materijalu imunofluorescencijskim testovima ili pak molekularnim metodama.^{1, 22} Što se tiče indirektnih metoda, one pak uključuju dokazivanje porasta titra specifičnih protutijela testovima neutralizacije, reakcijom vezanja komplementa te ELISA testom. Od svih spomenutih indirektnih metoda, u dječjoj dobi najosjetljivija serološka metoda je ELISA kojom se mogu dokazati specifična protutijela klasa IgM, IgA te IgG usmjerenog protiv glikoproteina F i G. U odrasloj su dobi, zbog slabog serološkog odgovora uslijed čestih reinfekcija, serološke metode pak nepogodne za pravilnu etiološku dijagnostiku. Također, važno je spomenuti da je, zbog niske senzitivnosti seroloških testova, pri težim kliničkim slikama zlatni standard molekularna metoda PCR.^{1, 64}

7. Liječenje infekcije respiratornim sincicijskim virusom

Uslijed nepostojanja adekvatne, učinkovite etiološke terapije, u liječenju infekcija donjeg dišnog sustava respiratornim sincicijskim virusom najvažnije je simptomatsko liječenje.¹ Dosad se pokušalo s primjenom nekoliko antivirusnih lijekova: ribavarin, RSV-IGIV te palivizumab (monoklonsko protutijelo) te djelomične koristi monoklonskog protutijela. Međutim, zbog malog broja pozitivnih mišljenja o njihovoj uporabi naglasak se i dalje stavlja na suportivne oblike liječenja.

Od iznimne su važnosti pravilna njega bolesnika te monitoriranje njegovih vitalnih funkcija, a naročito statusa respiratornog sustava i plinske analize arterijske krvi.¹ Zbog vrlo često prisutnog nalaza hipoksemije, svi postupci koji se danas primjenjuju u liječenju usmjereni su prema uspostavljanju primjerene oksigenacije krvi. Sva hospitalizirana djeca trebaju dobiti kisik.⁶¹ Uz primjenu kisika također je važno sukcijom iz nosa odstraniti nazofarinagalni sekret. Naime, mala djeca primarno dišu kroz nos, koji pruža čak 3/5 ukupnog otpora disanju, a uslijed nakupljanja sekreta rezistencija postaje još viša. Ovisno o individualnom pristupu i iskustvu liječnika u liječenju infekcija RSV-om moguća je i primjena inhalacijskih bronhodilatatora (salbutamol), a u težim kliničkim slučajevima se često pribjegava i uporabi kortikosteroida unatoč tome što još nijednom studijom dosad nije dokazan njihov blagotvorni učinak⁶⁵.

Budući da je u najvećem broju slučajeva prisutna i dehidracija, jako je važna nadoknada tekućine te održavanje primjerene hidracije. Ne smije se zaboraviti ni na reguliranje tjelesne temperature te sprječavanje eventualne pojave febrilnih konvulzija.⁶¹

U najtežim oblicima infekcije, uz kliničku sliku kojom dominira dekompenzirana respiratorna insuficijencija, potrebna je mehanička ventilacija¹.

8. Populacija pod rizikom za razvoj teških oblika infekcije respiratornim sincicijskim virusom

8.1. Nedonošad

U usporedbi s donešenom djecom nedonoščad je pod većim veći rizikom za razvoj teških infekcija donjeg respiratornog trakta respiratornim sincicijskim virusom. Takav povećani rizik se s jedne strane pripisuje anatomskim (mali i uski dišni putevi, manja respiratorna površina), a s druge strane imunološkim čimbenicima (niži titar pasivno prenesenih majčinih protutijela te slabiji stanični imunološki odgovor).

9,3% nedonoščadi bez bronhopulmonalne displazije biva hospitalizirano zbog infekcije RSV-om.⁶⁶ Budući da se u raznim studijama imunoprofilaksa palivizumabom pokazala kao uspješno sredstvo za smanjenje broja hospitalizirane nedonoščadi uslijed infekcije RSV-om,⁶⁷ Američko društvo pedijatara je izdalo preporuke i smjernice za provođenje imunoprofilakse u ovoj skupini.⁶⁸

8.2. Bronhopulmonalna displazija

Za vrijeme epidemijske pojave RSV-a, 19,8 % sve hospitalizirane nedonoščadi čini ona nedonoščad s bronhopulmonalnom displazijom. Primjenom imunoprofilakse uočen je pad tog postotka 1,64%.⁶⁶ Stoga se kod nedonoščadi kao i kod sve djece mlađe od dvije godine, s bronhopulmonalnom displazijom koja zahtijevaju kroničnu medikaciju, preporučuje primjena palivizumaba.⁶⁸

8.3. Cistična fibroza

Djeca oboljela od cistične fibroze u odnosu na zdravu djecu imaju veći rizik od razvoja težih oblika infekcije RSV-om koje ne samo da su uzrok učestalih, produljenih hospitalizacija, nego vrlo često zahtijevaju i uporabu mehaničke ventilacije.⁶⁹

Kako bi istražili morbiditet uslijed infekcije RSV-om unutar skupine djece s cističnom fibrozom te provjerili sigurnost i uspješnost primjene palivizumaba u istih,

Sanches-Solis i sur. su 2013. proveli metaanalizu. Od 345 ispitanika, djece s cističnom fibrozom koji su primali palivizumab, 1,8% je bilo hospitalizirano zbog infekcije RSV-om. S druge strane, u kontrolnoj skupini, u djece oboljele od cistične fibroze koja pak nisu primala palivizumab, broj hospitaliziranih je bio veći, 12,6%.⁷⁰

8.4. Neuromuskularne bolesti i imunodeficijencija

Za djecu s različitim neuromuskularnim bolestima te za djecu sa stečenom ili prirođenom imunodeficijencijom, RSV također predstavlja opasnost.^{71, 72} Pripadnici ovih grupa bivaju za vrijeme epidemije RSV-a 3-10 puta češće hospitalizirani nego zdrava djeca.⁷³ Naime, u prvoj skupini djece uzrok tome su neučinkovit kašalj i slabost respiratorne muskulature, što pak otežava toaletu dišnih puteva.⁷⁴ U drugih pak razlog podložnosti težim oblicima infekcije leži u samoj nemogućnosti imunološkog sustava da brani organizam od patogena.⁷²

8.5. Prirođena dijafragmalna hernija i ostale teže bolesti dišnog sustava

Unatoč hipoplaziji pluća, plućnoj hipertenziji, astmi u djetinjstvu i smanjenoj toleranciji napora, 30-50% dojenčadi s prirođenom dijafragmalnom hernijom preživi.⁷⁵ Jedna trećina njih je tijekom prve godine života iznimno sklona rekurirajućim respiratornim infekcijama. Zbog rezidualne opstruktivne plućne bolesti RSV za njih predstavlja značajnu opasnost te se zato svoj djeci s prirođenom dijafragmalnom hernijom preporuča imunoprofilaksa.⁷⁶

Pitanje pedijatrijskih pacijenta s težom plućnom patologijom koja zahtijevaju imunoprofilaksu odlučilo se razriješiti 2013. Delphi studijom. Sastavljen je konzilij od vodećih stručnjaka na području pedijatrijske pulmologije te se primjenom Delphi metode postigla jednoglasna odluka o primjerenosti primjene palivizumaba u sljedećim indikacijama: teški respiracijski poremećaji uslijed neuromuskularne bolesti, prirođena ili stečena imunodeficijencija, cistična fibroza, bolesti koje onemogućuju normalno funkcioniranje trepetljika dišnog sustava, atrezija jednjaka i/ili traheoezofagealna fistula koja zahtijeva kiruršku korekciju, dijafragmalna hernija, teža

traheomalacija, bronhopulmonalna displazija, transplantacija pluća, ovisnost o kisiku uslijed teških intersticijskih bolesti plućnog parenhima te teška plućna hipertenzija.⁷⁷

8.6. Djeca s prirođenim srčanim greškama

Nedavnom analizom 11 studija, s ukupnim brojem od 13 000 ispitanika, djece s prirođenim srčanim greškama, došlo se do sljedećih rezultata: prosječna učestalost rehospitalizacije djece s prirođenim srčanim greškama uslijed infekcije RSV-om iznosila je 7,3%, a mortaliteta 7,3%. Stoga, najveći dio nacionalnih smjernica za imunoprofilaksu palivizumabom ističe potrebu zaštite djece mlađe od dvije godine s cijanotičnom ili acijanotičnom prirođenom srčanom greškom.⁷⁸

9. Infekcija respiratornim sincicijskim virusom kod djece s prirođenim srčanim greškama

9.1. Patofiziologija infekcije

Odgovor na pitanje zašto kod djece s prirođenim srčanim greškama infekcija poprima teže oblike, tj. zašto ih uz nedonošćad i uz djecu s kroničnom plućnom bolešću ubrajmo u populaciju pod rizikom, dobiti ćemo ako razmotrimo patofiziologiju dišnih puteva u te djece.

Mala djeca, a poglavito nedonošćad imaju sami po sebi uske dišne puteve. Prisutnost srčane grješke s lijevo-desnim protokom, odnosno srčane greške s pojačanom recirkulacijom dovodi do dodatnog suženja ionako već uskih dišnih puteva. Veći stupanj suženja u te djece objašnjava većom predispozicijom za edem sluznice dišnih puteva uslijed pojačane recirkulacije. U situaciji kada se u te djece razvije upala malih dišnih puteva, bronhiola, uslijed RSV infekcije stupanj suženja dodatno raste⁷⁹.

Za adekvatnu izmjenu plinova u plućima alveolarno-kapilarni prostori moraju biti suhi, a za to su pak odgovorni sljedeći čimbenici: niski endotelni i epitelni onkotski i hidrostatski tlak, aktivno istjecanje natrija iz alveola te učinkovita limfna drenaža. Za

razliku od odraslih, u novorođenčadi su svi ovi prethodno navedeni sigurnosni čimbenici u bazalnoj ravnoteži, bez neke velike rezerve.

Prvi spomenuti sigurnosni čimebenik koji sprječava razvoj plućnog edema je niski hidrostatski tlak. Poznato je da svaki porast protoka krvi kroz pluća ima za posljedicu porast hidrostatskog tlaka čime paralelno raste i opasnost od razvoja plućnog edema. Osim toga, važnu ulogu u prevenciji stvaranja plućnog edema u novorođenčadi ima i integritet mikrovaskulature. Stoga svaki prekid mikrovaskularnog integriteta uslijed srčane dekompenzacije, povišenog pulmonalnog venskog tlaka ili pak opstrukcije pulmonalnih vena može biti uzrokom pojačanog priljeva vode kako u intersticijski tako i u alveolarni prostor^{80, 81}. Drugi spomenuti sigurnosni čimbenik jest epitelna natrijska crpka koja osiguravajući aktivno istjecanje natrija iz alveola stvara osmotski gradijent odvodi tekućinu iz dišnih puteva u intersticij. Srčana insuficijencija, jednako kao i razne upalne promjene u plućima smanjuju aktivnost natrijske crpke, a prilikom alveolarne hipoksije njena aktivnost može biti u potpunosti onemogućena. Treći, iako često zanemarivani, ali podjednako važan sigurnosni čimbenik je i adekvatna limfna cirkulacija odgovorna za drenažu intersticijske tekućine u ductus thoracicus. Povišeni centralni tlak može smanjiti drenažu limfne tekućine iz intersticijskih prostora te se čini da bi to mogao biti i glavni razlog problema kod kardiopulmonalne displazije⁸².

Kod djece s prirođenim srčanim greškama često se susreće insuficijentnost ovih sigurnosnih čimbenika, a sama ograničenost ili pak potpuna insuficijencija makar i jednog od njih čini pluća izrazito vulnerabilnim. Ukoliko jedno takvo vulnerabilno plućce inficira respiratorni sincicijski virus prijeti razvoj katastrofe upravo zato, jer se uslijed insuficijentnosti sigurnosnih čimbenika kao posljedica infekcije RSV-om razvija i plućni edem⁸³.

9.2. Prevencija infekcije

9.2.1. Prevencija nozokomijalnih infekcija

Zbog karakterističnog načina širenja virusa izravnim kontaktom, aerosolom, putem kontaminiranih predmeta, ali ujedno i zbog višesatne sposobnosti

preživljavanja virusa izvan organizma (na glatkim površinama i do 24 sata, a na hrapavim te na rukama i do sat vremena) sva hospitalizirana djeca pa tako i ona s prirođenim srčanim greškama su pod rizikom za razvoj nozokomijalne infekcije respiratornim sincicijskim virusom.¹

Neka istraživanja ističu podatak da čak 1/5 hospitalizirane djece s prirođenom srčanom greškom za vrijeme boravka u bolnici biva inficirano RSV-om. Najveći rizik u toj populaciji imaju ona djeca hospitalizirana radi kardiokirurškog zbrinjavanja greške. Kako bi se razvoj takvih nozokomijalnih infekcija među tom populacijom sveo na minimum, naglasak se stavlja na opće mjere opreza poput izolacije, nošenja maski te pranja ruku, dok je pak započinjanje pasivne zaštite intrahospitalno kontroverzno. Međutim, ukoliko je kojim slučajem prilikom prijema djeteta primilo palivizumab, s profilaksom se preporuča nastaviti dalje po propisanom rasporedu. Također, ukoliko je djeteta nakon primljene prve doze palivizumaba bilo na izvantjelesnoj cirkulaciji, važno je da primi ponovnu dozu. Razlog tome je smanjenje razine serumskih protutijela pasivno unešenih prvom dozom.⁸⁴

9.3. Profilaksa infekcije respiratornim sincicijskim virusom

9.3.1. Povijest profilakse

Kao što je već ranije istaknuto, respiratorni sincicijski virus je prvi put opisan 1956. od strane Channocka, a već je 1957. uočena njegova povezanost s respiratornim infekcijama.¹ U djece s kroničnom plućnom bolesti, u nedonoščadi s anamnestičkim podatkom o uporabi kisika te u djece s hemodinamski značajnim prirođenim srčanim greškama infekcija RSV-om se očitovala kao bronhiolitis te pneumonija. Upravo su težina kliničke slike te veliki broj umrlih u navedenim skupinama uslijed takve infekcije bili povodom nastojanja razvoja adekvatne zaštite.⁸⁵

Nakon neuspjeha primjene prvog aktivnog cjepiva, razvijenog 1960. na Sveučilištu u Coloradu, osamdesetih se krenulo prema razvoju pasivnog oblika imunološke zaštite.⁸³ Prva ispitivanja takvog oblika zaštite protiv RSV-a provedena su u razdoblju od 1988.-1990., u Sjedinjenim Američkim Državama, kada je

ispitivana učinkovitost intravenskog imunoglobulina u profilaksi. U studiju je bilo uključeno 249 ispitanika, djece s nekom od sljedećih indikacija: nedonošenost, kronična plućna bolest ili ozbiljna prirođena srčana greška koju je imala jedna trećina ispitanika. Ispitanici su jednom mjesečno za vrijeme zimskih mjeseci primali pasivnu zaštitu intravenskim infuzijama imunoglobulina. Tijekom studije zabilježeno je 6 smrtnih slučajeva, od čega 5 u djece s prirođenom srčanom greškom. Iako se sa sigurnošću nije mogao utvrditi točan uzrok smrti kod te djece, u nekim od kasnije provedenih studija izbjegavalo se davanje intravenskog imunoglobulina djeci s cijanotičnim srčanim greškama.⁸⁶ Nasuprot tim istraživanjima, 1990. je pokrenuta studija koja je za cilj imala ocijeniti uspješnost profilakse monoklonskim protutijelom usmjerenim protiv fuzijskog glikoproteina F. Za razliku od ranije studije, ovo istraživanje je bilo ograničeno samo na djecu s kroničnom plućnom bolešću te nedonoščad. Svi ispitanici su intramuskularno primali protutijelo. Rezultati, objavljeni 1998., ukazivali su na djelotvornost takve zaštite. Stoga je nakon prvih uspjeha polučenih ovom studijom, u Americi od 1998. odobrena uporaba ovog monoklonskog protutijela, pod nazivom palivizumab (Synagis, MedImmune Inc., Maryland), u profilaksi infekcije RSV-om.⁸⁷ Međutim, kako u istraživanje nisu bila uključena djeca s prirođenim srčanim greškama, odlučilo se za pak za novo veliko istraživanje pod nazivom Cardiac Synagis Study (provedeno u razdoblju od 1998.–2002.). U ovu veliku studiju uključena su djeca mlađa od dvije godine s ozbiljnim srčanim greškama, njih 1 287. Radilo se o randomiziranom, dvostruko slijepom istraživanju u kojem je kontrolna skupina primala placebo. Tijekom 5 mjeseci djeca su jednom mjesečno intramuskularno primala 15 mg/kg palivizumaba te su praćena 150 dana. Rezultati, objavljeni 2003., su pokazali da je takva zaštita monoklonskim protutijelom korisna u smanjenju ukupnog broja hospitalizacija, u skraćivanju trajanja iste te u ublažavanju infekcije RSV-om. Važno je spomenuti da je uočeno i dobro podnošenje palivizumaba od strane ispitanika, odnosno za razliku od intravenskog gamaglobulina intramuskularna primjena palivizumaba nije bila praćena porastom cijanotičnih epizoda. Stoga su zbog velikog broja pozitivnih strana palivizumaba uslijedile preporuke različitih kardioloških društava za davanje monoklonskog protutijela svoj mlađoj djeci s težim prirođenim srčanim greškama kod čega indikaciju valja odrediti pedijatrijski kardiolog.⁸⁸

9.3.2. Palivizumab

Palivizumab (*Synagis*) je monoklonsko protutijelo usmjereno protiv fuzijskog glikoproteina F,^{68, 87, 88} glikoproteina smještenog na samoj površini virusne čestice respiratornog sincicijskog virusa.⁵ Kao takav, pokazao se djelotvornim u redukciji učestalosti hospitalizacija i u skraćivanju trajanja hospitalizacije u sljedećim skupinama: u djece mlađe od dvije godine s kroničnom plućnom bolesti, u djece mlađe od dvije godine s hemodinamski značajnom srčanom greškom te u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci rođene prije 36-og mjeseca gestacije.^{68, 87, 88} Prethodno spomenuti uspjesi su poslužili kao povod za primjenu palivizumaba u profilaksi infekcije respiratornim virusom u ranije spomenutim rizičnim skupinama.⁶⁸

Iako je bilo poznato da se virus veže na fuzijski glikoprotein F,⁸⁹ točan molekularni mehanizam njegovog djelovanja dugo nije bio razjašnjen u potpunosti.⁹⁰⁻⁹⁶ Stoga su Huang i sur. proveli studiju čiji je cilj bio pronaći odgovor na to pitanje.⁹⁷ Posjedujući saznanja da je fuzijski glikoprotein taj koji sudjeluje u vezanju virusa na staničnu membranu⁹⁸, da posreduje u spajanju, tj. fuziji virusne čestice sa staničnom membranom domaćina i u formiranju sincicija,⁵ Huang i sur. su se vodili pretpostavkom da je najvjerojatnije da palivizumab inhibira jedan od ovih koraka. Rezultati istraživanja, objavljeni 2010., su pokazali da palivizumab djeluje tako da nakon vezanja na glikoprotein F sprječava transkripciju virusnog genoma i fuziju zaraženih stanica. S druge strane, rezultati nisu pokazali da palivizumab inhibira vezanje virusne čestice na staničnu membranu te fuziju virusne čestice i stanične membrane.⁹⁷ Takvo bolje poznavanje mehanizma djelovanja palivizumaba na molekularnoj razini moglo bi u budućnosti voditi ka razvijanju boljih inhibitora fuzijskog glikoproteina, a samim time i eventualnom razvoju novih oblika profilakse.⁹⁰⁻⁹⁶

Prema većini nacionalnih smjernica provođenje profilakse palivizumabom se preporučuje u nedonoščadi, u djece s kroničnom plućnom bolesti te u djece s hemodinamski značajnom prirođenom srčanom greškom. Palivizumab se kao takav u profilaksi infekcije respiratornim sincicijskim virusom primjenjuje jednom mjesečno u dozi od 15 mg/kg tijekom onih 5 mjeseci u vrijeme kojih se infekcija javlja u zajednici.

Iako je palivizumab za sada jedino oružje u borbi protiv teških infekcija respiratornim sincicijskim virusom u rizičnim populacijama, zbog visokih troškova profilakse nacionalni odbori su postavili neke granice i među rizičnim skupinama.⁶⁷

9.3.3. Preporuke za profilaksu palivizumabom

Na početku samog rada istaknuta je ubikvitarnost infekcije respiratornim sincicijskim virusom u svakoj zajednici. Gotovo sva djeca do svoje druge godine života prebole primoinfekciju. Iz toga slijedi da bi infekciju RSV-om u biti bilo nemoguće izbjeći nekim oblikom izolacije. Budući da učinkovit aktivni oblik zaštite još ne postoji, u djece mlađe od dvije godine postoje indikacije za pasivnu zaštitu. Samim time iz toga slijedi da bi profilaksu palivizumabom trebala primiti i sva ona djeca mlađa od dvije godine s hemodinamski značajnom prirođenom srčanom greškom. U prvom redu tu se ubrajaju pacijenti sa srčanom dekompenzacijom, pacijenti s cijanozom te oni s umjerenom ili pak teškom plućnom hipertenzijom.

Američka akademija za pedijatriju izdala je suvremene smjernice za profilaksu infekcije respiratornim sincicijskim virusom u djece s prirođenim srčanim greškama. Općenito, u smjernicama stoji da vrijeme započinja profilakse u biti ovisi o epidemiološkom stanju infekcije respiratornim sincicijskim virusom u zajednici unutar koje dijete živi. Također, Akademija smatra da vrijeme davanja nije striktno određeno nego da je ono podložno promjenama u skladu s nahođenjem liječnika koji prati epidemiološku situaciju orijentirajući se prema djeci starijoj od dvije godine.⁸⁴ Prema smjernicama, djeci starijoj od dvije godine se ne preporučuje davanje palivizumaba osim u sljedećim situacijama: kod djece s kompleksnim prirođenim srčanim greškama u kojih i nakon druge godine života perzistira plućna hipertenzija, kod djece koja imaju hipoksiju zbog nedovršenoga premoštenja desne klijetke, kod djece s srčanim greškama s povišenim središnjim venskim tlakom usprkos dosadašnjem liječenju te kod djece s pridruženim plućnim bolestima. Razlog tome je moguća hospitalizacija, pojava respiracijskog distresa ili pak smrtni ishod.^{99, 100}

9.3.4. Smjernice za profilaksu palivizumabom

Raspored provođenja imunoprofilakse obuhvaća intramuskularnu primjenu palivizumaba jednom mjesečno u dozi od 15 mg/kg tijekom pet mjeseci u sezoni, u Hrvatskoj od studenoga do veljače. Da bi se izbjegao eventualni dodir monoklonskih protutijela s *n. ischiadicusom*, u smjernicama se preporučuje apliciranje palivizumaba duboko u područje *m. quadricepsa*. Kako bi se profilaksa provela što racionalnije potrebno je poštovati volju pedijatrijskog kardiologa prilikom odlučivanja kojoj će se djeci i kako dugo ordinirati palivizumab. Razlog tome je taj što su rezultati raznih cost-benefit analiza pokazali da se najracionalniji postupak postiže upravo onda kada rizik procjenjuje stručnjak s najvećim saznanjem o patofiziološkim zbivanjima.

Smjernice preporučuju davanje profilakse sljedećim skupinama :

1. *Djeca mlađa od godinu dana s hemodinamski značajnim cijanotičnim i acijanotičnim srčanim greškama.*

- *Ukoliko je lijevo-desni protok znatan toliko da izaziva plućnu hipertenziju ili srčanu insuficijenciju (potreba digitalizacije) popraćenu hipoksemijom.*

To bi se odnosilo na one cijanotične srčane greške s obilnom plućnom recirkulacijom, ali sama cijanoza ne bi trebala biti razlogom za profilaksu ukoliko je karakterizirana niskim tlakom u plućima ili smanjenim protokom krvi (oligemija).

- *Djeca sa srednje teškom i teškom plućnom hipertenzijom.*

Važno je razlikovati hemodinamski uvjetovanu hipertenziju uslijed L-D protoka i venookluzivnu hipertenziju. Također je nužno poznavanje odnosa srednjega tlaka u plućnoj arteriji i plućne vaskularne rezistencije. Naravno, postoji i primarna plućna hipertenzija nevezana uz prirođene srčane grješke.

- *Stanja nakon kirurške korekcije pri kojima su se djeca dugo zadržala na strojnoj ventilaciji i time kompromitirala pluća kako na vaskularnoj tako i na parenhimnoj razini zbog čega su sklonija razvoju plućnog edema.*
- *Djeca s teškim kardiomiopatijama uslijed kojih su na medikamentnoj terapiji.*

To se osobito odnosi na dilatacijske kardiomiopatije obilježene slabom sistoličkom funkcijom te restriksijske kardiomiopatije koje su pak okarakterizirane visokim enddiastoličkim tlakom i posljedično venookluzivnom hipertenzijom uslijed slabe rastezljivosti miokarda.

- *Djeca zaprimljena zbog dijagnostičke ili terapijske kateterizacije srca tijekom sezone, a imaju, prema procjeni kardiologa, visok rizik od infekcije.*

2. Pacijenti koji ne pripadaju rizičnoj skupini i ne trebaju profilaksu palivizumabom.

- *Djeca s hemodinamski malim prirođenim srčanim greškama (većina djece s defektom interatrijskog septuma tipa ostium secundum, mali defekt interventrikulskog septuma i Botallijeva duktusa, blage valvularne stenoze), ali i djeca sa složenijim prirođenim srčanim greškama bez većih hemodinamskih opterećenja, odnosno bez obilnije plućne recirkulacije.*

Međutim, i u ovoj je situaciji važna odluka pedijatrijskog kardiologa, jer se npr. u jedne manje skupine dojenčadi teško podnosi i defekt interatrijskog septuma ukoliko postoji veliki L-D protok. Znači, nije važno uzeti u obzir samo tip grješke nego i hemodinamsko zbivanje na plućima.

- *Djeca kod koje nakon operacija zaostaju balge rezidualne greške bez ozbiljnijeg hemodinamskog značenja.*
- *Djeca s kardiomiopatijama koje ne iziskuju medikamentno liječenje odnosno kod kojih nije potrebna primjena digitalisa.*

3. U djece u dobi od 1 do 2 godine preporučuje se profilaksa palivizumabom.

- *Ukoliko je nakon operacije prisutna hemodinamski znatna rezidua koja opterećuje plućni bazen.*

Primjerice veliki lijevo- desni protok ili visok tlak u plućnim venama (venookluzija zbog opstruktivske lezije na lijevoj strani, bilo sistoličke bilo diastoličke).

- *Bolesnici s teškim prirođenim srčanim greškama kod kojih je učinjen palijativni kirurški zahvat.*
- *Bolesnici prema procjeni pedijatrijskog kardiologa imaju rizično visoku plućnu hipertenziju.*
- *Bolesnici koji uz srčanu grešku imaju i imunodeficijenciju.*

To se prvenstveno odnosi na DiGerogijev sindrom, ali i na djecu s Downovim sindromom.

4. Djeca starija od 2 godine

Djeca starija od 2 godine s prirođenim srčanim greškama mogu se predložiti za profilaksu palivizumabom ukoliko su prethodno palijativno operirana zbog sindroma hipoplastičnoga lijevog srca ili kompleksne srčane greške pri kojoj se dijete liječi premoštenjem desne klijetke. I u ovim se situacijama procjena za potrebom primjene profilakse prepušta pedijatrijskom kardiologu.

5. Edukacija obitelji radi preventivnih mjera.

- *Ukoliko je moguće potrebno je izbjegavati mjesta na kojima infekcija perzistira (bolnice).*
- *Ne puštit.*
- *Često prati ruke u sezoni.*
- *Sprječavati kontakt sa zaraženom osobom.*

6. Higijenske mjere koje valja provoditi u bolnicama.

- *Utvrditi ranu dijagnozu.*
- *Prati ruke i nositi masku na licu.*
- *Izolacija pacijenata ili grupiranje po kliničkom statusu, ukoliko je moguće⁶⁸.*

9.3.5. Učinkovitost i ekonomski aspekti profilakse

Pristupom u Cochrane bazu podataka, 2013. je provedena metaanaliza s ciljem procjene učinkovitosti i sigurnosti primjene palivizumaba u profilaksi. U usporedbi s

djecom koja su primala placebo, kod djece s prirođenim srčanim greškama koja su primala profilaksu uočen je znatno manji broj hospitalizacija.¹⁰¹ Kako bi se se sagledali ekonomski aspekti profilakse proveden je velik, iako još nedostatan broj analiza.⁹⁹ Jedna od njih je ona iz Velike Britanije kojom je procijenjen utjecaj profilakse na cijeli niz ekonomskih i medicinskih parametara. U analizi se za usporedbu koristila skupina djece s prirođenim srčanim grješkama koja nisu primala profilaksu. Rezultati studije su prikazani u tablici 1¹⁰².

Tablica 1. Usporedba troškova i krajnjih ishoda bolesti u djece s prirođenim srčanim greškama koja su primala palivizumab i u one koja nisu primala profilaksu (preuređeno prema: *Nuijten, MJ i sur. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis.*)¹⁰²

Parametar	Palivizumab	Bez profilakse
TROŠKOVI		
Direktni medicinski*	5.143	1.173
Astma	738	1.350
Indirektni**	4.071	7.451
Direktni medicinski + indirektni	9.214	8.624
Direktni medicinski + astma + indirektni	9.952	9.974
ISHODI		
Godine izgubljenog života	163	2.98
QUALYS***	72.32	70.94

*troškovi primjene palivizumaba i cijena palivizumaba, troškovi hospitalizacije, troškovi praćenja i liječenja astme

** gubitak ekonomske produktivnosti u budućnosti zbog smrti uzrokovane RSV-om

*** *Quality-adjusted-life years*

Kao što je vidljivo iz tablice, s obzirom na troškove profilakse, najveća greška bi bila ordinirati ovo skupo monoklonsko protutijelo samo na osnovi administrativne odredbe, a bez smislene indikacije¹⁰².

10. Zaključak

Infekcija RSV-om je ubikvitarna, prisutna u svakoj zajednici diljem svijeta te se javlja redovito, svake godine, sezonski u obliku manjih ili većih epidemija. Zbog raznih svojstava virusa poput ubikvitarnosti, visoke infektivnosti te karakterističnog načina širenja, razvoj infekcije je nekom od općih mjera nemoguće spriječiti u potpunosti. To je ujedno i razlog zašto gotovo sva djeca do svoje navršene druge godine prebole primoinfekciju.

Poseban prostor u radu posvećen je upravo djeci s prirođenim srčanim grješkama koja zbog same patofiziologije dišnih puteva u znatno većoj mjeri podliježu težim oblicima bolesti. Infekcija RSV-om je kod njih vrlo često popraćena razvojem različitih akutnih komplikacija (respiracijski disteres, srčana dekompenzacija, smrtni ishod). Takve kliničke prezentacije infekcije najčešće zahtijevaju hospitalizaciju, vrlo često i na odjelima intenzivne njege, ponekad čak i uz primjenu mehaničke ventilacije. Budući da učinkovitog cjepiva još nema, kako bi se takva djeca u što većoj mjeri zaštitila Američka akademija za pedijatriju izdala je suvremene smjernice za profilaksu infekcije RSV-om u djece s prirođenim srčanim grješkama palivizumabom. Cilj profilakse kao takve je smanjenje morbiditeta, bez iluzije da se njegovom primjenom statistički značajno utječe na mortalitet. Zbog jako velikih troškova profilakse od iznimne je važnosti njeno racionalno provođenje pri čemu jako veliku ulogu igra poštivanje odluke pedijatrijskog kardiologa kojoj će se djeci i kako dugo ordinirati palivizumab. Iako u Hrvatskoj službenih smjernica za profilaksu infekcije RSV-om u djece s prirođenim srčanim grješkama još nema, ona se ipak odnedavno provodi. Tada se prilikom procjene broja i imunoprofilaksu uzima u obzir dob djeteta, vrsta grješke te u konačnici racionalni pristup.

11. Zahvala

Prvenstveno se zahvaljujem svojem mentoru, doc. dr. sc. Danielu Dilberu na savjetima, korekcijama, podršci i pristupačnosti tijekom odabira teme i pisanja ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svojim roditeljima i najbližim prijateljima na strpljenju, pomoći i podršci za vrijeme izrade rada i tijekom cijelog studija.

Posebno se zahvaljujem Nineku, kolegi i prijatelju, za pomoć oko tehničke i stilske dorade.

12. Literatura

1. Vince A. Respiratorni sincicijski virus. In Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schonwald S. Infektologija. Zagreb, Profil 2006: 471-7.
2. Chanock R, Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. Am J Hyg 1957;66(3):291-300.
3. Chanock R, Roizman B, Myers R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization. Am J Hyg 1957;66(3):281-90.
4. Gardner PS, Stanfield JP, Wright AE, Court SD, Green CA. Viruses, bacteria, and respiratory disease in children. Br Med J 1960;1(5179):1077-81.
5. Collins PL, Crowe JE Jr. Respiratory syncytial virus and metapneumovirus. In Knipe DM, Howley PM., (Ed). Fields Virology. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2007:1601-46.
6. Collins PL, Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. J Virol 2008;82(5):2040-55.
7. Levine S, Klaiberfranco R, Paradiso PR. Demonstration That Glycoprotein-G Is the Attachment Protein of Respiratory Syncytial Virus. Journal of General Virology 1987;68:2521-4.
8. 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. Journal of General Virology 2006;87:1649-58.
9. Carter SD, Dent KC, Atkins E i sur. Direct visualization of the small hydrophobic protein of human respiratory syncytial virus reveals the structural basis for membrane permeability. Febs Letters 2010;584(13):2786-90.
10. Collins PL, Mottet G. Post-translational processing and oligomerization of the fusion glycoprotein of human respiratory syncytial virus. J Gen Virol 1991;72 (Pt 12):3095-101.
11. 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.
12. Teng MN, Collins PL. Identification of the respiratory syncytial virus proteins required for formation and passage of helper-dependent infectious particles. J Virol 1998;72(7):5707-16.

13. 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.
14. Bossert B, Conzelmann KK. 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* 2002;76(9):4287-93.
15. Bossert B, Marozin S, Conzelmann KK. Nonstructural proteins NS1 and NS2 of bovine respiratory syncytial virus block activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol* 2003;77(16):8661-8.
16. 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.
17. Spann KM, Tran KC, Collins PL. Effects of nonstructural proteins NS1 and NS2 of human respiratory syncytial virus on interferon regulatory factor 3, NF-kappaB, and proinflammatory cytokines. *J Virol* 2005;79(9):5353-62.
18. <http://www.vtherm.com/rsv-bronchiolitis/>
19. Mufson MA, Belshe RB, Orvell C, Norrby E. Respiratory syncytial virus epidemics: variable dominance of subgroups A and B strains among children, 1981-1986. *J Infect Dis* 1988;157(1):143-8.
20. Anderson LJ, Hierholzer JC, Tsou C *i sur*. Antigenic characterization of respiratory syncytial virus strains with monoclonal antibodies. *J Infect Dis* 1985;151(4):626-33.
21. Johnson PR, Collins PL. The fusion glycoproteins of human respiratory syncytial virus of subgroups A and B: sequence conservation provides a structural basis for antigenic relatedness. *J Gen Virol* 1988;69 (Pt 10):2623-8.
22. Mlinaric-Galinovic G, Vojnovic G, Cepin-Bogovic J *i sur*. Does the viral subtype influence the biennial cycle of respiratory syncytial virus? *Virol J* 2009;6:133.
23. Zlateva KT, Vijgen L, Dekeersmaecker N, Naranjo C, Van Ranst M. Subgroup prevalence and genotype circulation patterns of human respiratory syncytial virus in Belgium during ten successive epidemic seasons. *J Clin Microbiol* 2007;45(9):3022-30.

24. *Peret TC, Hall CB, Schnabel KC, Golub JA, Anderson LJ.* Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol* 1998;79 (Pt 9):2221-9.
25. *Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK i sur.* The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360(6):588-98.
26. *Shobugawa Y, Saito R, Sano Y i sur.* Emerging genotypes of human respiratory syncytial virus subgroup A among patients in Japan. *J Clin Microbiol* 2009;47(8):2475-82.
27. *Zhang ZY, Du LN, Chen X i sur.* 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.
28. *McConnochie KM, Hall CB, Walsh EE, Roghmann KJ.* Variation in severity of respiratory syncytial virus infections with subtype. *J Pediatr* 1990;117(1 Pt 1):52-62.
29. *Henrickson KJ.* Advances in the laboratory diagnosis of viral respiratory disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1 Suppl):S6-10.
30. *Mlinaric-Galinovic G, Chonmaitree T, Cane PA, Pringle CR, Ogra PL.* Antigenic diversity of respiratory syncytial virus subgroup B strains circulating during a community outbreak of infection. *J Med Virol* 1994;42(4):380-4.
31. *Sullender WM, Sun L, Anderson LJ.* Analysis of respiratory syncytial virus genetic variability with amplified cDNAs. *J Clin Microbiol* 1993;31(5):1224-31.
32. *Cane PA, Pringle CR.* Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus: a review of the use of reverse transcription-polymerase chain reaction in the analysis of genetic variability. *Electrophoresis* 1995;16(3):329-33.
33. *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.
34. *Parrott RH, Kim HW, Arrobio JO i sur.* Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. II. Infection and disease with respect to age, immunologic status, race and sex. *Am J Epidemiol* 1973;98(4):289-300.
35. *Selwyn BJ.* The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. Coordinated Data Group of BOSTID Researchers. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 8:S870-88.
36. *Hall CB.* Respiratory syncytial virus. In Feign RD, Cherry JB., (Ed). *Textbook of pediatric infectious disease*. Philadelphia, W.B. Saunders 1981:1247-67.

37. *Belshe RB, Bernstein JM, Dansby KN.* Respiratory syncytial virus. In Belshe RB, (Ed). Textbook of Human Virology. Littleton, PSG Publishing Company 1984:361-83.
38. *Kim HW, Arrobio JO, Brandt CD i sur.* Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. I. Importance of the virus in different respiratory tract disease syndromes and temporal distribution of infection. *Am J Epidemiol* 1973;98(3):216-25.
39. *Martin AJ, Gardner PS, McQuillin J.* Epidemiology of respiratory viral infection among paediatric inpatients over a six-year period in north-east England. *Lancet* 1978;2(8098):1035-8.
40. *Mlinaric-Galinovic G, Ugrcic I, Detic D, Bozikov J.* Characteristics of outbreak of respiratory syncytial virus in Croatia in 1986/1987 winter season. *Cro Med J* 1992;33(4):225-9.
41. *Shay DK, Holman RC, Newman RD i sur.* Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA* 1999;282(15):1440-6.
42. *Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA.* Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986;140(6):543-6.
43. *Chanock RM, Kim HW, Brandt CD, Parrott RH.* Respiratory syncytial virus. In Evans AS, (Ed). *Viral Infections of Humans*. New York, Plenum 1982:471-89.
44. *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.
45. *Brandt CD, Kim HW, Arrobio JO i sur.* Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in Washington, D.C. 3. Composite analysis of eleven consecutive yearly epidemics. *Am J Epidemiol* 1973;98(5):355-64.
46. *Jackson GG, Muldoon RL.* Viruses causing common respiratory infections in man. V. influenza A (Asian). *J Infect Dis* 1975;131(3):308-57.
47. *Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG i sur.* Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics* 2004;113(6):1758-64.
48. *Hall CB, Douglas RG, Jr., Geiman JM.* Possible transmission by fomites of respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1980;141(1):98-102.
49. http://www.momjunction.com/articles/bronchiolitis-in-infants-causes-and-symptoms_00329923/

50. *Whimbey E, Englund JA, Couch RB.* Community respiratory virus infections in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 1997;102(3A):10-18; discussion 25-16.
51. *Robinson RF.* Impact of respiratory syncytial virus in the United States. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(23 Suppl 8):S3-6.
52. *McIntosh K.* Respiratory syncytial virus. In Behram R, Kliegman R, Jenson HB., (Ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, Saunders 2004:1076-9.
53. *Nair H, Nokes DJ, Gessner BD i sur.* Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375(9725):1545-55.
54. *Garcia CG, Bhore R, Soriano-Fallas A i sur.* Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics* 2010;126(6):e1453-60.
55. *Agius G, Dindinaud G, Biggar RJ i sur.* An epidemic of respiratory syncytial virus in elderly people: clinical and serological findings. *J Med Virol* 1990;30(2):117-27.
56. *Mlinaric-Galinovic G, Falsey AR, Walsh EE.* Respiratory syncytial virus infection in elderly. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:777-81.
57. *Chanock RM, Kim HW, Vargosko AJ i sur.* Respiratory syncytial virus. I. Virus recovery and other observations during 1960 outbreak of bronchiolitis, pneumonia, and minor respiratory diseases in children. *JAMA* 1961;176:647-53.
58. *Jacobs JW, Peacock DB, Corner BD, Caul EO, Clarke SK.* Respiratory syncytial and other viruses associated with respiratory disease in infants. *Lancet* 1971;1(7705):871-6.
59. *Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC i sur.* An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992;165(6):987-93.
60. *Khanna N, Hirsch HH.* Respiratory Syncytial Virus Infection in Immunocompromised Patients Revisited. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1934-5.
61. *Božinović D.* Bronhiolitis. In Begovac J, Božinović D, Lisić M, Barišić B, Schonwald S., (Ed). *Infektologija*. Zagreb, Profil 2006:164-7.
62. <http://imgkid.com/rsv-infant.shtml>
63. *Welliver RC, Ogra PL.* Respiratory syncytial virus. In Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR., (Ed). *Infectious Diseases*. New York, Lippincott Williams and Wiklins 2003:2031-8.

64. *Connors M, Collins PL, Firestone CY, Murphy BR.* Respiratory syncytial virus (RSV) F, G, M2 (22K), and N proteins each induce resistance to RSV challenge, but resistance induced by M2 and N proteins is relatively short-lived. *J Virol* 1991;65(3):1634-7.
65. *Black CP.* Systematic review of the biology and medical management of respiratory syncytial virus infection. *Respir Care* 2003;48(3):209-31; discussion 231-203.
66. *Resch B, Resch E, Muller W.* Should respiratory care in preterm infants include prophylaxis against respiratory syncytial virus infection? The case in favour. *Paediatric Respiratory Reviews* 2013;14(2):130-6.
67. *Resch B.* Palivizumab in preventing respiratory syncytial virus-related hospitalization in high-risk infants. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008;8(6):529-38.
68. *Bocchini JA, Bernstein HH, Bradley JS i sur.* Policy Statement-Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics* 2009;124(6):1694-1701.
69. *Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, McKoy NA.* Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007743.
70. *Sanchez-Solis M, Gartner S, Bosch-Gimenez V, Garcia-Marcos L.* Is palivizumab effective as a prophylaxis of respiratory syncytial virus infections in cystic fibrosis patients? A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2015;43(3):298-303.
71. *Simon A, Prusseit J, Muller A.* Respiratory syncytial virus infection in children with neuromuscular impairment. *Open Microbiol J* 2011;5:155-8.
72. *Paes B, Mitchell I, Yi H i sur.* Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):e29-33.
73. *Fauroux B.* Special populations. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009;10 Suppl 1:21-22.
74. *Resch B, Manzoni P, Lanari M.* Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009;10(3):148-53.

75. *Asner S, Stephens D, Pedulla P i sur.* Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(10):1073-6.
76. *Manzoni P, Paes B, Resch B, Carbonell-Estrany X, Bont L.* High risk for RSV bronchiolitis in late preterms and selected infants affected by rare disorders: a dilemma of specific prevention (vol 88S2, pg S34, 2012). *Early Human Development* 2012;88(10):845-845.
77. *Gaboli M, de la Cruz OA, de Agüero MI i sur.* Use of palivizumab in infants and young children with severe respiratory disease: a Delphi study. *Pediatr Pulmonol* 2014;49(5):490-502.
78. *Resch B, Michel-Behnke I.* Respiratory syncytial virus infections in infants and children with congenital heart disease: update on the evidence of prevention with palivizumab. *Curr Opin Cardiol* 2013;28(2):85-91.
79. *Inselman LS, Mellins RB.* Growth and development of the lung. *J Pediatr* 1981;98(1):1-15.
80. *Feltes TF, Hansen TN.* Effects of an aorticopulmonary shunt on lung fluid balance in the young lamb. *Pediatr Res* 1989;26(2):94-7.
81. *Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C.* Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002;82(3):569-600.
82. *Drake R, Giesler M, Laine G, Gabel J, Hansen T.* Effect of outflow pressure on lung lymph flow in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* (1985) 1985;58(1):70-6.
83. *Fulginiti VA, Eller JJ, Sieber OF i sur.* Respiratory virus immunization. I. A field trial of two inactivated respiratory virus vaccines; an aqueous trivalent parainfluenza virus vaccine and an alum-precipitated respiratory syncytial virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969;89(4):435-48.
84. *Abramson JS, Baker CJ, Baltimore RS i sur.* Revised indications for the use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003;112(6):1442-6.
85. *MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC i sur.* Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med* 1982;307(7):397-400.
86. *Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ i sur.* Prophylactic Administration of Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin to High-Risk Infants and Young-Children. *New England Journal of Medicine* 1993;329(21):1524-30.

87. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531-7.
88. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC *i sur*. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143(4):532-40.
89. Beeler JA, van Wyke Coelingh K. Neutralization epitopes of the F glycoprotein of respiratory syncytial virus: effect of mutation upon fusion function. *J Virol* 1989;63(7):2941-50.
90. Calder LJ, Gonzalez-Reyes L, Garcia-Barreno B *i sur*. Electron microscopy of the human respiratory syncytial virus fusion protein and complexes that it forms with monoclonal antibodies. *Virology* 2000;271(1):122-31.
91. Lamb RA, Jardetzky TS. Structural basis of viral invasion: lessons from paramyxovirus F. *Curr Opin Struct Biol* 2007;17(4):427-36.
92. Lopez JA, Bustos R, Orvell C *i sur*. Antigenic structure of human respiratory syncytial virus fusion glycoprotein. *J Virol* 1998;72(8):6922-8.
93. Morton CJ, Cameron R, Lawrence LJ *i sur*. Structural characterization of respiratory syncytial virus fusion inhibitor escape mutants: homology model of the F protein and a syncytium formation assay. *Virology* 2003;311(2):275-88.
94. Ruiz-Arguello MB, Martin D, Wharton SA *i sur*. Thermostability of the human respiratory syncytial virus fusion protein before and after activation: implications for the membrane-fusion mechanism. *J Gen Virol* 2004;85(Pt 12):3677-87.
95. Smith BJ, Lawrence MC, Colman PM. Modelling the structure of the fusion protein from human respiratory syncytial virus. *Protein Eng* 2002;15(5):365-71.
96. Zhao X, Singh M, Malashkevich VN, Kim PS. Structural characterization of the human respiratory syncytial virus fusion protein core. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97(26):14172-7.
97. Huang K, Incognito L, Cheng X, Ulbrandt ND, Wu H. Respiratory syncytial virus-neutralizing monoclonal antibodies motavizumab and palivizumab inhibit fusion. *J Virol* 2010;84(16):8132-40.
98. Techaarpornkul S, Barretto N, Peebles ME. Functional analysis of recombinant respiratory syncytial virus deletion mutants lacking the small hydrophobic and/or attachment glycoprotein gene. *J Virol* 2001;75(15):6825-34.

99. *Tulloh R, Marsh M, Blackburn M i sur.* Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2003;13(5):420-3.
100. *Feltes TF, Hodinka RL, Paridon SM, Wernovsky G, Sondheimer HM.* The current state of infection with respiratory syncytial virus in the setting of congenital cardiac malformations. *Cardiol Young* 2006;16 Suppl 3:136-43.
101. *Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX i sur.* Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD006602.
102. *Nuijten MJ, Wittenberg W, Lebmeier M.* Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 2007;25(1):55-71.

13. Životopis

Rođena sam 27.12.1990. u Mostaru. Maturirala sam 2009. godine u Općoj gimnaziji u Širokom Brijegu, BiH te upisala Medicinski fakultet. Tijekom studija sam pokazala veliki interes za kliničke struke, a radila sam kao demonstrator na Katedri za anatomiju, te kao demonstratorica predmeta Klinička propedeutika. Tijekom studija sam sudjelovala u studentskim razmjenama u Moskvi i Kleve-u, prilikom kojih sam boravila na odjelima za opću i vaskularnu kirurgiju te na klinici za ginekologiju. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta generacije.