

Karolina Kapusta, Małgorzata Sopińska, Bolesław Kalicki

Zakażenie RSV a nawrotowość obturacji dróg oddechowych u dzieci

RSV infection and recurrence of respiratory tract obstruction in children

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska. Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Bolesław Kalicki

Adres do korespondencji: Karolina Kapusta, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, CSK MON WIM, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: +48 261 817 236, e-mail: kkapusta@wim.mil.pl

Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland. Head of the Department: Bolesław Kalicki, MD, PhD

Correspondence: Karolina Kapusta, Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology, Central Clinical Hospital of the Ministry of Defence, Military Institute of Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, tel.: +48 261 817 236, e-mail: kkapusta@wim.mil.pl

Streszczenie

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu oddechowego u dzieci są wirusy, a wśród nich syncytialny wirus oddechowy. Zachorowania w północnoeuropejskiej strefie klimatycznej występują przeważnie od listopada do kwietnia, a szczyt przypada na styczeń i luty. Do 2. roku życia zakażeniom RSV ulega 90% dzieci. Wirus ten jest uznawany za najczęstszy patogen wywołujący zapalenia oskrzelików i zapalenia płuc u dzieci do 2. roku życia. Zakażenie syncytialnym wirusem oddechowym stanowi przyczynę około 17–20% wszystkich hospitalizacji dzieci w wieku niemowlęcym. Stymuluje on zarówno odpowiedź humoralną, jak i komórkową układu odpornościowego, w której bierze udział szereg komórek (neutrofile, eozynofile) oraz mediatorów stanu zapalnego (IL-1, IL-5, IL-6, IL-11, TNF- α , MIF-1a, IL-8, RANTES). Przyjmuje się, że oprócz działania na układ immunologiczny syncytialny wirus oddechowy wpływa też na neurogeną regulację napięcia mięśni gładkich dróg oddechowych, wywołując skurcz oskrzeli. Zakażenie tym patogenem prowadzi do zaburzenia równowagi limfocytów Th1/Th2 na korzyść Th2, co może wskazywać na dalsze związki z astmą oskrzelową. Korelacja między wczesną infekcją syncytialnym wirusem oddechowym a nawrotowością świsłów poinfekcyjnych i rozwojem astmy w przyszłości stanowi temat wielu dyskusji. Długoczasowe badania dowodzą związku zakażeń tym wirusem z zaburzeniami wentylacji typu obturacyjnego w pierwszej dekadzie życia. Nie wykazano jednak jednoznacznego związku przyczynowo-skutkowego. Przypuszcza się, że infekcja RSV może jedynie ujawniać dzieci z genetyczną predyspozycją do tego rodzaju odpowiedzi.

Słowa kluczowe: RSV, astma oskrzelowa, obturacja, zapalenie oskrzelików, wirusy

Abstract

Viruses, including the respiratory syncytial virus, are the most common aetiological factor of respiratory infections in children. The disease most often occurs between November and April in the northern climate zone, with a peak incidence in January and February. A total of 90% of children up to 2 years of age become infected with respiratory syncytial virus. The virus is recognised as the most common pathogen causing bronchiolitis and pneumonia in children up to 2 years old. Respiratory syncytial virus infection is the cause of 17–20% of all infantile hospitalisations. It stimulates both humoral and cellular responses of the immune system, which involves a number of cells (neutrophils, eosinophils) and inflammatory mediators (IL-1, IL-5, IL-6, IL-11, TNF- α , MIF-1a, IL-8, RANTES). It is assumed that apart from its effects on the immune system, respiratory syncytial virus also affects the neurogenic regulation of respiratory smooth muscle tension, resulting in bronchial contraction. Respiratory syncytial virus infection leads to lymphocyte Th1/Th2 imbalance with the dominance of Th2, which can indicate a further relationship with asthma. The correlation between early respiratory syncytial virus infection and the recurrence of post-infection wheezes and asthma development later in life constitutes a subject of numerous discussions. Long-term research demonstrated a relationship between respiratory syncytial virus infections and obstructive ventilatory impairment in the first decade of life. However, no clear causal relationship was found. It is assumed that respiratory syncytial virus infection can only manifest in children with genetic predisposition to this type of response.

Key words: RSV, bronchial asthma, obstruction, bronchiolitis, viruses

WPROWADZENIE

Około 50–60% ogółu zakażeń pozaszpitalnych stanowią ostre zakażenia układu oddechowego. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym tych zakażeń u dzieci są rynowirusy (RV), adenowirusy, koronawirusy, wirusy grypy A i B, paragrypy, syncytialny wirus oddechowy (*respiratory syncytial virus*, RSV) i enterowirusy. RSV należy do rodzaju *Pneumoviridae* i rodziny paramyksowirusów. Nazwa wirusa pochodzi od zdolności tworzenia syncytiów w hodowli tkankowej. Wirion składa się z pojedynczej nici RNA oraz białkowego kapsydu, zawierającego białko G i F, które odgrywają szczególną rolę w patogenezie zakażenia. Glikoproteina G ma zdolność przyczepiania się do komórek gospodarza. Białko F to białko fuzji. Pośredniczy ono w przedostawaniu się wirusa do wnętrza komórek, co doprowadza do łączenia się zakażonych komórek w wielojądrowe twory, czyli syncytia. Ze względu na różnicę w składzie antygenów, głównie białka G, wyróżniane są dwa typy wirusa: typ A, który odpowiada za 70–80% zakażeń, oraz typ B. Ciężkość zakażenia nie jest uwarunkowana typem wirusa⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGIA

Zakażeniom syncytialnym wirusem oddechowym ulegają najczęściej dzieci między 6. tygodniem a 6. miesiącem życia. Do 2. roku życia 90% dzieci ulega zakażeniom RSV i połowa z nich ma objawy z dolnych dróg oddechowych⁽²⁾. Jest to najczęstszy patogen wywołujący zapalenia oskrzelików i zapalenia płuc u dzieci do 2. roku życia. Zachorowania w północnoeuropejskiej strefie klimatycznej występują zazwyczaj od listopada do kwietnia, a szczyt przypada na miesiące zimowe – styczeń i luty⁽¹⁾.

Do zakażenia dochodzi głównie przez kontakt z wydzielinami. Najczęściej jest to kontakt pośredni za pomocą zainfekowanych przedmiotów (maski nebulizatorów, kłamki, ręce personelu), rzadziej bezpośredni (wydzielina z nosa, oczu, jamy ustnej). Do zakażeń drogą kropelkową dochodzi stosunkowo rzadko⁽¹⁾. Okres wylęgania wirusa to 5–8 dni. Zaraźliwość utrzymuje się nawet do 4 tygodni, zwłaszcza od małych niemowląt i pacjentów z immunosupresją⁽³⁾. Szacuje się, że w grupie dzieci do 5. roku życia w około 10–20% przypadków dochodzi do ponownego zakażenia, w tym u dzieci do 3. roku życia odsetek ten sięga nawet 70%⁽⁴⁾. Wtórne infekcje występują głównie u dzieci w żłobkach, u członków rodziny, hospitalizowanych niemowląt uprzednio niezarażonych wirusem oraz pracowników szpitali⁽⁵⁾. Czynniki ryzyka zakażenia RSV przedstawiono w tab. 1.

Wrażliwość na ponowne zakażenie wzrasta u osób z zaburzeniami immunologicznymi i u starszych pacjentów⁽⁷⁾. Jest ono przyczyną około 17–20% wszystkich hospitalizacji dzieci w wieku niemowlęcym, a około 2–3% dzieci wymaga leczenia w szpitalu z powodu zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*)⁽⁸⁾.

INTRODUCTION

Acute respiratory infections account for about 50–60% of all community-acquired infections. The most common aetiological factors include rhinoviruses (RV), adenoviruses, coronaviruses, influenza viruses A and B, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus (RSV) and enteroviruses.

RSV belongs to the *Pneumoviridae* and the paramyxovirus family. It derives its name from its ability to form syncytia in a tissue culture. The virion contains a single strand RNA and a protein capsid containing G and F proteins, which plays a special role in the pathogenesis of infection. Glycoprotein G is capable of attaching to host's cells. The F protein is a fusion protein mediating viral entry into the cells, which results in the fusion of the infected cells into multinucleated forms, i.e. syncytia. Due to the different antigen content, mainly protein G, two types of virus are distinguished: type A, which accounts for 70–80% of infections and type B. There is no relationship between the viral type and the severity of infection⁽¹⁾.

EPIDEMIOLOGY

RSV infections are most common among children aged between 6 weeks and 6 months. A total of 90% of children up to 2 years of age become infected with RSV, with half of them developing lower respiratory tract symptoms⁽²⁾. This is the most common pathogen causing bronchiolitis and pneumonia in children aged up to 2 years. The disease most often occurs between November and April in the northern climate zone, with a peak incidence in January and February⁽¹⁾.

Infection occurs primarily through contact with secretions. This usually involves indirect contact via infected objects (nebuliser masks, handles, the hands of the medical personnel). Infections via direct contact (nasal, eye or oral discharge) are less common. Droplet infections are relatively rare⁽¹⁾. The incubation period is 5 to 8 days. Contagiousness persists for up to 4 weeks, especially in small infants and immunosuppressed patients⁽³⁾. It is estimated that reinfections occur in about 10–20% of cases among children up to 5 years of age, including 70% of children up to 3 years of age⁽⁴⁾. Secondary infections mostly occur in nursery children, family members, hospitalised infants with a history of RSV infection and medical personnel⁽⁵⁾. Risk factors for RSV infection are shown in Tab. 1.

Susceptibility to reinfection is increased in patients with immune disorders and elderly patients⁽⁷⁾. It accounts for about 17–20% of all infantile hospitalisations, with about 2–3% of children requiring hospital treatment due to bronchiolitis⁽⁸⁾.

SIGNS AND FORMS OF INFECTION

RSV infection is usually mild, but only 1% of patients are asymptomatic⁽⁴⁾. All levels of the respiratory system

OBJAWY I POSTACIE ZAKAŻENIA

Przebieg zakażenia RSV jest zazwyczaj łagodny, ale tylko u 1% dzieci bezobjawowy⁽⁴⁾. Dotyczy ono wszystkich pięter układu oddechowego. Najczęściej są to łagodne postaci nieżyty górnych dróg oddechowych, niewymagające hospitalizacji. Zapalenie oskrzelików (ZO) rozwija się u około 10% dzieci zakażonych RSV. Objawia się początkowo nieżytem błony śluzowej nosa i suchym kaszlem. Następnie pojawiają się: niechęć do jedzenia, pienista wydzielina z ust oraz ślinotok. Charakterystyczne są objawy duszności wydechowej, takie jak zwiększona częstość oddechów, wydłużona faza wydechu, zaciąganie podżebrzy i/lub międzyżebrzy, poruszanie skrzydełkami nosa, postękiwanie, zasinienie twarzy z powodu hipoksemii. U wcześniaków występują napady bezdechów⁽¹⁾. Klinicznie rozpoznanie ZO może dotyczyć dzieci do 2. roku życia z zakażeniem dróg oddechowych, u których po raz pierwszy w życiu pojawił się epizod świstów⁽⁹⁾. W badaniu przedmiotowym zwracają uwagę takie objawy, jak: nadmierne jawny odgłos opukowy nad polami płucnymi, obniżone granice płuc, liczne zmiany osłuchowe pod postacią świstów wydechowych, furczenia i trzeszczeń. W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej stosunkowo często widoczne są cechy nadmiernego upowietrzenia płuc; wyniki badań obrazowych zwykle nie korelują z ciężkością przebiegu choroby⁽¹⁰⁾. Objawy ZO utrzymują się średnio przez 12 dni, jednak po 21 dniach nadal stwierdzane są jeszcze u 18% chorych, a u 10% mogą utrzymywać się przez 4 tygodnie⁽¹¹⁾. Objawy zapalenia płuc są klinicznie podobne do zapalenia oskrzelików. W RTG klatki piersiowej widoczne są zmiany niecharakterystyczne w postaci nadmiernego upowietrzenia płuc, pół rozedmy następczej, możliwe są drobnopłamiste, zlewające się zaciemnienia⁽¹⁾. Do nadkażeń bakteryjnych dochodzi rzadko. W dwóch badaniach prowadzonych w grupie dzieci hospitalizowanych z powodu zapalenia oskrzelików nadkażenie bakteryjne stwierdzono u 2% pacjentów w pierwszym badaniu⁽¹²⁾ i 2,2% w drugim badaniu⁽¹³⁾. Najczęściej zapaleniu oskrzelików towarzyszy ostre zapalenie ucha środkowego⁽¹⁴⁾. Częstość hospitalizacji dzieci trafiających do szpitalnych oddziałów ratunkowych jest różna. Zależy głównie od rodzaju szpitala, doświadczenia lekarza i stosowania pulsoksymetrii. Kryteria wskazań do hospitalizacji dzieci z ZO przedstawiono w tab. 2.

U 0,5–2% dzieci zakażenie ma ciężki przebieg kliniczny, a 0,1% hospitalizowanych dzieci trafia na oddziały intensywnej opieki medycznej⁽¹⁾. Śmiertelność wśród pacjentów pediatrycznych hospitalizowanych z powodu ZO jest mała. W jednym z badań wynosiła 5 zgonów na 6258 hospitalizowanych poniżej 2. roku życia⁽¹⁵⁾. U dzieci z cechami ciężkiego przebiegu choroby wynosiła 4%⁽¹⁶⁾.

ODPOWIEDŹ UKŁADU ODPORNOŚCIOWEGO NA ZAKAŻENIE RSV

Odpowiedź immunologiczna na zakażenie odgrywa z jednej strony ważną rolę ochronną, z drugiej przyczynia się

Czynniki ryzyka zakażenia RSV

Risk factors for RSV infection

| |
|---|
| Płeć męska <i>Male sex</i> |
| Wiek ≤6. miesiąca życia <i>Age ≤6 months</i> |
| Masa urodzeniowa ≤2400 g <i>Birth weight ≤2400 g</i> |
| Wiek ciążowy ≤37. Hbd <i>Gestational age ≤37 Hbd</i> |
| Karmienie piersią <4 miesięcy <i>Breastfeeding <4 months</i> |
| Narażenie na dym tytoniowy <i>Exposure to tobacco smoke</i> |
| Uczęszczanie do żłobka <i>Attending a nursery</i> |
| Złe warunki socjalne <i>Poor social conditions</i> |
| Liczne rodzeństwo <i>Many siblings</i> |
| Choroby współistniejące, tj. dysplazja oskrzelowo-płucna, wady serca, mukowiscydoza, niedobory odporności, schorzenia neurologiczne z hipotonią <i>Comorbidities, such as bronchopulmonary dysplasia, congenital heart disease, cystic fibrosis, immune deficiencies, neurological disorders with hypotony</i> |

Tab. 1. Czynniki ryzyka zakażenia RSV⁽⁶⁾

Tab. 1. Risk factors for RSV infection⁽⁶⁾

are affected. The signs usually include mild upper respiratory tract infection not requiring hospitalisation. About 10% of RSV-infected children develop bronchiolitis. The infection initially manifests in rhinitis and dry cough, which are followed by eating disorders, foamy discharge from the mouth and sialorrhoea. Characteristic symptoms of expiratory dyspnoea such as increased respiratory rate, prolonged expiratory phase, subcostal and/or intercostal retraction, nasal ala movement, facial lividity due to hypoxemia occur. Attacks of apnea can occur in preterm infants⁽¹⁾.

Wskazania do hospitalizacji u dzieci z rozpoznaniem ZO

Admission criteria for children diagnosed with bronchiolitis

| |
|---|
| Pobudzenie <i>Agitation</i> |
| Występowanie bezdechów <i>Apneas</i> |
| Częstość oddechów >60/min <i>Respiratory rate >60/minute</i> |
| Saturacja O ₂ <92% <i>O₂ saturation <92%</i> |
| Wiek poniżej 12. miesiąca życia, a zwłaszcza 3. miesiąca życia <i>Age under 12 months, particularly under 3 months</i> |
| Trudności w karmieniu i pojeniu <i>Eating and drinking problems</i> |
| Choroby współistniejące <i>Comorbidities</i> |
| Wcześnieństwo: <32. Hbd <i>Prematurity: <32 Hbd</i> |
| Złe warunki ekonomiczne rodziny <i>Poor economic conditions of the family</i> |

Tab. 2. Wskazania do hospitalizacji u dzieci z ZO⁽¹⁰⁾

Tab. 2. Admission criteria for children with bronchiolitis⁽¹⁰⁾

do nasilenia objawów choroby. RSV wywołuje odpowiedź humoralną i komórkową układu odpornościowego, w której bierze udział cały szereg komórek i produkowanych przez nie mediatorów stanu zapalnego. Stymuluje produkcję licznych cytokin prozapalnych, takich jak interleukiny (*interleukins*): IL-1, IL-5, IL-6, IL-11, TNF- α (*tumour necrosis factor* – czynnik martwicy nowotworu), MIF-1a (*macrophage migration inhibitory factor* – czynnik hamujący migrację makrofagów), i powoduje zwiększoną ekspresję chemokin IL-8, RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), wzrost w drogach oddechowych aktywnych komórek zapalnych (neutrofile, eozynofile) i obwodową neutrofilie⁽¹⁾. Wywołuje przesunięcie odpowiedzi immunologicznej w kierunku limfocytów Th2 (zaburzenie równowagi Th1/Th2), co może wskazywać na dalsze związki z astmą oskrzelową⁽¹⁷⁾.

W trakcie ciąży rozpoczyna się transfer przezłożyskowy swoistych przeciwciał klasy IgG anty-RSV pochodzenia matczynego, których efekt protekcyjny przed zakażeniem ma znaczenie do 2. miesiąca życia dziecka. Obserwuje się odwrotną korelację między stężeniem matczyńskich przeciwciał a ciężkością zakażenia RSV⁽¹⁸⁾. Przeciwciała pochodzenia matczynego zanikają między 6. a 8. miesiącem życia – wtedy rozpoczyna się produkcja własnych przeciwciał surowiczych i wydzielniczych, które odgrywają rolę ochronną⁽¹⁷⁾.

Pierwotne zakażenie w ciągu 5–10 dni indukuje produkcję immunoglobulin klasy M. Odpowiedź ta zależy m.in. od wieku pacjenta i jest najsłabsza u dzieci do 6. miesiąca życia. W pierwszym półroczu życia, cechującym się dysgammaglobulinemią, odpowiedź w postaci produkcji przeciwciał odpornościowych jest nieefektywna. Podczas reinfekcji dochodzi do wytwarzania immunoglobuliny G w wysokich stężeniach w ciągu 5–7 dni⁽¹⁷⁾.

Ciężki przebieg zakażeń RSV u dzieci w najmłodszej grupie wiekowej spowodowany jest niedojrzałością komórkowej i humoralnej odpowiedzi immunologicznej oraz specyfiką budowy dojrzewającego układu oddechowego. Należy podkreślić rolę osobniczej zmienności przebiegu zakażenia u poszczególnych pacjentów. Różnorodność ta jest poddyktowana polimorfizmem genów głównego układu zgodności tkankowej, który odpowiada za skuteczność odpowiedzi limfocytów T⁽¹⁷⁾.

ZWIĄZEK RSV Z ASTMĄ OSKRZELOWĄ

Korelacja między wczesną infekcją RSV a nawrotowością świsztów poinfekcyjnych i rozwojem astmy w przyszłości stanowi temat analiz i dyskusji w środowisku naukowym⁽¹⁾. Odpowiedź immunologiczna na zakażenie wirusem RS pod postacią produkcji specyficznych IgE anty-RSV, przewagi odpowiedzi Th2, zaburzenia równowagi limfocytów Th1/Th2, rekrutacji eozynofilów, ekspresji Fc ϵ RI (*high-affinity IgE receptor*) na komórkach dendrytycznych i rekrutacji do płuc limfocytów T, wytwarzających IL-13, promuje fenotyp astmatyczny⁽¹⁷⁾. Przyjmuje się, że poza

Clinical diagnosis of bronchiolitis can relate to children up to 2 years of age with respiratory tract infection who for the first time developed a wheezing episode⁽⁹⁾. Physical examination reveals characteristic manifestations such as increased vesicular resonance above lung fields, lowered lung borders, multiple auscultatory changes in the form of exhaust wheezing, dry rales and crepitation. Signs of excessive lung aeration can be often seen in chest radiography (X-ray); imaging findings usually do not correspond with the severity of infection⁽¹⁰⁾. The signs of bronchiolitis persist for an average of 12 days, but may be found after 21 days in 18% of patients, and can persist for 4 weeks in 10% of patients⁽¹¹⁾.

The symptoms of pneumonia clinically resemble those of bronchiolitis. Chest X-ray shows non-characteristic manifestations in the form of increased lung aeration and secondary emphysema fields. Micromacular, merging shadows can be also seen⁽¹⁾. Bacterial superinfections are very rare. Two studies showed bacterial superinfection in 2%⁽¹²⁾ and 2.2% of paediatric patients hospitalised due to bronchiolitis⁽¹³⁾, respectively. Bronchiolitis is most commonly accompanied by acute otitis media⁽¹⁴⁾.

The incidence of hospitalisation among children admitted to emergency departments varies. This primarily depends on the type of hospital, physician's experience and the use of pulse oximetry. Admission criteria for children with bronchiolitis are shown in Tab. 2.

Severe infection affects 0.5–2% of children, and 0.1% of hospitalised children are admitted to intensive care units⁽¹⁾. Mortality among paediatric patients hospitalised due to bronchiolitis is low. Five cases of death per 6,258 hospitalised children below the age of 2 years were reported in one study⁽¹⁵⁾; 4% mortality was reported in children with severe infection⁽¹⁶⁾.

IMMUNE RESPONSE TO RSV INFECTION

Immune response to infection plays an important protective role, but at the same time, it increases symptom severity. RSV induces both humoral and cellular immune responses, involving a variety of cells and inflammatory mediators they release. The virus stimulates the production of multiple proinflammatory cytokines, such as interleukins: IL-1, IL-5, IL-6, IL-11, tumour necrosis factor (TNF- α), macrophage migration inhibitory factor (MIF-1a), as well as up-regulates the expression of chemokines IL-8, RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*), induces the growth of active inflammatory cells (neutrophils, eosinophils) in the respiratory tract and peripheral neutrophilia⁽¹⁾. It induces a shift in the immune response toward Th2 (Th1/Th2 imbalance), which may indicate a further relationship with asthma⁽¹⁷⁾.

During pregnancy, transplacental transfer of maternal specific anti-RSV IgG antibodies takes place, ensuring protection against the infection up to the age of 2 months. A reverse correlation is observed between maternal antibody

wpływem na układ immunologiczny zakażenie RSV oddziałuje na neurogenną regulację napięcia mięśni gładkich dróg oddechowych. Stymuluje włókna bezmielinowe, zwiększa produkcję substancji P, receptora neurokininy NK1 i receptorów NGF (*nerve growth factor* – czynnik wzrostu nerwów). Prowadzi do zahamowania aktywności substancji hamujących skurcz: VIP (*vasoactive intestinal peptide* – wazoaktywny peptyd jelitowy), NO. Wywołuje działanie kurczące oskrzela i działa prozapalnie, powodując wysięk, aktywację leukocytów, degranulację komórek tucznych i uwalnianie cytokin prozapalnych⁽³⁾.

Sugeruje się, że ciężkie zakażenie skojarzone z nadmierną lokalną odpowiedzią immunologiczną o typie Th2 może być przyczyną nawrotowości obturacji w późniejszym okresie życia, ale nie wykazano jednoznacznego związku przyczynowo-skutkowego⁽⁴⁾. Przypuszcza się, że infekcja RSV może jedynie stymulować dzieci z genetyczną predyspozycją do tego rodzaju odpowiedzi. Nie udowodniono korelacji między nawrotowością świsztów a zwiększonym ryzykiem atopii⁽¹⁵⁾.

Z kolei w innych badaniach wykazano, że wczesna infekcja RSV jest niezależnym czynnikiem rozwoju nawrotowych świsztów do 11. roku życia, ale już nie w 13. roku życia⁽¹⁹⁾. Długoczasowe badania dowodzą związku zakażeń RSV z zaburzeniami wentylacji typu obturacyjnego w pierwszej dekadzie życia⁽²⁰⁾. Większość pacjentów chorujących na astmę oskrzelową wykazuje pierwsze objawy zaburzeń wentylacji przed ukończeniem 6. roku życia. Uważa się, że prawie zawsze pierwsze objawy astmy oskrzelowej są związane z zakażeniem wirusowym⁽⁴⁾.

Poza zakażeniem RSV o podobny wpływ na rozwój astmy podejrzewa się również rynowirusy oraz odkryte w 2001 roku metapneumowirusy⁽²¹⁾. Dotychczas zakażenia rynowirusem wiązano głównie z zaostrzeniami astmy, przede wszystkim u starszych dzieci i dorosłych⁽⁴⁾.

Podsumowując, zwolennicy poglądu o wpływie zakażeń wirusowych w pierwszych miesiącach życia na rozwój astmy w przyszłości postulują, że zakażenie RSV powoduje zaburzenie regulacji nerwowo-mięśniowej i odpowiedzi immunologicznej, co skutkuje nawrotowością obturacji dróg oddechowych w późniejszym okresie⁽⁴⁾. Dane zgromadzone przez badaczy dowodzą, że chociaż zakażenia RSV mogą zwiększyć ryzyko nawrotów świszczącego oddechu i rozwoju astmy w dzieciństwie, to inne czynniki, tj. genetyczne, środowiskowe i rozwojowe, wpływają na modyfikację ekspresji fenotypu astmy⁽²²⁾.

LECZENIE I ZAPOBIEGANIE ZAKAŻENIOM

Zgodnie ze stanem aktualnej wiedzy zalecane jest leczenie objawowe.

Antybiotykoterapię stosuje się przy zapaleniu oskrzelików w 34–99% przypadków, głównie w celu zapobiegania nadkażeniu bakteryjnemu⁽²³⁾, mimo że ryzyko jego wystąpienia jest niskie. W badaniach nie wykazano przewagi stosowania antybiotyku nad placebo, jednak w praktyce klinicznej,

levels and RSV infection severity⁽¹⁸⁾. Maternal antibodies disappear between 6 and 8 months of age, when production of own serum and secretory protective antibodies begins⁽¹⁷⁾. Primary infection induces class M immunoglobulin production within 5–10 days. This response depends on e.g. patient's age and is the weakest in children aged up to 6 months. In the first six months of life, which are characterised by dysgammaglobulinemia, the immune response involving antibody production is ineffective. During a reinfection, high levels of immunoglobulin G are released within 5–7 days⁽¹⁷⁾.

Severe RSV infection in children in the youngest age group results from cellular and humoral immune response immaturity as well as the specific structure of the developing respiratory tract. The role of inter-individual variability of the infection in different patients should be emphasised. This variability is due to the genetic polymorphism of the major histocompatibility complex, which is responsible for the effectiveness of T cell response⁽¹⁷⁾.

RELATIONSHIP BETWEEN RSV INFECTION AND ASTHMA

The correlation between early RSV infection and the recurrence of post-infection wheezes and asthma development later in life constitutes a subject of scientific analyses and discussions⁽¹⁾.

The immune response to HSV infection, which involves the production of specific anti-RSV IgE antibodies, the dominance of Th2 responses, Th1/Th2 imbalance, eosinophil recruitment, expression of high-affinity IgE receptor (FcεRI) on dendritic cells and recruitment of IL-13-producing T cells to the lungs, promotes asthmatic phenotype⁽¹⁷⁾. It is assumed that in addition to effects on the immune system, RSV infection also mediates the neurogenic modulation of respiratory smooth muscle tension. It stimulates unmyelinated fibres, increases the production of P-substance, neurokinin NK1 and NGF receptors. This leads to the inhibition of substances that inhibit contractions: vasoactive intestinal peptide (VIP) and NO, which results in bronchial contraction and proinflammatory effects, causing exudation, leukocyte activation, mast cell degranulation and a release of proinflammatory cytokines⁽³⁾.

It has been suggested that severe infection related to local Th2 over-responsiveness can account for obstruction recurrence later in life, however, no clear causal relationship has been demonstrated so far⁽⁴⁾. It is supposed that RSV infection can exert its stimulatory effects only in children genetically predisposed to this type of response. No correlation was demonstrated between wheezing recurrence and an increased risk of atopy⁽¹⁵⁾.

Other studies have shown that early RSV infection is an independent risk factor of recurrent wheezing in children up to 11 years of age, but not in those aged 13 years or more⁽¹⁹⁾. Long-term research has demonstrated a relationship between RSV infections and obstructive ventilation disorders in the first decade of life⁽²⁰⁾. Most asthmatic patients develop

mimo braku dowodów skuteczności, antybiotyki są wciąż szeroko stosowane⁽¹⁰⁾.

Przegląd 13 badań z randomizacją obejmujących 1198 dzieci z rozpoznaniem ZO nie wykazał wpływu glikokortykosteroidów podawanych systemowo na wysięk oddechowy, poziom wysycenia hemoglobiny tlenem, czas trwania hospitalizacji i częstość nawrotów świstów⁽²⁴⁾. Nie stwierdzono również wpływu wziewnych glikokortykosteroidów na częstość występowania poinfekcyjnych świstów⁽²⁵⁾. Pomimo że istnieją doniesienia o korzystnym ich działaniu w ostrej fazie choroby⁽¹⁾, większość badań nie wykazuje skrócenia czasu hospitalizacji czy redukcji objawów choroby.

Zaobserwowano, że β_2 -mimetyki mają krótkotrwały i niewielki wpływ na poprawę objawów klinicznych⁽¹⁾. Nie zaleca się ich rutynowego stosowania. Można rozważyć ich podanie przy stwierdzeniu świstów w ostrym zapaleniu oskrzelików u dzieci do 6. miesiąca życia z wywiadem atopowym lub obciążonych wywiadem astmy czy atopii w rodzinie⁽¹⁰⁾. Opierając się na najnowszej metaanalizie obejmującej 254 pacjentów, wykazano korzystny wpływ hipertonicznych roztworów NaCl (3% NaCl) na skrócenie czasu hospitalizacji i wskaźniki ciężkości choroby. Zalecane są w pierwszym epizodzie zapalenia oskrzelików o umiarkowanie ciężkim przebiegu⁽¹⁰⁾. Nie zaleca się stosowania fizykoterapii (oklepywanie klatki piersiowej, techniki wibracyjne) u dzieci chorych na ostre ZO⁽¹⁰⁾.

Tlenoterapia bierna stanowi podstawowe leczenie choroby przebiegającej z nasiloną dusznością. Wskazana jest przy poziomie $\text{SaO}_2 < 92\%$. Należy ją kontynuować do osiągnięcia poziomu $\text{SaO}_2 \geq 95\%$ lub utrzymującej się na poziomie $\geq 90\%$ u dzieci bez widocznych zaburzeń oddechowych, u których nie obserwuje się problemów z karmieniem⁽²⁶⁾.

W rekomendacjach opracowanych przez Narodowy Instytut Leków przyjęto, że ani specyficzne przeciwciała (RespiGam), ani rybawiryna nie są skuteczne w leczeniu dokonanego zakażenia i nie zaleca się ich stosowania⁽¹⁰⁾.

W randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby udowodniono korzystny efekt stosowania leków antyleukotrienowych w porównaniu z placebo u pacjentów w wieku 3–36 miesięcy, hospitalizowanych z powodu zapalenia oskrzelików wywołanego RSV. Wykazano korzyści pod postacią zmniejszenia nasilenia kaszlu w ciągu dnia oraz zwiększenia liczby dni i nocy wolnych od objawów po przebyciu ostrej infekcji⁽²⁷⁾.

Jak dotąd nie powiodły się próby stworzenia szczepionki przeciwko RSV⁽¹⁹⁾.

W profilaktyce zakażeń skuteczność wykazano dla palwizumabu (Synagis), humanizowanego monoklonalnego przeciwciała klasy IgG, skierowanego przeciwko białku fuzyjnemu RSV. Ma ono silne działanie neutralizujące wirusy i hamujące fuzję, jest skuteczne w stosunku do obu typów wirusa. Podawane dzieciom o zwiększonym ryzyku zakażenia zmniejsza prawdopodobieństwo hospitalizacji, ale nie wpływa na ciężkość zakażenia⁽¹⁾. Zgodnie z wytycznymi American Academy of Pediatrics z 2014 roku

first signs of ventilation disorders before the age of 6 years. It is believed that first signs of asthma are almost always related to viral infection⁽⁴⁾.

In addition to RSV infection, rhinoviruses and metapneumoviruses, which were discovered in 2001, are also suspected of having similar effects on asthma development⁽²¹⁾. So far, rhinovirus infections were only related to asthma exacerbations, mostly in older children and adults⁽⁴⁾.

In conclusion, the proponents of the idea that viral infections in the first months of life have effects on future asthma development believe that RSV infection impairs the neuromuscular regulation and immune responses, which leads to recurrent airway obstruction later in life⁽⁴⁾. Data collected by investigators indicate that although RSV infection can increase the risk of recurrent wheezing and asthma in childhood, other factors, i.e. genetic, environmental and developmental, can also modify the expression of asthmatic phenotype⁽²²⁾.

TREATMENT AND PREVENTION OF INFECTIONS

According to the current knowledge, symptomatic treatment is recommended.

Antibiotic therapy is used in 34–99% of bronchiolitis cases, mainly to prevent bacterial suprainfection⁽²³⁾ despite a low risk. Although no superiority of antibiotics over placebo was demonstrated in studies, antibiotics are still widely used in clinical practice despite the lack of evidence for their efficacy⁽¹⁰⁾.

A review of 13 randomized trials in 1,198 children with bronchiolitis did not demonstrate any effects of systemic corticosteroids on respiratory effort, haemoglobin oxygen saturation, the duration of hospital stay or the recurrence rate of wheezing⁽²⁴⁾. Also, no effects of inhaled corticosteroids on the rate of postinfection wheezing were found⁽²⁵⁾. Although there have been reports on their beneficial effects in the acute phase of the disease⁽¹⁾, most studies failed to demonstrate a shorter duration of hospitalisation or symptom reduction.

It was found that β_2 -mimetics have minor, short-lasting effects on clinical symptom improvement⁽¹⁾. Their routine use is not recommended. Administration of β_2 -mimetics can be considered in cases of acute bronchiolitis with wheezing in children aged up to 6 months with a history of atopy or with a family history of asthma or atopy⁽¹⁰⁾.

The most recent meta-analysis in 254 patients demonstrated beneficial effects of hypertonic NaCl solutions (3% NaCl) on a shorter hospitalization period and indicators of disease severity. Their use is recommended in the first episode of moderately severe bronchiolitis⁽¹⁰⁾. Physical therapy (chest percussion and vibration) is not recommended in children with bronchiolitis⁽¹⁰⁾. Passive oxygen therapy is the primary management in bronchiolitis associated with severe dyspnoea. The therapy is indicated at $\text{SaO}_2 < 92\%$ and should be continued until $\text{SaO}_2 \geq 95\%$ is reached in children with no apparent respiratory impairment or feeding problems⁽²⁶⁾.

According to the recommendations of the National Medicines Institute, neither specific antibodies (RespiGam) nor

nie zaleca się podawania paliwizumabu u zdrowych dzieci urodzonych przed 29. Hbd. Paliwizumab należy podawać dzieciom w 1. roku życia z hemodynamicznie istotną chorobą serca lub dzieciom urodzonym przed 32. Hbd z przewlekłą chorobą płuc (definiowaną jako konieczność tlenoterapii przez co najmniej 28 pierwszych dni życia). Dzieciom w 1. roku życia, które zakwalifikowano do profilaktycznego podawania paliwizumabu w sezonie infekcji RSV, należy podać maksymalnie 5 dawek leku (15 mg/kg m.c./dawkę/miesiąc). Nie udowodniono korzyści rutynowego stosowania paliwizumabu u dzieci z zespołem Downa, u których nie stwierdzono wad serca, osób chorujących na mukowiscydozę, pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi i zaburzeniami odporności. Profilaktykę w 1. roku życia można rozważyć u dzieci z nieefektywnym kaszlem, trudnościami w usuwaniu wydzieliny z dróg oddechowych oraz u pacjentów, u których w sezonie zwiększonej ilości zakażeń RSV wykonuje się przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych⁽²⁸⁾.

Wadami immunoprofilaktyki są wysokie koszty i niska dostępność. Należy przede wszystkim zwrócić uwagę na przestrzeganie zasad higieny, unikanie czynników ryzyka zakażenia, np. palenia papierosów w otoczeniu dzieci, i stosowanie metod zmniejszających ryzyko, takich jak naturalne karmienie niemowląt. Podstawą jest edukacja rodziców i personelu medycznego. Przez izolację chorych ogranicza się przenoszenie wirusa w warunkach szpitalnych oraz ryzyko rozprzestrzeniania się zakażeń, co jest szczególnie istotne u dzieci hospitalizowanych i obciążonych przewlekłymi chorobami układu oddechowego, sercowo-naczyniowego czy zaburzeniami odporności. Ważna jest izolacja dzieci z objawami infekcji dróg oddechowych od dzieci z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu zapalenia oskrzelików⁽¹⁰⁾. Należy podkreślić ogromnie ważną rolę zachowania zasad higieny przez personel medyczny w profilaktyce rozwoju zakażeń. Szczególnie istotne jest to w sezonie infekcyjnym w szpitalach i oddziałach pediatrycznych z uwagi na zwiększoną liczbę hospitalizowanych pacjentów oraz ich opiekunów.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych innych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

ribavirin are efficacious in the treatment of infection, therefore their use is not recommended⁽¹⁰⁾.

A randomized, double-blind trial showed beneficial effects of antileukotrienes vs. placebo in patients aged between 3 and 36 months, hospitalised due to RSV-induced bronchiolitis. The study demonstrated a reduction in day cough as well as an increased number of symptom-free days and nights following acute infection⁽²⁷⁾.

So far, attempts to develop vaccine against RSV have not succeeded⁽¹⁹⁾.

For prevention, the efficacy of palivizumab (Synagis), a humanised monoclonal IgG antibody directed against RSV fusion protein, have been demonstrated. The antibody has strong fusion-inhibiting and neutralizing effects. It is effective against both types of the virus. Administered in children at an increased risk of infection, it reduces the likelihood of hospitalization, but has no effects on infection severity⁽¹⁾. According to the 2015 Guidelines of the American Academy of Pediatrics, palivizumab is not recommended in healthy children born before 29 Hbd. Palivizumab can be administered in children up to 1 year old with hemodynamically significant heart disease or children born before 32 Hbd with chronic pulmonary disease (defined as the need for oxygen therapy for at least 28 first days of life). Children up to 1 year old qualified for prophylactic palivizumab administration during the RSV season should receive up to 5 doses (15 mg/kg bw/dose/month). No beneficial effects of routine palivizumab administration were shown in children with Down syndrome with no heart defects, patients with cystic fibrosis, neuromuscular diseases or immune disorders. Prophylaxis in the first year of life may be considered in children with ineffective cough, difficulties removing respiratory tract secretions as well as in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation during RSV season⁽²⁸⁾. The disadvantages of immunoprophylaxis include high costs and poor availability. Attention should be primarily paid to hygienic practices, avoiding the risk of infection, e.g. smoking around children, and the use of methods reducing the risk of infection, such as natural breastfeeding. Education of parents and medical personnel is also essential. Isolation of patients limits both viral transmission in hospitals and the risk of the spread of infection, which is particularly important in hospitalised children as well as those with chronic respiratory and cardiovascular diseases as well as immune disorders. It is important to isolate children with respiratory tract infection manifestations from those with risk factors for severe bronchiolitis⁽¹⁰⁾. The important role of maintaining hygiene by medical personnel to prevent infections should be emphasized. This is particularly important during the infectious season in paediatric hospitals and wards due to an increased number of hospitalised patients and their guardians.

Conflict of interest

Authors of this publication do not report any financial or personal connections with other people or organizations which would have bad influence on the content of the publication or which would claim the rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

- Chrobak E, Machura E, Wrzask M *et al.*: Przebieg zakażeń RSV u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Przegl Lek* 2011; 68: 63–67.
- Deshpande SA, Northern V: The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1065–1069.
- Rudkowski Z: Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne. *Imed2004*, Available from: www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=139&retum=archives.
- Kulus M, Wójtowicz A, Krenke K: Zakażenia RSV i rinowirusami a astma oskrzelowa u dzieci. *Alergia* 2005; 3: 6–8.
- Robinson RF: Impact of respiratory syncytial virus in the United States. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65 (Suppl 8): S3–S6.
- Ochoa Sangrador C, González de Dios J; Grupo de Revisión del Proyecto aBREVIADo (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación): [Consensus conference on acute bronchiolitis (II): epidemiology of acute bronchiolitis. Review of the scientific evidence]. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72: 222.e1–222.e26.
- Ampofo K, Bender J, Sheng X *et al.*: Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics* 2008; 122: 229–237.
- Yorita KL, Holman RC, Sejvar JJ *et al.*: Infectious disease hospitalizations among infants in the United States. *Pediatrics* 2008; 121: 244–252.
- Panitch HB, Callahan CW Jr, Schidlow DV: Bronchiolitis in children. *Clin Chest Med* 1993; 14: 715–731.
- Ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików: In: Hryniewicz W, Ozorowski T, Radzikowski A *et al.*: Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2010: 50–61.
- Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M: Duration of illness in ambulatory children diagnosed with bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 997–1000.
- Hall CB, Powell KR, Schnabel KC *et al.*: Risk of secondary bacterial infection in infants hospitalized with respiratory syncytial viral infection. *J Pediatr* 1988; 113: 266–271.
- Bilavsky E, Shouval DS, Yarden-Bilavsky H *et al.*: A prospective study of the risk for serious bacterial infections in hospitalized febrile infants with or without bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 269–270.
- Andrade MA, Hoberman A, Glustein J *et al.*: Acute otitis media in children with bronchiolitis. *Pediatrics* 1998; 101: 617–619.
- Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA Jr: Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics* 2006; 118: 2418–2423.
- Chevret L, Mbieleu B, Essouri S *et al.*: [Bronchiolitis treated with mechanical ventilation: prognosis factors and outcome in a series of 135 children]. *Arch Pediatr* 2005; 12: 385–390.
- Szczawińska-Popłonyk A: Odpowiedź immunologiczna na zakażenie wirusem RS. *Alerg Astma Immun* 2008; 13: 208–216.
- Kawasaki Y, Hosoya M, Katayose M *et al.*: Role of serum neutralizing antibody in reinfection of respiratory syncytial virus. *Pediatr Int* 2004; 46: 126–129.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ *et al.*: Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541–545.
- Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F *et al.*: Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501–1507.
- Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP *et al.*: Metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002; 360: 1393–1394.
- Guilbert TW, Denlinger LC: Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4: 71–83.
- Gonzales R, Malone DC, Maselli JH *et al.*: Excessive antibiotic use for acute respiratory infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 757–762.
- Patel H, Platt R, Lozano JM: WITHDRAWN: Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (1): CD004878.
- Bisgaard H; Study Group on Montelukast and Respiratory Syncytial Virus: A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 379–383.
- Poets CF: When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 424–428.
- Blom DJM, Ermers M, Bont L *et al.*: Inhaled corticosteroids during acute bronchiolitis in the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD004881.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC *et al.*: American Academy of Pediatrics: Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474–e1502.