

Infekcije respiratornim sincicijskim virusom u zimskoj sezoni 2005/2006

Gordana Mlinarić-Galinović, Renata Sim, Ivana Skenderović

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Sažetak

Cilj ovog rada bio je određivanje epidemioloških karakteristika infekcija respiratornim sincicijskim virusom (RSV) u djece na području zagrebačke županije u zimskoj sezoni 2005/2006. godine.

Metode: U istraživanju je sudjelovalo 588 bolesnika s akutnom respiratornom infekcijom (ARI). Bolesnici su bili s područja zagrebačke županije i hospitalizirani u zagrebačkim bolnicama od kolovoza 2005. do kolovoza 2006. godine. Od svakog bolesnika uzet je klinički materijal-nazofaringealni sekret, te je detekcija virusa rađena pomoću komercijalnih monoklonskih protutijela u izravnom imunofluorescentnom testu, a izolacija virusa u staničnoj kulturi.

Rezultati: Infekcija RSV-om dokazana je u 121/588 tj. 20,57% bolesnika s ARI RSV je dokazan kao uzročnik infekcija gornjeg respiratornog trakta u 39/286 tj. 13,63% bolesnika. Dokazan je kao najčešći uzročnik bronhiolitisa u 38/70 tj. 54,28% bolesnika, pneumonije u 19/71 tj. 26,76%, bronhitisa u 20/71 tj. 28,16%, te krupa u 1/7 tj. 14,28% bolesnika. Vrhunac epidemijskog tijeka RSV-infekcije je bio u ožujku 2006. godine.

Zaključak: Kako je RSV čest uzročnik infekcija donjeg respiratornog trakta u dojenačkoj dobi, poglavito u zimskim mjesecima, nužno je - provođenjem adekvatne virološke dijagnostike- ustanoviti bolest zbog individualnog liječenja i profilakse, te početak epidemije i njen tijek u populaciji zbog poduzimanja mjera sprječavanja širenja infekcije u dječjim kolektivima.

Ključne riječi: respiratorni sincicijski virus (RSV), bronhiolitis, pneumonija

Abstract

Aim of this paper is to establish epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus (RSV) infections in children in the territory of Zagreb County in the winter season 2005/06.

Methods: The research included 588 patients with acute respiratory infection (ARI). Patients came from the territory of Zagreb County and were hospitalized in Zagreb hospitals between August 2005 and August 2006. Clinical materials (nasopharyngeal excretions) were taken from each patient, the virus was detected using commercial monoclonal antibodies in direct immunofluorescence assay, and isolated in cell culture.

Results: RSV infection was diagnosed in 121 out of 588 ARI patients (20.57%). RSV proved to be the causative agent of upper respiratory tract infections in 39 out of 286 patients (13.63%). RSV was evidenced as the most common causative agent of bronchiolitis (38/70 or 13.63% of patients), pneumonia (19/71 or 26.76%), bronchitis (20/71 or 28.16%) and croup (1/7 or 14.28%). RSV infection epidemic peaked in March 2006.

Conclusion: Since RSV is a common causative agent of lower respiratory tract infections in infants, especially in winter months, it is necessary to apply adequate virological diagnostic and diagnose the disease for the purpose of individual treatment and prophylaxis, as well as detect the development of an epidemic and its course within the population for the purpose of undertaking prevention measures against the spreading of infection in child populations.

Key words: respiratory syncytial virus (RSV), bronchiolitis, pneumonia

Uvod

Respiratorni sincicijski virus (RSV) je veliki, kuglasti virus koji pripada porodici Paramyxoviridae. Ima jednostruku, negativnu RNA uzvojniju. Unutar ovojnice se nalazi nukleokapsida promjera 13,5 nm. Na površini virusa strše dvije vrste glikoproteinskih izdanaka. RSV ima 9 polipeptida i dva od njih su glikolizirani. Veći virusni glikoprotein, G-protein, odgovoran je za adsorpciju na stanicu domaćina. Manji virusni glikoprotein, F-protein, odgovoran je za fuziju inficiranih stanica, ali i za prodor virusa u stanicu te njegovo širenje iz jedne stanice u drugu. Postoje dva antigena podtipa virusa, A i B. Oni se mogu razlikovati u reakciji s podtipno specifičnim monoklonskim protutijelima i metodama molekularne detekcije (1).

RSV je izrazito osjetljiv na promjene temperature, no zamrzavanjem na -70 °C može se sačuvati i

više godina. Virus je osjetljiv na di etil-eter zbog lipidne ovojnice. Optimalan pH sredine za RSV je od 7,5-8,0.

Virus ulazi u stanicu domaćina fuzijom vlastite ovojnice s površinom stanične membrane. Prvo se virus veže za stanicu domaćina pomoću G proteina, a zatim se virusni omotač stapa sa staničnom membranom pomoću F proteina. Nakon ulaska u stanicu nukleokapsida virusa se oslobađa u staničnu citoplazmu i tu se odvija daljnji proces replikacije virusa. Virus izlazi iz inficirane stanice pupajući na citoplazmatskoj membrani (1).

Čovjek je jedini rezervoar infekcije. Virus se širi putem velikih kapljica sekreta, posredno preko kontaminiranih predmeta ili ruku. RSV ima afinitet za stanice epitela dišnog sustava, gdje izaziva fuziju staničnih opni te dovodi do stvaranja divovskih stanica s mnogo jezgara. Inkubacija RSV traje 3 do 7 dana. Nakon preboljele RSV infekcije ne ostaje trajan imunitet. U specifičnom imunitetu važniju ulogu imaju lokalna IgA sekrecijska protutijela nego humoralna. Transplacentarno prenesena majčina protutijela u djece do 6 mjeseci života ne mogu zaštititi od infekcije, ali vjerojatno mogu spriječiti razvoj teških infekcija donjeg respiratornog trakta-IDRT (bronhiolitis, pneumonija) u prvih 5 tjedana života.

Primarna RSV-infekcija zbiva se u ranom djetinjstvu i može biti teška, ali je svaka sljedeća reinfekcija blaža. Iako je RSV najvažniji uzročnik respiratornih infekcija u djece do dvije godine starosti, u odraslih ljudi infekcije ovim virusom ne predstavljaju značajan epidemiološki problem jer virus uzrokuje blage infekcije gornjeg respiratornog trakta (IGRT). Izuzetak su imunokompromitirani bolesnici te skupina ljudi starije životne dobi gdje RSV može uzrokovati bronhitise i pneumonije. Epidemije RSV-om javljaju se u zimskim i ranim proljetnim mjesecima svake godine u umjerenim klimatskim područjima. Zapažena je pravilnost javljanja epidemijskih ciklusa svakih 8-14 mjeseci. U Hrvatskoj epidemijski val RSV-om obično počinje u studenom i traje do konca svibnja (1). U nas je RSV uzročnik bronhiolitisa u 78,4%, pneumonije 43,3%, bronhitisa u 55,0% i krupa u 25,0% slučajeva (1,2).

Cilj ovog rada bio je određivanje epidemioloških karakteristika RSV-infekcija u djece na području Zagrebačke županije u zimskoj sezoni 2005/2006. godine.

Metode

U istraživanju je sudjelovalo 588 bolesnika s akutnom respiratornom infekcijom (ARI). Bolesnici su bili s područja zagrebačke županije i hospitalizirani u zagrebačkim bolnicama. Ispitivanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo(HZJZ) (projekt MZOS br. 0005002). Studija je trajala od kolovoza 2005. do kolovoza 2006. godine. Bolesnici su bili podijeljeni u dobne skupine: 0-6 mjeseci, 6 mjeseci-1 godine, 1-2 godine, 2-5 godina, 5-10 godina i 10 i više godina.

Od svakog bolesnika uzet je klinički materijal-nazofaringealni sekret (2). Da bi se virus sačuvao, uzorak se na +4°C transportirao u Odjel za virologiju HZJZ, te se odmah izvršila detekcija virusa i inokulacija u staničnu kulturu humanog podrijetla (Hep-2, HeLa) (2). Detekcija RSV tzv. brza dijagnostika rađena je u ranije navedenom kliničkom materijalu pomoću komercijalnih monoklonskih protutijela u izravnom imunofluorescentnom testu (Light diagnostics, Temecula, CA 92590) (2). Nakon inokulacije pročišćenog kliničkog materijala u staničnu kulturu, pratile su se promjene u kulturi, tj. razvoj karakterističnog citopatičnog učinka. Identifikacija izoliranog RSV učinjena je u gore navedenom imunofluorescentnom testu (2).

Statistička obrada. Za statističku obradu rezultata korišten je programski paket SPSS/PC. Za grafički prikaz podataka korišten je program MS EXCEL 97.

Rezultati

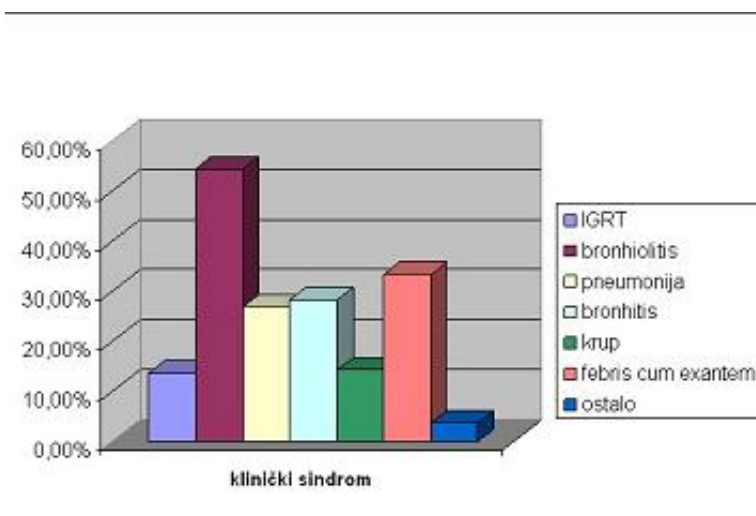
U ovom istraživanju blage IGRT imalo je najviše bolesnika (286/588 tj. 48,63%), a zatim je po zastupljenosti slijedio sindrom pneumonije (71/588 tj. 12,07%), bronhitisa (71/588 tj. 12,07%), bronhiolitisa (70/588 tj. 11,90%), krupa (7/588 tj. 1,19%), a 3 odnosno 0,51% bolesnika javilo se s kliničkom slikom febrilne bolesti s osipom. Ostalih 80 bolesnika tj. 13,60% imalo je neke druge respiratorne sindrome kao npr. sindrom insuficijencije respiratornog sustava, sindrom pertusis i druge, a neki uzorci su bili bez uputne dijagnoze (Tablica 1).

Tablica 1. Infekcije RSV-om unutar akutnih respiratornih infekcija, a prema kliničkim sindromima i dobi bolesnika

dob	IGRT	bronhiolitis	pneumonija	bronhitis	krup	febrilna bolest s osipom	ostale	ukupno
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
0-6 mjeseci	11/49 (22,44%)	29/50 (58,0%)	5/9 (55,55%)	7/23 (30,43%)	1/6 (16,66%)	0/0 (0%)	1/13 (7,69%)	54/150 (36%)
6 mjeseci - 1 godina	12/41 (29,26%)	8/16 (50%)	2/8 (25%)	5/13 (38,46%)	0/0 (0%)	0/1 (0%)	1/3 (33,33%)	28/82 (34,14%)
1-2 godine	11/94 (11,70%)	1/1 (100%)	6/19 (31,57%)	5/17 (29,41%)	0/0 (0%)	1/2 (50%)	0/27 (0%)	24/160 (15%)
2-5 godina	4/55 (7,27%)	0/3 (0%)	5/18 (27,77%)	3/12 (25%)	0/1 (0%)	0/0 (0%)	0/21 (0%)	12/110 (10,90%)
5-10 godina	0/24 (0%)	0/0 (0%)	1/12 (8,33%)	0/4 (0%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)	0/8 (0%)	1/48 (2,08%)
>10 godina	1/23 (4,34%)	0/0 (0%)	0/5 (0%)	0/2 (0%)	0/0 (0%)	0/0 (0%)	1/8 (12,50%)	2/38 (5,26%)
ukupno	39/286 (13,63%)	38/70 (54,28%)	19/71 (26,76%)	20/71 (28,16%)	1/7 (14,28%)	1/3 (33,33%)	3/80 (3,75%)	121/588 (20,57%)

Infekcija RSV-om dokazana je u 121/588 tj. 20,57% bolesnika s ARI. RSV je dokazan kao uzročnik IGRT-a u 39/286 tj. 13,63% bolesnika. Dokazan je kao najčešći uzročnik bronhiolitisa u 38/70 tj. 54,28% bolesnika, pneumonije u 19/71 tj. 26,76%, bronhitisa u 20/71 tj. 28,16%, krupa u 1/7 tj. 14,28% bolesnika, te kao uzročnik febrilne bolesti s osipom u 1/3 tj. 33,33% bolesnika (Slika 1).

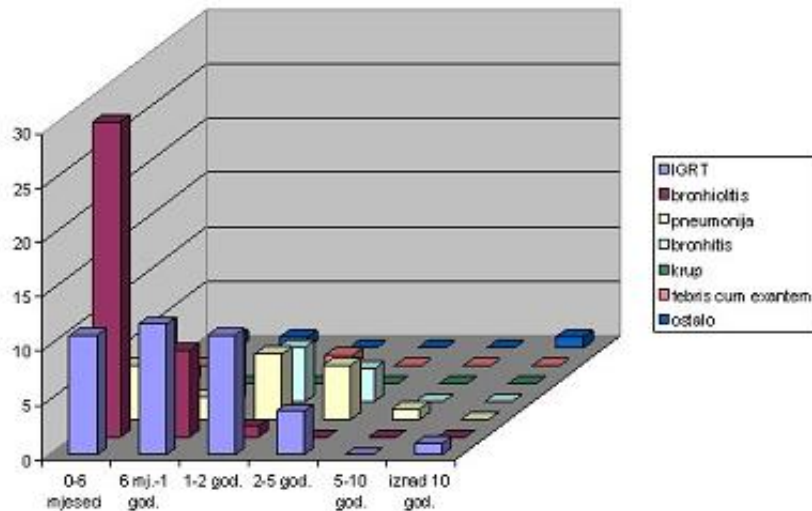
Slika 1. Učestalost (%) infekcija RSV-om prema kliničkim sindromima



Najčešća klinička slika sa dokazanim RSV je bila IGRT (39/121 tj. 32,23%). Slijedila je klinička slika bronhiolitisa (38/121 tj. 31,40%), bronhitisa (20/121 tj. 16,52%), pneumonije (19/121 tj. 15,70%), te krupa koji javio u jednog djeteta dojenačke dobi (1/121 tj. 0,82%) i sindroma febrilne bolesti s osipom koji se, također, javio u jednog djeteta (1/121 tj. 0,82%) u dobi od 1 do 2 godine (Tablica 1).

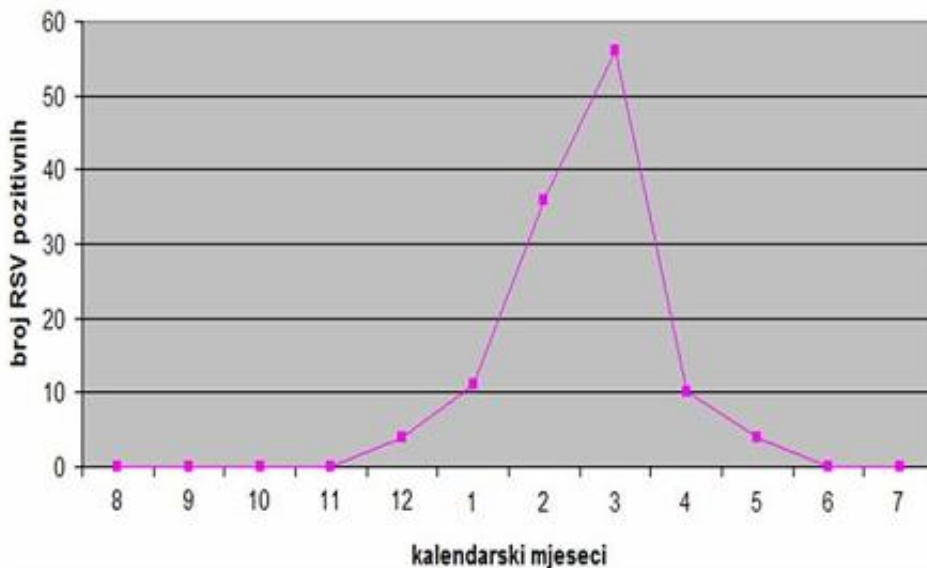
U dobi od 0 do 6 mjeseci bilo je najviše dokazanih RSV infekcija, njih 54 odnosno 44,62% (54/121) i to 20,37% (11/54) u obliku IGRT, 53,70% (29/54) kao bronhiolitis, 9,25% (5/54) kao pneumonija, 12,96% (7/54) u obliku bronhitisa, te krupa u 1,85% (1/54) bolesnika. U dobi od 6 mjeseci do 1 godine bilo je 28 (23,14%) infekcija RSV-om, u dobi od 1 do 2 godine 24 (19,83%), u dobi od 2 do 5 godina 12 (9,91%), u dobi od 5 do 10 godina jedna (0,82%), te u djece starije od 10 godina dvije (1,65%) infekcije RSV-om (Slika 2).

Slika 2. Broj dokazanih infekcija RSV-om po dobi i kliničkim sindromima



Najveći broj infekcija RSV-om dokazan je u ranim proljetnim mjesecima. Vrhunac epidemije bio je u ožujku 2006. godine (56 oboljelih). Prvi oboljeli dokazani su u prosincu 2005.godine, a epidemija je trajala do svibnja 2006.godine (Slika 3).

Slika 3. Pojavljivanje infekcija RSV-om prema kalendarskim mjesecima



Rasprava

U istraživanju infekcije RSV-om u Hrvatskoj u razdoblju od 1983. do 1986.godine, u hospitaliziranih bolesnika s ARI, od ukupno 1042 bolesnika, infekcija RSV-om dokazana je u 207 tj. 19,9 % bolesnika (3). U ovom ispitivanju je infekcija RSV-om dokazana u 20,57% (121/588).

Prema nekim autorima najčešće kliničke slike koje se povezuju s infekcijom RSV-a su bronhiolitis s učestalošću u dojenčadi i male djece u 59,9% i pneumonija u 17,5% (4). U prijašnjim studijama rađenim u nas bronhiolitis u dojenčadi dokazan je u 56,7%, a pneumonija u 45,5% (3), odnosno u sezoni 1986/1987. kad je zamijećena veća epidemija infekcija RSV-om, RSV je bio uzročnik bronhiolitisa u djece do godinu dana u 81,8%, a pneumonije u 55,9% slučajeva (5). U ovom ispitivanju, u djece stare do 6 mjeseci, bronhiolitis je bio najčešća klinička slika kod koje je dokazan RSV (53,70% bolesnika tj. 29/54).

Rezultati prijašnjih istraživanja infekcija RSV-om u nas pokazali su da se 63,8% svih RSV pozitivivnih bolesnika nalazi u dobi od 0 do 6 mjeseci života, te da ta učestalost opada u dobi na 18,6% (6-12 mjeseci), 12,4% (1-2 godine), 4,0% (2-5 godina) i 1,1% (iznad 5 godina) (5). Također i u ovom ispitivanju, RSV je bio najčešće dokazan u dojenčadi (djece do 6 mjeseci starosti) tj. u 44,62%, te je njegova učestalost opadala s dobi tj. iznosila je 23,14% (u djece do 6 mjeseci do 1 godine), 19,83% (1-2 godine), 9,91% (2-5 godina) i 0,82% (5-10 godina).

Studija koja opisuje epidemiološke karakteristike RSV-IDRT u razdoblju od 1988.-1994.godine u nas nalazi da je 47% RSV-IDRT bilo u mlađih od 6 mjeseci (6). Studija RSV infekcija, u Hrvatskoj, u razdoblju od 1994. do 1999. godine pokazala je da je RSV bio uzročnik IDRT-a u dojenčadi mlađe od 6 mjeseci u 43,9% slučajeva (237/540) (7). U ovom radu, RSV je bio uzročnik IDRT u dojenčadi stare do 6 mjeseci u 34,71% slučajeva (42/121).

Sezonsko pojavljivanje infekcija RSV-om. Videla C. i suradnici opisali su u Argentini većinu infekcija u zimskim mjesecima s vrhuncem epidemije u srpnju (8). Druga studija provedena u Grčkoj pokazuje vrhunac infekcija RSV-om u veljači, s početkom sezone u studenom i krajem u svibnju (9). U Hrvatskoj je zamijećeno da epidemijski val RSV-a obično počinje u studenom i traje do kraja svibnja (5). U istraživanju koje je provedeno u nas u razdoblju od 1994. do 1999. godine, najveći broj infekcija RSV-om dokazan je u zimskim mjesecima (prosinac-ožujak), premda se sporadični slučajevi pojavljuju tijekom cijele godine (7). U ovom radu, najveći broj infekcija RSV-om dokazan je u ranim proljetnim mjesecima. Najviše oboljelih, njih 56, bilo je u ožujku 2006.godine.

LITERATURA

1. Mlinarić-Galinović G: Paramyxoviridae. U: Mlinarić-Galinović G, Ramljak-Šešo M i sur. Specijalna medicinska mikrobiologija i parasitologija, Merkur A.B.D., Zagreb, 2003, str.277-288.
2. Mlinarić-Galinović G: RSV infekcije u Hrvatskoj. U: Mlinarić-Galinović G, Gjenero-Margan I, Vilibić-Čavlek T, Sviben M: Respiratorne infekcije u dječjoj dobi: epidemiološka i klinička slika, dijagnostika, terapija i prevencija. Medicinska naklada, Zagreb 2007, str. 32-35.
3. Mlinarić-Galinović G, Ugrčić I, Božikov J. Respiratory syncytial virus infections in SR Croatia, Yugoslavia. *Pediatr Pulmonol* 1987; 3:304-8.
4. Wahab AA, Dawod ST, Raman HM. Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in hospitalized healthy infants and young children in Qatar. *J Trop Pediatr* 2001;47:363-6.
5. Mlinarić Galinović G, Ugrčić I, Detić D, Božikov J. Characteristics of outbreak of respiratory syncytial virus in Croatia in the 1986/1987 winter season. *Croat Med J* 1992;33:225-9.
6. Lukić-Grić A, Baće A, Lokar-Kolbas R, Löffler-Badžek D, Draženović V, Božikov J, Mlinarić-Galinović G. Clinical and epidemiological aspects of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Eur J Epidemiol* 1999;15:361-5.
7. Draženović V, Mlinarić-Galinović G, Lukić-Grić A, Barišić A, Baće A, Hrešić-Kršulović V, Sim R, Berberović B, Berberović E. Infekcije respiratornim sincicijskim virusom u razdoblju od 1994. do 1999. godine, *Paediatr Croat* 2005; 49: 3-6.
8. Videla C, Carballal G, Misirlian A, Aguilar M. Acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus and adenovirus among hospitalized children from Argentina. *Clin Diagn Virol* 1998;10:17-23.
9. Constantopoulos AG, Kafetzis DA, Syroglanopoulos GA, Roilides EJ, Malaka-Zafiriou EE, Sbyrakis SS, Marcopoulos ML. Burden of respiratory syncytial viral infections on paediatric hospitals: a two year prospective epidemiological study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:102-7.

Rad je izrađen u sklopu projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa br. 0005002 pod naslovom «Uzročnici bolesti koje se prenose kapljičnim putem», voditelja prof. dr. sc. Gordane Mlinarić-Galinović. Ivana Skenderović je bila su suradnica na projektu.

Rad je recenziran.

Autor za kontakt:

Gordana Mlinarić-Galinović

Odjel za virologiju, Suradni centar SZO za virologiju, Služba za mikrobiologiju,

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Rockefellerova 12

10 000 Zagreb

Tel. 4863 210

Fax: 4683 017

E-mail: gordana.galinovic@hzjz.hr