



Respiracijski virusi i astma u djece

Respiratory viruses and asthma in children

Helena Tesari Crnković¹ , Mirjana Turkalj^{2,3,4}

¹ Odjel za pedijatriju s neonatologijom, Opća županijska bolnica Požega

² Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb

³ Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb

⁴ Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek

Ključne riječi

RESPIRACIJSKI VIRUSI; RINOVIRUS; RESPIRACIJSKI
SINCICIJSKI VIRUS; ASTMA; ČIMBENICI RIZIKA

Keywords

RESPIRATORY VIRUSES; RHINOVIRUS; RESPIRATORY
SYNCYTIAL VIRUS; ASTHMA; RISK FACTORS

SAŽETAK. Razumijevanje čimbenika rizika povezanih s ponavljajućim ili perzistentnim piskanjem, ali i s razvojem, progresijom i pogoršanjem astme važno je u ciljanoj strategiji prevencije astme te u svrhu izrade smjernica za praćenje rizičnih bolesnika. Iako se brojni virusi povezuju s ponavljajućim piskanjem u dojenčeta i predškolskog djeteta, čini se da većina podataka sugerira da najvažniju ulogu imaju rinovirusi (RV) i respiracijski sincicijski virus (RSV). Virusne infekcije u dojenačkoj dobi, osobito RV-ima ili RSV-om važni su čimbenici rizika ne samo za pojavu piskanja, već i za razvoj astme i pogoršanja astme u djece. Infekcija RV-om je prepoznati čimbenik rizika za razvoj atopijske astme, vjerojatno kroz mehanizam povezan s alergijskom senzibilizacijom, dok je infekcija RSV-om čimbenik rizika za razvoj neatopijske astme, vjerojatno kroz drugačiji mehanizam od RV-a. Uloga i aktivacija neutrofila i dendritičnih stanica tijekom virusnih infekcija ima važnu ulogu u preusmjeravanju imunološkog odgovora prema dominaciji limfocita Th2. Nađene su razlike u nastanku atopijske i neatopijske astme, u razvoju kojih respiracijski virusi imaju značajnu ulogu. Razumijevanje složenih patomehanizama povezanosti virusnih infekcija i razvoja te egzacerbacije astme važno je za razvoj strategija prevencije i ciljane terapije astme.

SUMMARY. Understanding the risk factors associated with recurrent or persistent wheezing, but also with the development, progression and worsening of asthma, is important in a targeted asthma prevention strategy and the development of guidelines for the monitoring of at-risk patients. Although numerous viruses have been associated with recurrent wheezing in infants and pre-schoolers, most data seem to suggest that rhinoviruses (RV) and respiratory syncytial virus (RSV) play the most important role. Viral infections in infancy, especially with RV or RSV are important risk factors not only for wheezing, but also for the development of asthma and asthma exacerbations in children. RV infection is a recognized risk factor for the development of atopic asthma, probably through a mechanism related with allergic sensitization, while RSV infection is a risk factor for the development of non-atopic asthma, probably through a different mechanism than RV. The role and activation of neutrophils and dendritic cells during viral infections has an important role in redirecting the immune response towards the dominance of Th2 lymphocytes. Differences in the development of atopic and non-atopic asthma were found, in the development of which respiratory viruses play a significant role. Understanding the complex pathomechanisms of the connection between viral infections and the development and exacerbation of asthma is important for the development of asthma prevention strategies and targeted asthma therapy.

Respiracijske virusne infekcije igraju značajnu ulogu u svim bolestima sa zviždanjem, od bronhiolitisa do astme. Stope otkrivanja virusa pomoću lančane reakcije polimerazom (PCR) dosegnule su 100% kod bronhiolitisa, 85 – 95% kod djece s ponavljajućim piskanjem (zviždanjem) ili pogoršanjem astme i 80% kod odraslih s pogoršanjem astme. Stopa virusne koinfekcije kreće se od 10% do 40% u male djece.^{1,2} Respiracijski sincicijski virus (RSV) najvažniji je uzročnik virusnih respiracijskih infekcija donjih dišnih putova tijekom dojenačke dobi, a rinovirus (RV) u djece nakon prve godine života i izvan epidemija RSV-a. Sljedeći etiološki virusi jesu ljudski bokavirus i ljudski metapneumovirus, a potom slijede virus parainfluence, adenovirus, koronavirus i virus influence.^{3,4}

RSV je ovijeni RNA virus iz obitelji *Paramyxoviridae*, roda *Orthopneumovirus*.⁵ Dva podtipa (RSV-A i B) su prisutna u većini epidemija, pri čemu podtip A obično uzrokuje težu bolest.⁶ Na sjevernoj hemisferi epidemije se javljaju od listopada ili studenog do travnja ili svibnja, s vrhuncem incidencije u siječnju ili veljači.⁷ Pandemija COVID-19 dramatično je smanjila incidenciju infekcije RSV-om u prvoj godini trajanja pandemije⁸, a potom je opažena ponovna međusezonska pojava RSV-a, incidencija koje je bila viša od one prethodnih godina.⁹ Prijenos RSV-a događa se

✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Helena Tesari Crnković, dr. med.; <https://orcid.org/0000-0002-0438-1635>
Osječka 107, 34 000 Požega; e-pošta: tesari_helena@yahoo.com

primarno inokulacijom nazofaringealne ili očne sluznice nakon kontakta s izlučevinama ili predmetima koji sadrže virus.¹⁰ Izravan kontakt je najčešći put prijenosa, ali također su uključeni i aerosoli velikih čestica.¹¹ U prvoj godini života RSV-om bude inficirano više od 70% djece⁵, a 90% djece inficirano je tijekom prvih dviju godina života.¹² Oko 36% djece ima reinfekciju barem jednom tijekom zimskih mjeseci, a reinfekcije su česte zbog interferencije virusa s imunološkom memorijom.¹³

RV je neovijeni RNA virus iz obitelji *Picornaviridae*, roda *Enterovirusa*, a klasificira se u tri vrste (RV-A, B i C).¹ U populaciji je prisutan tijekom cijele godine, a najviša je prevalencija u ranu jesen i kasno proljeće.¹ Infekcija nastaje nakon inokulacije virusa u sluznicu nosa ili konjunktiva.¹⁴ Moguć je i prijenos aerosolom malih i velikih čestica.¹⁵ Najčešće izaziva običnu prehladu, dok podtipovi RV-A i C uzrokuju i teže oblike bolesti.¹⁶ RV-B može izazvati egzacerbacije u osoba s teškom i nestabilnom astmom.¹⁷ Zbog velikog broja serotipova, tijekom prvih godina djeca su obično nekoliko puta inficirana RV-om.¹⁸

Patofiziologija

RSV i RV umnažaju se u epitelnim stanicama dišnih putova.⁴

RSV uzrokuje pojačano stvaranje sluzi, redukciju mukocilijarnog transporta¹⁹, nekrozu epitelnih stanica, submukozni edem te okluziju lumena bronha.²⁰ Infekcija bronhalnog epitela RSV-om pojačava histaminsku reakciju u donjim dišnim putovima i pritičanje eozinofila, a ujedno može dovesti do proliferacije epitelnih stanica te remodeliranja dišnih putova.²¹

RV infekcije gornjega i donjega dišnog sustava također induciraju staničnu upalu, produkciju sluzi²² te remodeliranje bronha.²³ Kinini koji se oslobađaju u nosu tijekom infekcije RV-om uzrokuju povećanje vaskularne propusnosti i vazodilataciju.²⁴

Klinička slika

Većina djece koja su zaražena RSV-om imaju asimptomatski ili blaži oblik bolesti, dok 2 – 3% djece bude hospitalizirano zbog teške kliničke slike.²⁵ U dojenčadi i djece mlađe od dvije godine RSV uzrokuje infekcije donjih dišnih putova.²⁶ Procjenjuje se da je RSV uzrok 60 – 80% slučajeva bronhiolitisa i oko 40% pneumonija u djece.²⁷ U dojenčadi mlađe od dva mjeseca, osobito nedonoščadi, RSV bronhiolitis može se manifestirati apnejom.²⁸ Karakteriziraju ga početni simptomi infekcije gornjih dišnih putova (npr. rinoreja), nakon kojih slijede znakovi infekcije donjih dišnih putova (suhi kašalj, tahipneja, otežano disanje).²⁹ Piskanje nije obavezan kriterij za dijagnozu bronhiolitisa⁴, a auskultacijom pluća čujne krepitacije postavljaju sumnju na

etiologiju RSV-om.³⁰ Težina kliničke slike blaža je kod reinfekcija.²⁹ Posebno se teške kliničke slike nalaze u djece s rizičnim čimbenicima, kao što su nedonoščad i djeca s kompromitiranim kardiorespiracijskim i imunološkim sustavom, u kojih se u Hrvatskoj još provodi preventivna terapija anti-RSV monoklonskim protutijelom palvizumabom.³¹

RV je poznat kao uzročnik obične prehlade, inače relativno lake i samoograničavajuće bolesti. Djeca su glavni rezervoar RV-a.¹⁴ Prosječna odrasla osoba doživi dvije do tri prehlade godišnje, dok djeca u prosjeku imaju osam do dvanaest prehlada godišnje.¹⁴ RV također može uzrokovati infekciju donjih dišnih putova i izazvati egzacerbacije astme kod djece i odraslih³², a najčešći je uzročnik piskanja u djece starije od dvije godine.¹⁸ Također uzrokuje upale srednjeg uha, krup, bronhiolitis i pneumonije stečene u zajednici.³³

Piskanja se javljaju u oko 10 – 30%, a ponavljajuća piskanja u 15 – 25% djece predškolske dobi.¹ Prepoznate su tri skupine djece s bronhiolitisom (ili prvom epizodom piskanja):

1. skupina djece u kojih je bronhiolitis uzrokovan RSV-om, a karakterizirana je mladom dobi, mehaničkom opstrukcijom dišnih putova sluzi i staničnim debrisom te rizikom za ponavljajuća piskanja
2. skupina djece s RV-om uzrokovanim piskanjima, karakterizirana predispozicijom za atopiju i rizikom za razvoj astme
3. skupina u kojih su piskanja uzrokovana drugim virusima, manje su učestala i obično blaže kliničke slike.⁴

Opisano je također da je RV povezan s blažom kliničkom slikom bronhiolitisa u usporedbi s drugim virusima.³⁴

Dijagnostika

Dijagnoza infekcije RSV-om može se potvrditi direktnom detekcijom virusa imunofluorescentnom metodom (DFA) ili upotrebom lančane reakcije polimerazom uz prethodnu reverznu transkripciju (RT-PCR). Ako je potrebna potvrda infekcije, preferira se PCR.³⁵ Brzi testovi za otkrivanje antigena razumna su alternativa, iako rezultat može biti lažno negativan.³⁶ Određivanjem porasta IgG protutijela u parnim serumima testom ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) indirektno je moguće retrospektivno zaključiti o prisutnosti infekcije.³⁷ U određenom postotku djece inficirane RSV-om detektirana su RSV-specifična imunoglobulin E (IgE) i IgG^{438,39} te IgG3 protutijela.⁴⁰

Izolacija virusa iz kulture klasična je metoda za dijagnostiku RV-a. Međutim, zbog dugotrajnosti postupka, klinička uporaba te metode je ograničena. RT-PCR otkriva RV pomoću sustava za otkrivanje sekvenci.⁴¹

Terapija

Glavni je oslonac liječenja simptomatska terapija (održavanje prohodnosti nosa, hidracija, suplementacija kisikom).⁴² Glukokortikoidi i bronhodilatatori mogu biti korisni u liječenju bronhalne hiperreaktivnosti povezane s RSV-om u starije djece, osobito one s astmom, kod kojih je reinfekcija RSV-om možda izazvala egzacerbaciju.⁴³ Također se pokazalo da bronhodilatatori i kortikosteroidi mogu biti od pomoći kada se daju kod piskanja uzrokovanih RV-om.⁴ Intervencije koje su povezane sa smanjenjem napredovanja bolesti od gornjih ka donjim dišnim putovima i smanjenim mortalitetom u opservacijskim studijama uključuju terapiju ribavirinom, intravenskim imunoglobulinom (u imunokompromitiranih) te profilaksu infekcije RSV-om palivizumabom i/ili liječenje RV-bronhiolitisa glukokortikoidima.⁴⁴

Profilaksa

Za svu dojenčad mlađu od osam mjeseci koja su rođena tijekom sezone ili koja ulaze u prvu sezonu RSV-a od listopada 2023. u Sjedinjenim Američkim Državama preporučuje se profilaksa jednom dozom nirsevimaba, osim ako je majka bila cijepljena protiv RSV-a između 32. i 36. tjedna trudnoće ili najmanje 14 dana prije poroda. Nirsevimab (*Beyfortus*[™]) je novo monoklonsko protutijelo koje cilja na prefuzijsku konformaciju F-glikoproteina RSV-a.⁴⁵ Odobreno je u Europskoj uniji od Povjerenstva za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) Europske agencije za lijekove u listopadu 2022. godine.⁴⁶ Ima dulji poluživot od palivizumaba, postojećega monoklonskog protutijela koje zahtijeva pet injekcija mjesečno za pružanje imunoprofilakse protiv teške infekcije RSV-om. Palivizumab se može koristiti u visokorizične dojenčadi ako nirsevimab nije dostupan.⁴⁵

Dostupna su i cjepiva temeljena na konformacijama prefuzijskih RSV F-glikoproteina.⁴⁷ *Arexvy* je rekombinantno adjuvantirano cjepivo, a djelatna tvar je rekombinantni glikoprotein F. *Abrysvo* je dvovalentno (RSV-A i B) prefuzijsko F-cjepivo bez adjuvansa. U Sjedinjenim Američkim Državama oba cjepiva odobrila je američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) 2023. godine za osobe starije od šezdeset godina, a u Europskoj uniji odobren je *Abrysvo*. Cjepivo bez adjuvansa može se dati trudnicama kako bi se spriječila infekcija u dojenčeta do šest mjeseci života. Primjenjuju se kao jednokratna pojedinačna doza, a cijepiti bi trebalo prije sezone RSV-a, u kasno ljeto ili ranu jesen. Dostupni podatci sugeriraju da možda neće biti potrebna godišnja docjepna doza, iako je interval doziranja cjepiva još u ispitivanju.⁴⁸

Za sada nema protutijela za kliničku uporabu kod infekcije RV-om, kao niti dostupnog cjepiva.

U svrhu prevencije respiracijskih infekcija u astmatičara istražuju se i imunomodulatori pidentimod⁴⁹ te bakterijski lizati⁵⁰.

Opisano je da BCG⁵¹ i rana imunizacija protiv ospica (u dobi od četiri mjeseca)⁵² preveniraju infekciju RSV-om u dojenčadi.

Respiracijski virusi i atopija

Alergijske bolesti imaju heterogenu etiologiju. Smatra se da početak astme ovisi o interakciji bar dvaju genetskih, razvojnih ili okolišnih čimbenika.⁵³

Infekcije uzrokovane RSV-om^{54, 55} i RV-om mogu predisponirati razvoj atopije i astme kasnije u životu.^{53, 56} Značajnost virusne infekcije kao inicijalnog događaja u razvoju alergijske upale potvrđena je studijama.⁵⁷

Rizični čimbenici

Okolišni čimbenici za koje je opisano da mogu predisponirati nastanak astme nakon infekcije RSV-om jesu prisutnost atopije u obiteljskoj anamnezi, porod carskim rezom, porodna težina, izloženost duhanskom dimu, koinfekcija drugim virusima (RV) te određeni respiracijski mikrobiom (kolonizacija penumokokom).⁵⁸ U studiji COAST (engl. *Childhood Origins of Asthma*) utvrđeni su kao rizični čimbenici za perzistentnu astmu mikrobiom dišnih putova u kojem dominira *Staphylococcus aureus* u prvih šest mjeseci života te detekcija RV-a i mikrobioma u kojemu dominira *Moraxella catarrhalis*.⁵⁹

Važan je prediktor za razvoj astme i vrijeme akviriranja virusne infekcije, s obzirom na nezreo imunološki odgovor na respiracijske viruse u male djece.⁶⁰ Prvih 18 mjeseci života smatra se odlučujućim razdobljem za „priming“ imunološkog sustava respiracijskim virusima.⁶¹ Važnu ulogu u određivanju polariteta Th1 nasuprot Th2 u posljedičnoj imunološkoj memoriji ima rana dob pri prvoj respiracijskoj infekciji, što je potvrđeno u životinjskom modelu.⁶² Mlađa je dob tijekom prve infekcije RSV-om povezana s Th2 odgovorom u dojenčadi⁶³ te smanjenom produkcijom RSV-specifičnih imunoglobulina⁶⁴. Opisano je da postoji veći rizik za razvoj astme u budućnosti što je dijete mlađe prilikom stjecanja infekcije RSV-om, tj. bronhiolitisa, te je dob djece mlađe od šest mjeseci za vrijeme prve infekcije RSV-om u nekim studijama povezana s većom prevalencijom astme u djece dobi od šest godina.⁶⁵ Postoji veći rizik za razvoj astme u djece koja su preboljela RSV-bronhiolitis u prvoj godini života, a taj je rizik prema nekim istraživanjima veći u skupini djece starije od šest mjeseci, što može biti povezano s nestankom RSV-specifičnih IgG protutijela transplacentarno prenesenim od majke.⁶⁶ Nezrelost imunološkog sustava u dojenčadi navodi se kao jedan od čimbenika odgovornih za smanjeno uklanjanje virusa iz res-

TABLICA 1. POVEZANOST IZMEĐU RESPIRACIJSKIH VIRUSA, ATOPIJE, PISKANJA I ASTME / ASSOCIATION AMONG RESPIRATORY VIRUSES, ATOPY, WHEEZE, AND ASTHMA (PREMA: MIKHAIL I, GRAYSON MH. ASTHMA AND VIRAL INFECTIONS: AN INTRICATE RELATIONSHIP. ANN ALLERGY ASTHMA IMMUNOL. 2019;123(4):352–8.)

Etiologija / etiology	RSV	RV
Genetska podloga / genetics	uobičajeni geni / polimorfizmi rizika za astmu / common asthma risk genes / polymorphisms	17q polimorfizmi / 17q polymorphisms
Rizični čimbenici za teški oblik bolesti / risk factors for severe illness	nedonošenost / prematurity mlada dob / young age izloženost pušenju / exposure to smoking kronična bolest / chronic illness	oštećenje epitelnih barijera / epithelial barrier damage rana senzibilizacija / early sensitization izloženost alergenima / exposure to allergens
Zaštitni čimbenici / protective factors	zdrav životni stil / healthy life-style raznolikost mikrobioma / diverse microbiome bioraznolikost okoliša / environmental biodiversity kontakt sa životinjama / contact with animals	
Klinička slika / clinical picture	čujno disanje / noisy breathing krepitacije / crackles obilje sluzi / mucousness mlada dob / younger age	poput astme / asthma-like akutno piskanje / acute wheezing osobine Th2 odgovora / Th2 characteristics starija dob / older age
Mogućnosti liječenja / treatment options	suportivno / supportive profilaksa palivizumabom vjerojatno učinkovita / palivizumab likely effective	vjerojatan odgovor na inhalacijske kortikoide / ICS and omalizumab likely effective
Ishod u školskoj dobi / outcome at school-age	ponavljajuća piskanja 10 – 30% / recurrent wheezing 10 – 30%	atopijska astma u 30 – 80% / atopic asthma 30 – 80%

piracijskog trakta.⁶⁷ Druge studije navode da dob akviriranja infekcije nema utjecaja⁶⁸, te postoje i istraživanja koja povezuju stariju dob s većim rizikom za razvoj astme u budućnosti.^{69,70} Pojava prvog piskanja prije navršenih dvanaest mjeseci, infekcija RSV-om i pušenje roditelja smatraju se rizičnim čimbenicima za razvoj nealergijske astme.⁷¹ Mlada dob predisponira za piskanje tijekom RV-C infekcije.¹⁷

Težina infekcije i broj infekcija donjega dišnog puta povisuju rizik za posljedični razvoj astme.^{69,72,73} Teža

klinička slika RSV-bronhiolitisa⁷⁴ može biti povezana s virusnim opterećenjem nakon teške infekcije RSV-om te polimorfizmima jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism* – SNP) koji utječu na prirodni i stečeni imunitet.⁷⁵ Povišen rizik za razvoj astme bio je prisutan do odrasle dobi u djece koja su preboljela teški oblik RSV-bronhiolitisa⁵⁵, dok ta povezanost više nije bila značajna do trinaeste godine u djece s blažim oblikom bolesti.²¹ Djeca s blagim oblikom bolesti imala su povišen rizik za ponavljajuće piskanje do dobi od šest godina, koji je perzistirao do jedanaeste godine (respiracijska studija Tucson).²¹ Neki istraživači smatraju da je broj infekcija donjega dišnog puta u prvoj godini života značajniji čimbenik za razvoj astme nego određeni uzročnik.⁷⁶

Važne su i interakcije između virusa i djetetove genetske predispozicije.⁷⁷ S povišenim rizikom za rana piskanja uzrokovana RV-om povezan je astma lokus 17q21, a djeca koja imaju rizične varijante polimorfizama jednog nukleotida na tom lokusu imaju povišen rizik za razvoj astme.¹⁶³ Povezanost između gena rizičnog za astmu CDHR3 (engl. *Cadherin related family member 3*) i bolesti uzrokovane podtipom RV-C dokazani su u kohortnim studijama.⁷⁸ CDHR3 funkcionira kao receptor za RV-C na stanicama bronhalnog epitela.⁷⁶ Na sklonost RSV-bronhiolitisu i na razvoj astme također ima utjecaj nekoliko gena povezanih s imunološkom regulacijom i proteinima surfaktanta.⁷⁹ Hipoteza „*Hit and run*“ podrazumijeva nastanak fenotipa astme nakon infekcije u odgovarajućoj genetskoj konstituciji.⁸⁰

Istaknuta je važnost međudjelovanja virusne infekcije i izloženosti alergenima.⁸¹ Dokazi u životinjskim modelima sugeriraju važnost virusne infekcije kao inicijalnog događaja koji bi potaknuo alergijsku upalu dišnih putova te naglašavaju važnost međudjelovanja virusne infekcije i izloženosti inhalacijskim alergenima.⁵⁷ Predložena je „hipoteza dvostrukog hica“ kao primjera sinergističke interakcije između alergijske senzibilizacije i teške virusne infekcije donjih dišnih putova kao rizičnog čimbenika za razvoj dječje astme.⁸² Atopijska konstitucija važan je preduvjet za pojavnost astme.⁸³ Smatra se da je atopijska konstitucija bitan čimbenik za pojavu astme nakon infekcije RSV-om, osobito prisutnost atopijskog dermatitisa i povišenog serumskog IgE-a.⁷⁰ Obiteljska anamneza za atopiju te atopijska konstitucija (atopijski dermatitis [AD] i eozinofilija) povisuju rizik za piskanje također i tijekom infekcije RV-om⁸⁴, a kombinacija atopije i RV-om induciranih piskanja u prvim godinama života predisponira razvoj astme.⁶⁹ (tablica 1)

Patomehanizam imunogenog odgovora na RSV u atopičara

Infekcije u ranoj životnoj dobi imaju velik utjecaj na ravnotežu Th1/Th2 imunološkog odgovora. S indukcijom

jom Th2 imunološkog odgovora povezuju se virusne infekcije, što može upućivati na kasniji razvoj piskanja ili astme. Th2/Th17 hipoteza u razvoju astme povezana je s povećanjem ekspresije Th2 odgovora uz lučenje IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 te smanjenjem ekspresije Th1 odgovora i posljedičnog smanjenog stvaranja IL-2 i IFN- γ .^{85,86} Nalazi se i povećana produkcija IL-17.⁸⁷ Osobe s dominacijom Th2 odgovora, kao što su osobe s atopijom, nisu sposobne jednako učinkovito kontrolirati virusne infekcije za razliku od osoba s dominacijom imunološkog odgovora tipa Th1.⁸⁸

Vanjski transmembranski glikoproteini (glikoprotein [G], fuzijski protein [F], mali hidrofobni protein [SH]) ključni su za pričvršćivanje i fuziju RSV-a na stanicu, a opisano je nekoliko receptora za ulazak RSV-a u stanicu, od kojih je CX3CR1 (engl. *C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1*) najvjerojatniji kandidat.⁸⁹

Studije podržavaju „Th2 trofični“ utjecaj RSV-a, jer on stimulira Th2 stanični odgovor na inhalacijske alergene u sluznici dišnih putova, promovira pritjecanje eozinofila u sluznicu te stvara Th2-polariziranu RSV-specifičnu imunološku memoriju.⁶²

Potencijalni mehanizam djelovanja RSV-a uključuje i početno izlučivanje interferona tipa I (IFN- α/β) iz epitelnih stanica dišnih putova koji uz antivirusni utjecaj za posljedicu ima smrt epitelnih stanica.⁹⁰ Kasnije dolazi do neadekvatnog IFN II (IFN- γ) odgovora koji je povezan sa smanjenim odstranjivanjem virusa.⁹¹ RV uzrokuje smanjenu produkciju IFN- α i β u osoba s astmom.⁹² Visoke razine upalnih produkata iz neutrofila uzrokuju upalu dišnih putova.⁹³

Virusi mogu na plućnim antigen-prezentirajućim stanicama povećati ekspresiju visokoafinitetnog receptora za IgE (Fc ϵ RI).⁹⁴

U ljudskim limfocitima B dolazi do tzv. izotipskog prekapčanja slijedom od IgM do IgG3, potom IgG1, IgG2 i IgG4 protutijela.⁹⁵ Imunološki odgovor na infekciju RSV-om sazrijeva u prvim godinama života. RSV-specifična IgG protutijela transplacentarno prenese od majke nestaju do šestog mjeseca života djeteta⁸⁸, a poluvrijeme života RSV-specifičnih IgG maternalnih protutijela jest oko 79 dana⁹⁶. Nakon šestog mjeseca života ponovno se bilježi porast RSV-specifičnog IgG titra kao posljedica visoke stope infekcija RSV-om u prvoj godini života.⁸⁸ Česte reinfekcije dovede do akumulacije RSV-specifičnih protutijela.⁹⁷ U djece starije od 19 mjeseci nađene su najviše vrijednosti RSV-specifičnih IgG protutijela u serumu, kao posljedica ponavljajućih infekcija RSV-om tijekom toga životnog razdoblja.⁹⁷ Njihova slaba povezanost s alergijskom senzibilizacijom u dojenčadi nađena je u velikoj skupini djece s pozitivnim RSV-specifičnim IgG protutijelima.⁹⁸

U djece do navršene druge godine života IgG subklase koje se nalaze nakon primarne infekcije RSV-om većinom su IgG1 i IgG3⁸⁸, što je uzorak tipičan kao

odgovor na virusne proteine.⁹⁹ Produkcija RSV-specifičnih IgG3 protutijela najviša je oko tri tjedna nakon infekcije⁴⁰, a njegovo je poluvrijeme života oko osam dana, za razliku od drugih IgG izotipova koji imaju duže poluvrijeme života. Zbog toga se njegov titar smanjuje brže nego titar drugih RSV-specifičnih protutijela koja se akumuliraju u serumu^{100,101}, te stoga RSV-specifičan IgG3 može služiti kao biomarker za primoinfekciju RSV-om.¹⁰²

Samo u neke djece infekcija RSV-om uzrokuje porast RSV-specifičnih IgG4 i IgE protutijela.³⁸ U životinjskom modelu dokazano je da virusne infekcije indukcijom virus-specifičnih IgE protutijela mogu potaknuti atopijski ciklus (izotipsko prekapčanje) te dovesti do razvoja alergijske senzibilizacije.¹⁰³ Virus-specifični IgE veže se na visoko afinitetni receptor za IgE (Fc ϵ RI) na dendritičkim stanicama koje potom budu premoštene virusom, a potom se luče kemokini koji privlače Th2 stanice.⁹⁰ Preko indukcije RSV-specifičnih IgE protutijela RSV može otpočeti neposrednu reakciju preosjetljivosti, što može za posljedicu imati ponavljajuća piskanja. To je pokazano u studiji u kojoj su praćena djeca nakon RSV-bronhiolitisa.¹⁰⁴ Welliver i suradnici detektirali su RSV-specifična IgE protutijela u nazofarinku^{105,106} i dokazali njihovu povezanost s plućnom funkcijom.¹⁰⁷ Neki su istraživači uspjeli detektirati RSV-specifični IgE u nazofaringealnom sekretu, ali ne i u serumu.¹⁰⁸ RSV-specifična IgE protutijela nađena su i u serumu djece s astmom.¹⁰⁹ Nakon akutne infekcije RSV-om RSV-specifična IgE i IgG4 protutijela bila su viša u djece koja su imala kliničku sliku piskanja.³⁸ Nevirusni antigen tijekom virusne infekcije može otpočeti produkciju specifičnog IgE-a prema nevirusnom antigenu, što može imati ulogu u razvoju atopije nakon virusne infekcije.¹¹⁰

Pojavu IgE-a prati ili mu prethodi i IgG odgovor na istu molekulu na koju je organizam senzibiliziran.¹¹¹ Simultana indukcija RSV-specifičnih IgG4 uz RSV-specifična IgE protutijela sugerira da bi produkcija blokirajućih IgG4 protutijela mogla mehanizmima kompetitivne inhibicije vezanja na virusne peptide kontrolirati neželjene IgE-om posredovane alergijske simptome.³⁹ RSV-specifična IgE i IgG4 protutijela nakon akutne infekcije RSV-om bila su viša u djece koja su imala kliničku sliku piskanja.³⁸

RSV može uspostaviti interakcije između neuronskog sustava dišnih putova i imunološkog odgovora koje rezultiraju perzistentnom hiperaktivnošću u upalom dišnih putova.¹¹²

Patomehanizam imunskog odgovora na RV u atopičara

Glavni je virusni antigen RV-a virusni protein 1 (VP 1)¹¹³, a receptori za VP1 su ICAM-1 (engl. *intercellular adhesion molecule 1*), CDHR3 ili LDLR (engl. *low-den-*

sity lipoprotein receptor) koji se nalaze na epitelnim stanicama dišnih putova.¹¹⁴ Za razliku od RSV-a, RV nema jako izražen citopatski efekt, već mijenja epitelnu barijeru reakcijom oksidativnog stresa.⁷⁷ Pretpostavlja se da oksidativni stres aktivira stanične mehanizme koji dovode do proizvodnje i oslobađanja IL-8.¹¹⁵ Epitelne stanice oslobađaju interleukin-8 koji je kemoatraktant za polimorfonukleare.¹¹⁶ Pokazalo se da IL-8 uzrokuje pojačanu regulaciju receptora adhezijskih molekula na neutrofilima i može uzrokovati degranulaciju neutrofila uz kemotaksiju eozinofila, T-limfocita i bazofila.¹¹⁷ Kinini se proizvode u nosnoj sluznici i submukozi osoba zaraženih RV-om, a mogu mogu pojačati simptomatologiju infekcije i uzrokovati povećanje vaskularne propusnosti i vazodilataciju.¹¹⁸ RV inducira lučenje Th1 i Th2 citokina.¹¹⁹ Kao i kod svih virusa, antivirusni odgovor nakon infekcije RV-om uzrokuje odgovor IFN I (IFN- α i β), no u osoba koje boluju od astme tijekom infekcije RV-om nalazi se njihova smanjena razina⁹² te smanjena razina IFN II (IFN- γ)³⁴. RV uzrokuje i robustan Th1 odgovor koji može promovirati pogoršanje bolesti u pacijenata s atopijskom astmom.¹²⁰

Virusi i studije o astmi

Respiracijske infekcije u dojenačkoj dobi povezane su s razvojem alergijske senzibilizacije⁵⁴, recidivirajućih piskanja⁵⁵ i astme.⁵⁶

Studije na djeci s visokim rizikom za atopiju pokazale su da su virusne infekcije u prvim godinama života ključan rizični čimbenik za razvoj piskanja i astme.^{72,121} U studiji CHIL (engl. *Canadian Healthy Infant Longitudinal Development*) dokazano je da je teška respiracijska infekcija (s piskanjem i bez njega) u dobi do 18 mjeseci života rizičan čimbenik za razvoj alergijske polisenzibilizacije i AD-a u predškolskoj dobi te alergijske senzibilizacije na hranu.¹²² U studiji u kojoj su praćena djeca koja su imala su respiracijske infekcije u prvoj godini života (studija Oslo), a nisu imala visok rizik za razvoj atopije, nađena je povišena prevalencija alergijske senzibilizacije, alergijskog rinitisa i astme do desete godine života.¹²³

Astma i RSV

RSV dovodi do ponavljajućih i perzistentnih epizoda piskanja^{21,124}, povećane incidencije¹²⁵ i perzistencije astme.¹²⁶ Da je rana postnatalna infekcija RSV-om neovisan rizični čimbenik za astmu, podržano je rezultatima prospektivnih kohortnih studija.⁶¹ Veza između bronhiolitisa i astme prvi put je opisana 1959. godine, a tijekom sedam godina praćeno je 100 djece od kojih je u 32% postavljena dijagnoza astme.¹²⁷ Istraživanjem iz 1963. gdje je opisano retrogradno praćenje 104 djece s akutnim bronhiolitisom pronađena je incidencija

astme od 25%.¹²⁸ U studiji iz 1971. naveden je prvi specifičan opis veze između akutne infekcije RSV-om i trajnog piskanja. Praćeno je 62 djece nakon akutne infekcije donjih dišnih putova RSV-om, od kojih je 52% imalo ponavljajuća piskanja.¹²⁹ Prema rezultatima dugoročnih istraživanja 75% djece nastavilo je piskati, 60% s opstrukcijom dišnih putova, dok je samo njih 16% imalo pozitivan odgovor na salbutamol dvije godine nakon akutne infekcije.¹²⁹ U studiji ALSPAC (engl. *Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) pronađena je povezanost između RSV-bronhiolitisa u dojenačkoj dobi i astme u djece u dobi od sedam godina.⁶¹ Prema prospektivnom istraživanju (*Tucson Respiratory Study*) infekcija donjih dišnih putova RSV-om povisuje rizik za piskanje do šeste godine, taj rizik perzistira do jedanaeste godine, ali više nije bio prisutan s trinaest godina.²¹ Da RSV povisuje rizik za piskanje kratkoročno, dok su dugoročni učinci upitni, indicira istraživanje na blizancima.¹³⁰ Djeca s infekcijom RSV-om u dojenačkoj dobi imaju veću prevalenciju astme i alergijskog rinitisa u dobi od šest godina.¹³¹ Ima studija u kojima nije potvrđena povezanost infekcije donjih dišnih putova RSV-om i razvoja atopije.^{130,132,133}

U studijama *Childhood origins of asthma*⁶⁹ i *Childhood asthma*¹²¹ RSV i RV opisani su kao rizični čimbenici za dijagnozu astme, posebno u prisutnosti alergijske senzibilizacije. U respiracijskoj studiji Tucson nije nađena poveznica između blagog oblika infekcije RSV-om i alergijske senzibilizacije²¹, a Sigurs i suradnici našli su povezanost između teškog oblika infekcije RSV-om koja je zahtijevala hospitalizaciju te alergijske senzibilizacije i astme u djece u dobi od sedam i pol, trinaest i osamnaest godina.^{54,55,134} U studiji RBEL (engl. *RSV bronchiolitis in early life*) praćena su djeca nakon teškog RSV-bronhiolitisa do šeste godine života te je opisano da razvoj astme i atopijskog dermatitisa nije bio povezan s pokazateljima Th2 fenotipa u perifernoj krvi (IgE, eozinofili), kao niti sa senzibilizacijom na testirane alergene u kožnom ubodnom testu.⁶⁵ Da su djeca koja su imala povišen RSV-specifičan IgG u dobi od dvanaest mjeseci imala dokazanu alergijsku senzibilizaciju u prvoj godini života, ali ne i kasnije, opisali su Forster i suradnici.⁹⁸ RSV-bronhitis tijekom prve godine života bio je povezan s ranim razvojem atopijskog dermatitisa prema istraživanju Singha i suradnika.¹³⁵ Isto tako, djeca koja su u prvih osamnaest mjeseci života preboljela srednje tešku do tešku respiracijsku infekciju imaju veći izgled za razvoj alergijske polisenzibilizacije u predškolskoj dobi (studija CHIL).¹²² Nakon inokulacije RSV-a zabilježen je porast pozitivnog odgovora u kožnom testu u odraslih.¹³⁶ Studije pokazuju da je profilaksa infekcije RSV-om palivizumabom smanjila incidenciju ponavljajućih piskanja u djece koja nisu imala atopiju.¹³⁷

Astma i RV

U studiji tijekom koje su praćena djeca starija od šest mjeseci nakon preboljenog bronhiolitisa, bronhiolitis koji nije bio uzrokovan RSV-om opisan je kao rizični čimbenik za razvoj astme u predškolskoj dobi.¹³⁸ Rubner i suradnici opisali su da je piskanje uzrokovano RV-om povezano s povišenim rizikom za razvoj astme u dobi od šest, devet, jedanaest i trinaest godina.¹³⁹ Nekoliko studija indicira da su djeca s atopijskom konstitucijom i infekcijom RV-om predisponirana za razvoj postvirusnog piskanja.^{140,141,142} Alergijska senzibilizacija značajno je povisivala rizik za razvoj astme nakon infekcije RV-om.¹²¹ U studiji COAST praćena su djeca s visokim rizikom za atopiju koja su u prve tri godine života imala infekciju RV-om, a nađena je povišena incidencija atopijskih bolesti i astme u djece do šeste godine života.⁶⁹ U studijama koje su pratile razvoj ponavljajućih piskanja nakon bronhiolitisa nađeno je da je RV bio povezan s piskanjima¹⁴⁰, dok to drugim istraživanjem nije potvrđeno, ali je nađeno da je koinfekcija RSV-om i RV-om povezana s rizikom za razvoj alergijske senzibilizacije.¹⁴³ Također ima i studija koje ne podržavaju tvrdnju da bi infekcija RV-om mogla predisponirati razvoj ponavljajućih piskanja.¹⁴⁴

Opisano je da bi RSV mogao imati uzročnu ulogu u razvoju neatopijske astme, dok je alergijska senzibilizacija prethodila infekciji RV-om.⁸¹ Djeca u kojih je piskanje bilo uzrokovano RV-om bila su starija od onih s piskanjem uzrokovanim RSV-om, te su imala pozitivnu obiteljsku i osobnu anamnezu za atopiju.¹⁴⁵ Djeca koja su imala atopijsku bolest nakon infekcije RV-om imala su atopiju i prije same infekcije¹³⁴, a navodi se i da bi infekcija RV-om mogla biti čimbenik u razvoju atopijske astme⁷¹. Terapija prednizolonom za vrijeme prve epizode piskanja uzrokovnog RV-om značajno je smanjila kasniju pojavu astme.^{146,147} RSV je povezan s incidencijom postvirusne atopijske bolesti u djece koja ranije nisu imala atopiju.¹³⁴ Profilaksa palivizumabom smanjila je pojavu ponavljajućeg piskanja, ali nije imala utjecaj na incidenciju astme u dobi od šest godina. Učinak profilakse palivizumabom bio je slabije izražen u dojenčadi s atopijskom konstitucijom.^{148,149} Stoga je zaključeno da je RSV rizičan čimbenik za razvoj neatopijske astme.⁷¹ Anti-IgE terapija omalizumabom za koji je opisano da pojačava antivirusnu aktivnost mogla bi smanjiti incidenciju egzacerbacija astme uzrokovane virusima.¹⁵⁰ RV-specifičan IgE pronađen je u serumu u ljudi.¹⁵¹ Razumijevanje složenih patomehanizama povezanosti virusnih infekcija i razvoja piskanja, atopije te egzacerbacije astme važno je za razvoj strategija prevencije astme i ciljane terapije astme (slika 1).

U našem opažajnom, kohortnom i prospektivnom istraživanju u djece koja su do druge godine imala

pozitivna RSV-specifična IgG protutijela, pratili smo razvoj RSV-specifičnih IgE, IgG3 i IgG4 protutijela, alergijske senzibilizacije i atopijskih bolesti do desete godine života.^{152,153} Dijagnoza prvog piskanja značajno je ranije postavljena u djece koja su kasnije imala ponavljajuća piskanja. Pojava bronhiolitisa uzrokovnog RSV-om i piskanja u dojenčadi bila je pozitivno povezana s većom razinom RSV-specifičnih IgG protutijela. Veća razina RSV-specifičnih IgG4 protutijela u djece s navršenom prvom godinom života bila je pozitivno povezana s većom koncentracijom specifičnog IgE-a na mlijeko, jaje i DP u djece u dobi od jedne godine, s pojavnošću alergije na hranu u djece do navršene druge godine, te atopijskog dermatitisa u djece do desete godine života. Pozitivna RSV-specifična IgE protutijela u djece u dobi od godinu dana povećavala su šanse za pojavu ponavljajućih piskanja i alergijskog rinitisa u djece do desete godine života.

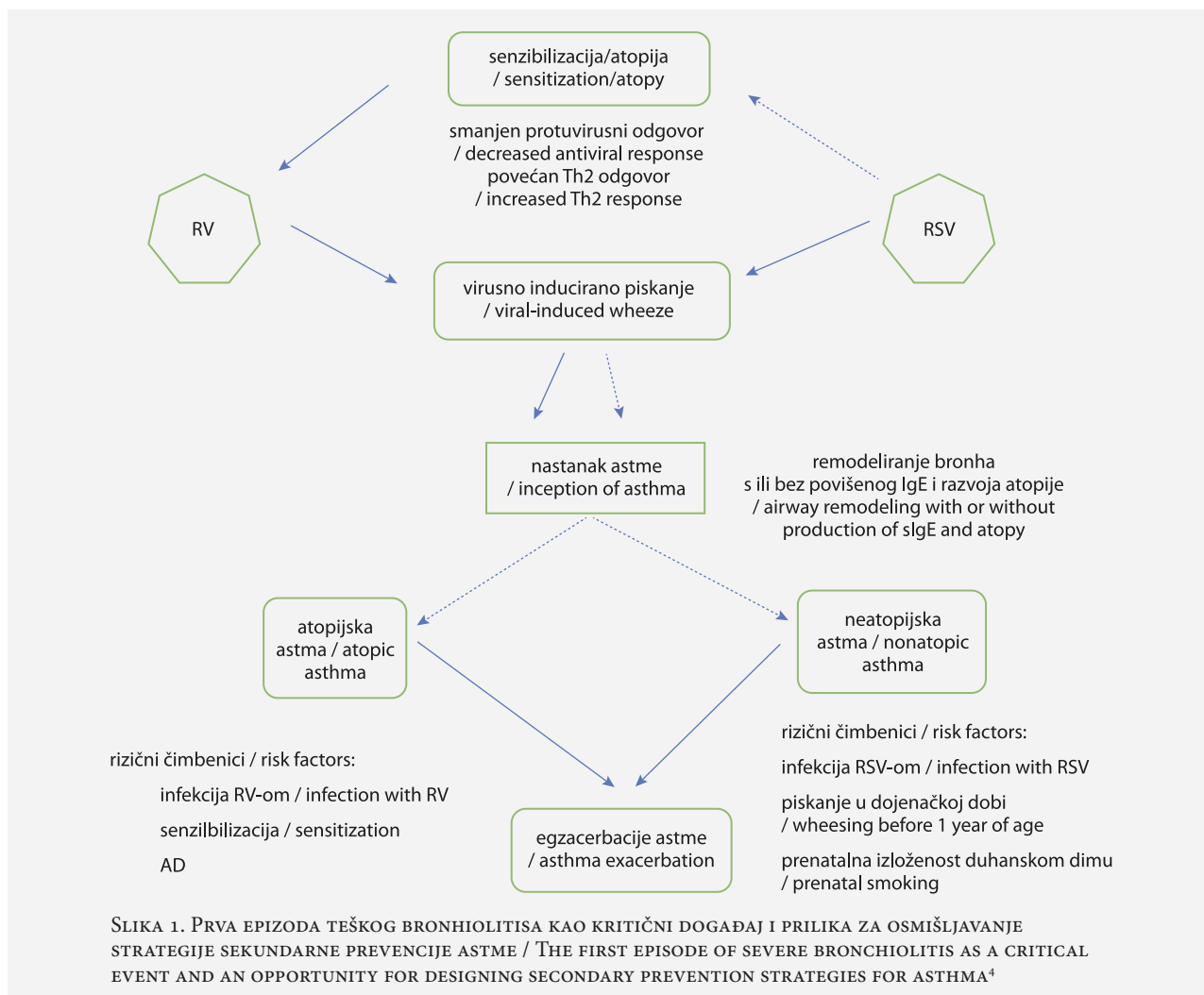
Naši su rezultati pokazali da su djeca koja su imala veću razinu pozitivnih RSV-specifičnih IgG4 protutijela u dobi od godinu dana imala 2,73 puta veću vjerojatnost za nalaz povišenog ukupnog IgE-a i/ili pozitivnog specifičnog IgE-a na nutritivne i inhalacijske alergene do druge godine života. Opisana vjerojatnost više nije bila prisutna u dobi od deset godina, što je u skladu s rezultatima nekih istraživanja.¹⁷⁰ Ti rezultati mogli bi značiti da je infekcija RSV-om u dojenačkoj dobi povezana s razvojem alergijske senzibilizacije u ranoj životnoj dobi, no ta predikcija više nije bila prisutna u djece u dobi od deset godina. Navedeni nedostatak povezanosti bilo bi vrijedno provjeriti na većem broju ispitanika.

Ostaje nejasno pridonose li respiracijske infekcije razvoju atopije uzrokujući oštećenje respiracijskih epitelnih stanica ili stvarajući povoljan okoliš koji bi s posljedičnom izloženošću alergenima u određenom vremenskom okviru uzrokovao alergijsku upalu i astmu.⁸¹ Moguće je da su one ipak samo marker predispozicije za atopiju u djece s određenom genetskom predispozicijom. Te tvrdnje vjerojatno nisu međusobno isključive, a također je bitna i specifičnost određenog virusa kao etiološkog čimbenika.⁸¹

Virusne infekcije i egzacerbacije astme

Virusne respiracijske infekcije ujedno su i najčešći uzrok egzacerbacija astme u djece i odraslih.⁵⁴ Uzrok su oko 80% egzacerbacija u djece⁶⁹ i više od 50% u odraslih.¹⁵⁵ Najčešći uzročnik egzacerbacija su RV-A i C¹² koji se nalaze se u više od 60% egzacerbacija astme u djece.¹⁵⁶ Egzacerbacije astme uzrokuju još i RSV, parainfluenza virus te influenza A¹⁵⁷, enterovirus, adenovirus i koronavirus.¹²⁰ Incidencija egzacerbacija je viša u jesen i ranu zimu¹⁵⁸.

Nekroza stanica donjega respiracijskog trakta glavni je prediktor za težinu egzacerbacija astme.³² Infekcija



RV-om izaziva apoptozu epitelnih stanica bronha.¹⁵⁹ Rana apoptoza značajno je smanjena u stanicama astmatičara zaraženih RV-om³², što dovodi do povećane replikacije virusa koja je do osam puta viša nego u osoba koje nemaju astmu.¹⁶⁰ Rana apoptoza regulirana je IFN tipa I, a odgovor IFN- β izrazito je manjkav u epitelnim stanicama bronha tijekom infekcije RV-C-om.¹⁶⁰ Tretiranje stanica astmatičara IFN- β obnovilo je apoptozu u stanicama zaraženim RV-om.^{32,160} Ove studije sugeriraju da abnormalnosti u staničnom odgovoru na virusnu infekciju koje rezultiraju oslabljenom apoptozom i povećanom replikacijom virusa mogu biti odgovorne za ozbiljne i dugotrajne simptome tijekom virusnih infekcija koje su tipične za astmatičare.

I izloženost alergenu, kao i povišene razine IgE-a predisponiraju osobe s astmom za ozbiljnije respiracijske simptome kao odgovor na infekciju RV-om.³² Nađena je povezanost između Th2 biomarkera (eozinofila i FeNO) i rizika za egzacerbacije astme.¹⁶¹ Povezanost između RV infekcije i egzacerbacije astme u hos-

pitalizirane djece bila je jača u djece koja su imala atopiju.¹⁶²

Opisana su dva čimbenika bitna za odnos između RV-a i egzacerbacija astme, a to su pretjeran Th2 odgovor u osoba s astmom nakon infekcije RV-om te smanjen antivirusni IFN odgovor na infekciju RV-om.¹⁸ Osobe s astmom imaju promijenjen imunološki odgovor na RV¹⁶³ koje se očituje kao smanjen odgovor IFN I (IFN- α i β) i IF III (IFN- λ).¹⁶⁰ Egzacerbacije astme prediktivne su za razvoj novih egzacerbacija u budućnosti¹⁵⁵, te je stoga bitno naći strategije za kontrolu virusnih infekcija. U studijama je nađeno smanjenje incidencije egzacerbacija tijekom terapije omalizumabom¹⁵⁰, mepolizumabom¹⁶⁴, benralizumavom¹⁶⁵, kortikosteroidima¹⁶⁶, te montelukastom.¹⁵⁸ Azitromicin je pojačao antivirusni IFN I i III odgovor.¹⁶⁷

COVID-19 i astma

Coronaviridae su obitelj RNA virusa patogenih za čovjeka i životinje.¹⁶⁸ Sezonski koronavirusi nisu česti okidači egzacerbacija astme, uzrok su svega do 16%

egzacerbacija astme u odraslih.¹⁵⁵ Nova bolest uzrokovana koronavirusima (COVID-19) udružena je sa značajnim morbiditetom i komplikacijama uzrokovanim virusom SARS-CoV-2.¹⁶⁹

Iako je na početku pandemije smatrano da je astma rizičan faktor za tešku kliničku sliku COVID-19 te je Svjetska zdravstvena organizacija u veljači 2020. proglasila osobe s astmom rizičnom skupinom za teški oblik infekcije¹⁶⁸, nekoliko je studija potvrdilo da to nije slučaj.^{170,171} Kod djece s astmom zaražene virusom SARS-CoV-2 nije nađeno razlike u kontroli astme između zaraženih i zdravih osoba.¹⁷² Tijekom pandemije zabilježen je bolji stupanj kontrole astme u djece, bilo je i manje egzacerbacija astme i posjeta hitnoj službi.¹⁷³ Slabija kontrola astme povezana je s lošim ishodom bolesti COVID-19.¹⁶⁸ Mjere zaštite koje su provedene tijekom pandemije imale su značajan utjecaj na kontrolu astme u djece zbog smanjene transmisije virusa i izloženosti okidačima astme (vanjski alergeni, fizička aktivnost te zagađenost zraka) te utjecaja na bolje pridržavanje preporukama o liječenju.¹⁷³ Opisano je da inhalacijski kortikosteroidi mogu biti zaštitni za teški oblik bolesti COVID-19.¹⁶⁸ Moguće je da infekcije RV-om imaju sinergističku interakciju s virusom SARS-CoV-2 te predisponiraju domaćina na pretjeranu reakciju na SARS-CoV-2.¹²⁰ Također, osobe koje boluju od astme češće imaju post-COVID sindrom.¹⁶⁸

Oboljelima od astme preporučuje se izbjegavanje izlaganja virusu SARS-CoV-2 i uzimanje svih preporučenih lijekova potrebnih za održavanje kontrole astme, uključujući inhalacijske glukokortikoide, dugodjelujuće bronhodilatatore, antagoniste leukotrijen-skih receptora, oralne glukokortikoide i biološke lijekove odobrene za astmu. Održavanje dobre kontrole astme pomaže smanjiti rizik od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19. Osobe s astmom koje ispunjavaju uvjete trebale bi primiti cjepivo protiv COVID-19.¹⁷⁴

Zaključak

Nedvojbeno je da su respiracijski virusi, a posebno RSV i RV, povezani s razvojem i pogoršanjem astme. Prepoznavanje virusnih markera može biti dobra strategija u prevenciji progresije i pogoršanja astme. Primjena kortikosteroida može promijeniti prirodni tijek astme. Liječenje virusom izazvanog piskanja ili pogoršanja astme visokim dozama kortikosteroida inhibiranjem otpuštanja citokina u dišnim putovima, dokazano je učinkovita strategija. Prevencija i liječenje ponavljajućeg piskanja kao i liječenje prve epizode piskanja primjenom beta2-agonista i kortikosteroida učinkovitije je u atopične djece.

LITERATURA

- Jartti T, Gern JE. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(4):895–906.
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):311–7.
- Mansbach JM, Piedra PA, Teach SJ, Sullivan AF, Forgey T, Clark S i sur; MARC-30 Investigators. Prospective multicenter study of viral etiology and hospital length of stay in children with severe bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(8):700–6.
- Jartti T, Smits HH, Bonnelykke K, Bircan O, Elenius V, Konradsen JR i sur. EAACI Task Force on Clinical Practice Recommendations on Preschool Wheeze. Bronchiolitis needs a revisit: Distinguishing between virus entities and their treatments. *Allergy.* 2019;74(1):40–52.
- Hall CB, Geiman JM, Douglas RG Jr, Meagher MP. Control of nosocomial respiratory syncytial viral infections. *Pediatrics.* 1978;62(5):728–32.
- 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.
- Obando-Pacheco P, Justicia-Grande AJ, Rivero-Calle I, Rodríguez-Tenreiro C, Sly P, Ramilo O i sur. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Infect Dis.* 2018;111;217(9):1356–64.
- Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT i sur. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. *Clin Infect Dis.* 2022;72(12):2199–202.
- Foley DA, Yeoh DK, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sikazwe CT i sur. The Interseasonal Resurgence of Respiratory Syncytial Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019-Related Public Health Measures. *Clin Infect Dis.* 2022;73(9):e2829–30.
- Hall CB, Douglas RG Jr, Schnabel KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun.* 1981;33(3):779–83.
- Gralton J, Tovey ER, McLaws ML, Rawlinson WD. Respiratory virus RNA is detectable in airborne and droplet particles. *J Med Virol.* 2013;85(12):2151–9.
- Jain H, Schweitzer JW, Justice NA. Respiratory Syncytial Virus Infection. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/> [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
- Hall CB, Walsh EE, Long CE, Schnabel KC. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1991;163(4):693–8.
- Winther B, Gwaltney JM Jr, Mygind N, Hendley JO. Viral-induced rhinitis. *Am J Rhinol.* 1998;12(1):17–20.
- Hendley JO. The host response, not the virus, causes the symptoms of the common cold. *Clin Infect Dis.* 1998;26(4):847–8.
- Lee WM, Lemanske RF Jr, Evans MD, Vang F, Pappas T, Gangnon R i sur. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):886–91.
- Choi T, Devries M, Bacharier LB, Busse W, Camargo CA Jr, Cohen R i sur. Enhanced Neutralizing Antibody Responses to Rhinovirus C and Age-Dependent Patterns of Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):822–30.
- Jackson DJ, Gern JE. Rhinovirus Infections and Their Roles in Asthma: Etiology and Exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(3):673–81.

19. Liesman RM, Buchholz UJ, Luongo CL, Yang L, Proia AD, DeVincenzo JP *i sur.* RSV-encoded NS2 promotes epithelial cell shedding and distal airway obstruction. *J Clin Invest.* 2014;124(5):2219–33.
20. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519–30.
21. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM *i sur.* Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999; 354(9178):541–5.
22. Parikh V, Scala J, Patel R, Corbi C, Lo D, Bochkov YA *i sur.* Rhinovirus C15 Induces Airway Hyperresponsiveness via Calcium Mobilization in Airway Smooth Muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2020;62:310–8.
23. Leigh R, Oyelusi W, Wiehler S, Koetzler R, Zaheer RS, Newton R *i sur.* Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(5):1238–45.e4.
24. Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO. Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis.* 1990;161(1):120–3.
25. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ *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.
26. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA *i sur.* New Vaccine Surveillance Network. Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus, and parainfluenza viruses among young children. *Pediatrics.* 2004;113(6):1758–64.
27. Hall CB. Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med.* 2001;344(25):1917–28.
28. Schroeder AR, Mansbach JM, Stevenson M, Macias CG, Fisher ES, Barcega B *i sur.* Apnea in children hospitalized with bronchiolitis. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1194–201.
29. Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, Denny FW. Respiratory-scytial-virus infections, reinfections and immunity. A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med.* 1979;300(10):530–4.
30. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Pierangeli A, Leonardi S, Scagnolari C *i sur.* Acute bronchiolitis: Influence of viral coinfection in infants hospitalized over 12 consecutive epidemic seasons. *J Med Virol.* 2018;90(4):631–8.
31. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A *i sur.* Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev.* 2020;33:35–44.
32. Heymann PW, Platts-Mills TA, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(11 Suppl):S217–22, discussion S220–1.
33. Atmar RL. Uncommon(ly considered) manifestations of infection with rhinovirus, agent of the common cold. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul;41(2):266–7.
34. Biagi C, Rocca A, Poletti G, Fabi M, Lanari M. Rhinovirus Infection in Children with Acute Bronchiolitis and Its Impact on Recurrent Wheezing and Asthma Development. *Microorganisms.* 2020;8(10):1620.
35. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH *i sur.* A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis.* 2018;67(6): e1–e94.
36. Allen KE, Chommanard C, Haynes AK, Erdman DD, Gerber SI, Kim L. Respiratory syncytial virus testing capabilities and practices among National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System laboratories, United States, 2016. *J Clin Virol.* 2018;107:48–51.
37. Vince A. Respiratorni sincicijski virus. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S, ur. *Infektologija.* 1. izd. Zagreb: Profil; 2006, str. 471–6.
38. Bui RH, Molinaro GA, Kettering JD, Heiner DC, Imagawa DT, St Geme JW Jr. Virus-specific IgE and IgG4 antibodies in serum of children infected with respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* 1987;110(1):87–90.
39. Rabatic S, Gagro A, Lokar-Kolbas R, Krsulović-Hresić V, Vrtar Z, Popow-Kraupp T *i sur.* Increase in CD23+ B cells in infants with bronchiolitis is accompanied by appearance of IgE and IgG4 antibodies specific for respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1997;175(1):32–7.
40. Hornsleth A, Bech-Thomsen N, Friis B. Detection of RS-virus IgG-subclass-specific antibodies: variation according to age in infants and small children and diagnostic value in RS-virus-infected small infants. *J Med Virol.* 1985;16(4):329–35.
41. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C *i sur.* Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol.* 2020;92(4):408–17.
42. Jorquera PA, Tripp RA. Respiratory syncytial virus: prospects for new and emerging therapeutics. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(8):609–15.
43. Barr TE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Treatment in infants and children. UpToDate. 2024 Jan. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/respiratory-scytial-virus-infection-treatment-in-infants-and-children?search=rsv&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3 [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
44. Beaird OE, Freifeld A, Ison MG, Lawrence SJ, Theodoropoulos N, Clark NM *i sur.* Current practices for treatment of respiratory syncytial virus and other non-influenza respiratory viruses in high-risk patient populations: a survey of institutions in the Midwestern Respiratory Virus Collaborative. *Transpl Infect Dis.* 2016;18(2):210–5.
45. Barr FE, Graham BS. Respiratory syncytial virus infection: Prevention in infants and children. UpToDate. 2024 Jan. Dostupno na: https://sso.uptodate.com/contents/respiratory-scytial-virus-infection-prevention-in-infants-and-children?search=rsc&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4 [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
46. Predstavništvo Europske komisije u Hrvatskoj. Odobreno prvo cjepivo za zaštitu starijih osoba od infekcije respiratornim sincicijskim virusom (RSV). Jun 2023. Dostupno na: https://croatia.representation.ec.europa.eu/news/odobreno-prvo-cjepivo-za-zastitu-starijih-osoba-od-infekcije-respiratornim-sincicijskim-virusom-rsv-2023-06-06_hr [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
47. Crank MC, Ruckwardt TJ, Chen M, Morabito KM, Phung E, Costner PJ *i sur.* VRC 317 Study Team. A proof of concept for

- structure-based vaccine design targeting RSV in humans. *Science*. 2019;365(6452):505–9.
48. Ison MG, Nam H. Respiratory syncytial virus infection in adults. UpToDate. 2024 Jan. Dostupno na: https://sso.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-in-adults?search=rsv%20adults&source=search_result&selectTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [Pristupljeno 15. siječnja 2024.].
 49. Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Kharit SM, Kozhevnikova TN, Taranushenko TE, Tuzankina IA *i sur*. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(3):413–9.
 50. de Boer GM, Żółkiewicz J, Strzelec KP, Ruszczynski M, Hendriks RW, Braunstahl GJ *i sur*. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158):190175.
 51. Moulson AJ, Av-Gay Y. BCG immunomodulation: From the 'hygiene hypothesis' to COVID-19. *Immunobiology*. 2021;226(1):152052.
 52. Do LAH, Toh ZQ, Licciardi PV, Mulholland EK. Can early measles vaccination control both measles and respiratory syncytial virus infections? *Lancet Glob Health*. 2022;10(2):e288–92.
 53. Lemanske RF Jr. The childhood origins of asthma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13(15):38–43.
 54. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. 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(5):1501–7.
 55. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R *i sur*. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010;65(12):1045–52.
 56. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(4):668–74.
 57. Holtzman MJ, Byers DE, Benoit LA, Battaile JT, You Y, Agapov E *i sur*. Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease. *Adv Immunol*. 2009;102:245–76.
 58. Binns E, Tuckerman J, Licciardi PV, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(10):1741–6.
 59. Tang HHH, Lang A, Teo SM, Judd LM, Gangnon R, Evans MD *i sur*. Developmental patterns in the nasopharyngeal microbiome during infancy are associated with asthma risk. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(5):1683–91.
 60. Stein RT. Long-term airway morbidity following viral LRTI in early infancy: recurrent wheezing or asthma? *Paediatr Respir Rev*. 2009;10(1):29–31.
 61. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shamhari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16(5):386–92.
 62. Culley FJ, Pollott J, Openshaw PJ. Age at first viral infection determines the pattern of T cell-mediated disease during reinfection in adulthood. *J Exp Med*. 2002;196(10):1381–6.
 63. Kristjansson S, Bjarnarson SP, Wennergren G, Palsdottir AH, Arnadottir T, Haraldsson A *i sur*. Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses during the first 3 months of age promote a local TH2-like response. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):805–11.
 64. Murphy BR, Graham BS, Prince GA, Walsh EE, Chanock RM, Karzon DT *i sur*. Serum and nasal-wash immunoglobulin G and A antibody response of infants and children to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins following primary infection. *J Clin Microbiol*. 1986;23(6):1009–14.
 65. Castro M, Schweiger T, Yin-DeClue H, Ramkumar TP, Christie C, Zheng J *i sur*. Cytokine response after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;122(4):726–33.e3.
 66. Homaira N, Briggs N, Oei JL, Hilder L, Bajuk B, Jaffe A *i sur*. Association of Age at First Severe Respiratory Syncytial Virus Disease With Subsequent Risk of Severe Asthma: A Population-Based Cohort Study. *J Infect Dis*. 2019;220(4):550–6.
 67. Everard ML, Milner AD. The respiratory syncytial virus and its role in acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 1992;151(9):638–51.
 68. Törmänen S, Lauhkonen E, Riikonen R, Koponen P, Huhtala H, Helminen M *i sur*. Risk factors for asthma after infant bronchiolitis. *Allergy*. 2018;73(4):916–22.
 69. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE *i sur*. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):667–72.
 70. Zhou Y, Tong L, Li M, Wang Y, Li L, Yang D *i sur*. Recurrent Wheezing and Asthma After Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Front Pediatr*. 2021;9:649003.
 71. Lukkarinen M, Koistinen A, Turunen R, Lehtinen P, Vuorinen T, Jartti T. Rhinovirus-induced first wheezing episode predicts atopic but not nonatopic asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(4):988–95.
 72. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, Kebadze T, Johnston SL, Sly PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(8):680–6.
 73. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Keil U, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J*. 1999;14(1):4–11.
 74. Régnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(8):820–6.
 75. Choi EH, Lee HJ, Chanock SJ. Human genetics and respiratory syncytial virus disease: current findings and future approaches. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:121–37.
 76. Bønnelykke K, Coleman AT, Evans MD, Thorsen J, Waage J, Vissing NH *i sur*. Cadherin-related Family Member 3 Genetics and Rhinovirus C Respiratory Illnesses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(5):589–594.
 77. Calışkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, Bønnelykke K, Stein MM, Du G *i sur*. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma. *N Engl J Med*. 2013;368(15):1398–407.
 78. Bochkov YA, Watters K, Ashraf S, Griggs TF, Devries MK, Jackson DJ *i sur*. Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):5485–90.
 79. Wu P, Hartert TV. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011;9(9):731–45.

80. Holtzman MJ, Kim EY, Lo MS, Tyner JW, Shornick LP, Sumino KC *i sur.* Defining and adjusting divergent host responses to viral infection. *Immunol Res.* 2005;32(1–3):123–41.
81. Beigelman A, Bacharier LB. Early-life respiratory infections and asthma development: role in disease pathogenesis and potential targets for disease prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(2):172–8.
82. Ahanchian H, Jones CM, Chen YS, Sly PD. Respiratory viral infections in children with asthma: do they matter and can we prevent them? *BMC Pediatr.* 2012;12:147.
83. Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A, Eckers N, Zepp F, Nitsche O *i sur.* Early life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):979–88.
84. Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, Söderlund-Venermo M, Allander T, Waris M *i sur.* Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(7):1008–14.
85. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:145–73.
86. Esteban I, Stein RT, Polack FP. A Durable Relationship: Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis and Asthma past Their Golden Anniversary. *Vaccines (Basel).* 2020;8(2):201.
87. Mukherjee S, Lindell DM, Berlin AA, Morris SB, Shanley TP, Hershenson MB *i sur.* IL-17-induced pulmonary pathogenesis during respiratory viral infection and exacerbation of allergic disease. *Am J Pathol.* 2011;179(1):248–58.
88. Queiróz DA, Durigon EL, Botosso VF, Ejzemberg B, Vieira SE, Mineo JR *i sur.* Immune response to respiratory syncytial virus in young Brazilian children. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(10):1183–93.
89. Feng Z, Xu L, Xie Z. Receptors for Respiratory Syncytial Virus Infection and Host Factors Regulating the Life Cycle of Respiratory Syncytial Virus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:858629.
90. Holtzman MJ. Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2741–8.
91. Aberle JH, Aberle SW, Dworzak MN, Mandl CW, Rebhandl W, Vollnhofer G *i sur.* Reduced interferon-gamma expression in peripheral blood mononuclear cells of infants with severe respiratory syncytial virus disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1263–8.
92. Sykes A, Edwards MR, Macintyre J, del Rosario A, Bakhsholiani E, Trujillo-Torralbo MB *i sur.* Rhinovirus 16-induced IFN- α and IFN- β are deficient in bronchoalveolar lavage cells in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1506–14.e6.
93. Everard ML, Swarbrick A, Wright M, McIntyre J, Dunkley C, James PD *i sur.* Analysis of cells obtained by bronchial lavage of infants with respiratory syncytial virus infection. *Arch Dis Child.* 1994;71(5):428–32.
94. Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(2):151–7.
95. Jackson KJ, Wang Y, Collins AM. Human immunoglobulin classes and subclasses show variability in VDJ gene mutation levels. *Immunol Cell Biol.* 2014;92(8):729–33.
96. Ochola R, Sande C, Fegan G, Scott PD, Medley GF, Cane PA *i sur.* The level and duration of RSV-specific maternal IgG in infants in Kilifi Kenya. *PLoS One.* 2009;4(12):e8088.
97. Jounai N, Yoshioka M, Tozuka M, Inoue K, Oka T, Miyaji K *i sur.* Age-specific profiles of antibody responses against respiratory syncytial virus infection. *EBioMedicine.* 2017;16:124–35.
98. Forster J, Tacke U, Krebs H, Streckert HJ, Werchau H, Bergmann RL *i sur.* Respiratory syncytial virus infection: its role in aeroallergen sensitization during the first two years of life. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996;7(2):55–60.
99. Wagner DK, Nelson DL, Walsh EE, Reimer CB, Henderson FW, Murphy BR. Differential immunoglobulin G subclass antibody titers to respiratory syncytial virus F and G glycoproteins in adults. *J Clin Microbiol.* 1987;25(4):748–50.
100. Hamilton RG. Human IgG subclass measurements in the clinical laboratory. *Clin Chem.* 1987;33(10):1707–25.
101. Schepens B, Saelens X. IgG3 snitcher of RSV infections in the very young. *EBioMedicine.* 2017;16:10–1.
102. Murphy BR, Alling DW, Snyder MH, Walsh EE, Prince GA, Chanock RM *i sur.* Effect of age and preexisting antibody on serum antibody response of infants and children to the F and G glycoproteins during respiratory syncytial virus infection. *J Clin Microbiol.* 1986;24(5):894–8.
103. Grayson MH, Cheung D, Rohlfing MM, Kitchens R, Spiegel DE, Tucker J *i sur.* Induction of high-affinity IgE receptor on lung dendritic cells during viral infection leads to mucosal cell metaplasia. *J Exp Med.* 2007;204(11):2759–69.
104. Strannegard O, Cello J, Bjarnason R, Sigurbergson F, Sigurs N. Association between pronounced IgA response in RSV bronchiolitis and development of allergic sensitization. *Pediatric Allergy Immunol.* 1997;8(1):1–6.
105. Welliver RC, Kaul A, Ogra PL. Cell-mediated immune response to respiratory syncytial virus infection: relationship to the development of reactive airway disease. *J Pediatr.* 1979;94(3):370–5.
106. Welliver RC, Sun M, Rinaldo D, Ogra PL. Predictive value of respiratory syncytial virus-specific IgE responses for recurrent wheezing following bronchiolitis. *J Pediatr.* 1986;109(5):776–80.
107. Welliver RC, Duffy L. The relationship of RSV-specific immunoglobulin E antibody responses in infancy, recurrent wheezing, and pulmonary function at age 7–8 years. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(1):19–27.
108. De Alarcon A, Walsh EE, Carper HT, La Russa JB, Evans BA, Rakes GP *i sur.* Detection of IgA and IgG but not IgE antibody to respiratory syncytial virus in nasal washes and sera from infants with wheezing. *J Pediatr.* 2001;138(3):311–7.
109. Smith-Norowitz TA, Mandal M, Joks R, Norowitz LT, Weaver D, Durkin HG *i sur.* IgE anti-respiratory syncytial virus antibodies detected in serum of pediatric patients with asthma. *Hum Immunol.* 2015;76(7):519–24.
110. Lachowicz-Scroggins ME, Boushey HA, Finkbeiner WE, Widdicombe JH. Interleukin-13-induced mucous metaplasia increases susceptibility of human airway epithelium to rhinovirus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010;43(6):652–61.
111. Huang X, Tsilochristou O, Perna S, Hofmaier S, Cappella A, Bauer C-P *i sur.* Evolution of the IgE and IgG repertoire to a comprehensive array of allergen molecules in the first decade of life. *Allergy.* 2018;73(2):421–30.
112. Bozic CR, Lu B, Höpken UE, Gerard C, Gerard NP. Neurogenic amplification of immune complex inflammation. *Science.* 1996;273(5282):1722–5.

113. Alshrari AS, Hudu SA, Asdaq SMB, Ali AM, Kin CV, Omar AR *i sur.* Bioinformatics analysis of rhinovirus capsid proteins VP1-4 sequences for cross-serotype vaccine development. *J Infect Public Health.* 2021;14(11):1603–11.
114. Basnet S, Palmenberg AC, Gern JE. Rhinoviruses and Their Receptors. *Chest.* 2019;155(5):1018–25.
115. Zhu Z, Tang W, Gwaltney JM Jr, Wu Y, Elias JA. Rhinovirus stimulation of interleukin-8 in vivo and in vitro: role of NF-kappaB. *Am J Physiol.* 1997;273(4):L814–24.
116. Hendley JO. Clinical virology of rhinoviruses. *Adv Virus Res.* 1999;54:453–66.
117. Douglass JA, Dharni D, Gurr CE, Bulpitt M, Shute JK, Howarth PH *i sur.* Influence of interleukin-8 challenge in the nasal mucosa in atopic and nonatopic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(4):1108–13.
118. Proud D, Naclerio RM, Gwaltney JM, Hendley JO. Kinins are generated in nasal secretions during natural rhinovirus colds. *J Infect Dis.* 1990;161(1):120–3.
119. Yuan XH, Pang LL, Yang J, Jin Y. Comparison of immune response to human rhinovirus C and respiratory syncytial virus in highly differentiated human airway epithelial cells. *Virol J.* 2022;19(1):81.
120. Ortega H, Nickle D, Carter L. Rhinovirus and asthma: Challenges and opportunities. *Rev Med Virol.* 2021;31(4):e2193.
121. Kusel MM, de Klerk NH, Kebadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL *i sur.* Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1105–10.
122. Medeleanu M, Upton JEM, Reyna Vargas ME, Dai R, Mandhane PJ, Simons E *i sur.* Moderate-to-severe lower respiratory tract infection in early life is associated with increased risk of polysensitization and atopic dermatitis: Findings from the CHILD Study. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;1(2):73–9.
123. Nafstad P, Brunekreef B, Skrandal A, Nystad W. Early respiratory infections, asthma, and allergy: 10-year follow-up of the Oslo Birth Cohort. *Pediatrics.* 2005;116(2):e255–62.
124. Turi KN, Shankar J, Anderson LJ, Rajan D, Gaston K, Gebretsadik T *i sur.* Infant Viral Respiratory Infection Nasal Immune-Response Patterns and Their Association with Subsequent Childhood Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(8):1064–73.
125. Krishnamoorthy N, Khare A, Oriss TB, Raundhal M, Morse C, Yarlagadda M *i sur.* Early infection with respiratory syncytial virus impairs regulatory T cell function and increases susceptibility to allergic asthma. *Nat Med.* 2012;18(10):1525–30.
126. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, Yin-Declue H, Christie C, Zheng J *i sur.* Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(1):91–100.
127. Wittig HJ, Glaser J. The relationship between bronchiolitis and childhood asthma; a follow-up study of 100 cases of bronchiolitis. *J Allergy.* 1959;30(1):19–23.
128. Eisen AH, Bacal HL. The Relationship of Acute Bronchiolitis to Bronchial Asthma – A 4-to-14-year Follow-up. *Pediatrics.* 1963;31(5):859–61.
129. Rooney JC, Williams HE. The relationship between proved viral bronchiolitis and subsequent wheezing. *J Pediatr.* 1971;79(5):744–7.
130. Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO *i sur.* Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(12):1091–7.
131. Kitsantas P, Nirmalraj L. Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infancy on Asthma and Respiratory Allergy in 6-Year-Old Children. *South Med J.* 2018;111(11):698–702.
132. Sims DG, Downham MA, Gardner PS, Webb JK, Weightman D. Study of 8-year-old children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Br Med J.* 1978;1(6104):11–4.
133. Stokes GM, Milner AD, Hodges IG, Groggins RC. Lung function abnormalities after acute bronchiolitis. *J Pediatr.* 1981;98(6):871–4.
134. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F *i sur.* Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):137–41.
135. Singh AM, Evans MD, Gangnon R, Roberg KA, Tisler C, DaSilva D *i sur.* Expression Patterns of Atopic Eczema and Respiratory Illnesses in a High-Risk Birth Cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):491–3.
136. Skoner DP, Gentile DA, Angelini B, Doyle WJ. Allergy skin test responses during experimental infection with respiratory syncytial virus. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:834–9.
137. Simões EA, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick L, Groothuis JR; Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group. The effect of respiratory syncytial virus on subsequent recurrent wheezing in atopic and non-atopic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):256–62.
138. Koponen P, Helminen M, Paassilta M, Luukkaala T, Korppi M. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J.* 2012;39(1):76–80.
139. Rubner FJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE *i sur.* Early life rhinovirus wheezing, allergic sensitization, and asthma risk at adolescence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):501–7.
140. Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, Bonci E, Salvadei S, Scagnolari C *i sur.* Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up. *Eur Respir J.* 2012;39(2):396–402.
141. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM *i sur.* Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):281–5.
142. Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, Söderlund-Venermo M, Ruuskanen O *i sur.* The first wheezing episode: respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol.* 2014;25(8):796–803.
143. Amat F, Plantard C, Mulliez A, Petit I, Rochette E, Verdun M *i sur.* RSV-hRV co-infection is a risk factor for recurrent bronchial obstruction and early sensitization 3 years after bronchiolitis. *J Med Virol.* 2018;90(5):867–72.
144. Hunderi JOG, Rolfsjord LB, Carlsen KCL, Holst R, Bakkeheim E, Berents TL *i sur.* Virus, allergic sensitisation and cortisol in infant bronchiolitis and risk of early asthma. *ERJ Open Res.* 2020;6(1):00268–2019.
145. Jackson DJ, Lemanske RF Jr. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30(4):513–22.

146. Jartti T, Nieminen R, Vuorinen T, Lehtinen P, Vahlberg T, Gern J *i sur.* Short- and long-term efficacy of prednisolone for first acute rhinovirus-induced wheezing episode. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(3):691–8.e9.
147. Koistinen A, Lukkarinen M, Turunen R, Vuorinen T, Vahlberg T, Camargo CA Jr *i sur.* Prednisolone for the first rhinovirus-induced wheezing and 4-year asthma risk: A randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(6):557–63.
148. Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simões EAF; Scientific Committee for Elucidation of Infantile Asthma. Palivizumab Prophylaxis in Preterm Infants and Subsequent Recurrent Wheezing. Six-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(1):29–38. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 1;197(5):685. PMID: 28152315.
149. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA *i sur.* Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: a randomized controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(4):257–64.
150. Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, Mitchell HE, Gern JE, Liu AH *i sur.* Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med.* 2011;364(11):1005–15.
151. Tam JS, Jackson WT, Hunter D, Proud D, Grayson MH. Rhinovirus specific IgE can be detected in human sera. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(5):1241–3.
152. Tesari Crnković H, Bendelja K, Gjergja Juraški R, Turkalj M. Respiratory syncytial virus specific immunoglobulin G4 antibodies and atopic diseases in children. *Minerva Pediatr (Torino).* 2022. doi: 10.23736/S2724-5276.22.06712-X. Epub ahead of print. PMID: 35166484.
153. Tesari Crnković H, Bendelja K, Drkulec V, Gjergja Juraški R, Turkalj M. Respiratory Syncytial Virus-Specific Antibodies and Atopic Diseases in Children: A 10-Year Follow-Up. *Pathogens.* 2023;12(4):546. doi: 10.3390/pathogens12040546. PMID: 37111432; PMCID: PMC10142345.
154. Carroll KN, Hartert TV. The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(3):539–61, viii.
155. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ.* 1993;307(6910):982–6.
156. Khetsuriani N, Lu X, Teague WG, Kazerouni N, Anderson LJ, Erdman DD. Novel human rhinoviruses and exacerbation of asthma in children. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(11):1793–6.
157. Coleman AT, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Lemanske RF Jr, Gern JE. Comparison of risk factors for viral and non-viral asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):1127–9.e4.
158. Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K *i sur.* Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy. *Pediatrics.* 2007;120(3):e702–12.
159. Deszcz L, Gaudernak E, Kuechler E, Seipelt J. Apoptotic events induced by human rhinovirus infection. *J Gen Virol.* 2005;86(Pt 5):1379–1389.
160. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, Powell R, Puddicombe S, Laza-Stanca V *i sur.* Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med.* 2005;201(6):937–47.
161. Jackson DJ, Humbert M, Hirsch I, Newbold P, Garcia Gil E. Ability of Serum IgE Concentration to Predict Exacerbation Risk and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe Eosinophilic Asthma. *Adv Ther.* 2020;37(2):718–29.
162. Kwon JM, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean J Pediatr.* 2014;57(1):29–34.
163. Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, Openshaw P, Johnston SL. The microbiology of asthma. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(7):459–71.
164. Kavanagh JE, d'Ancona G, Elstad M, Green L, Fernandes M, Thomson L *i sur.* Real-World Effectiveness and the Characteristics of a “Super-Responder” to Mepolizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest.* 2020;158(2):491–500.
165. Kavanagh JE, Hearn AP, Dhariwal J, d'Ancona G, Douiri A, Roxas C *i sur.* Real-World Effectiveness of Benralizumab in Severe Eosinophilic Asthma. *Chest.* 2021;159(2):496–506.
166. d'Ancona G, Kavanagh J, Roxas C, Green L, Fernandes M, Thomson L *i sur.* Adherence to corticosteroids and clinical outcomes in mepolizumab therapy for severe asthma. *Eur Respir J.* 2020;55(5):1902259.
167. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL *i sur.* Efficacy of azithromycin in severe asthma from the AMAZES randomised trial. *ERJ Open Res.* 2019;5(4):00056–2019.
168. Bloom CI. Covid-19 pandemic and asthma: What did we learn? *Respirology.* 2023;28(7):603–614.
169. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(3):105924.
170. Lovinsky-Desir S, Deshpande DR, De A, Murray L, Stingone JA, Chan A *i sur.* Asthma among hospitalized patients with COVID-19 and related outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1027–1034.e4.
171. Krivec U, Kofol Seliger A, Tursic J. COVID-19 lockdown dropped the rate of paediatric asthma admissions. *Arch Dis Child.* 2020;105(8):809–10.
172. Ruano FJ, Somoza Álvarez ML, Haroun-Díaz E, Vázquez de la Torre M, López González P, Prieto-Moreno A *i sur.* Impact of the COVID-19 pandemic in children with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(9):3172–4.e1.
173. Yang Z, Wang X, Wan XG, Wang ML, Qiu ZH, Chen JL *i sur.* Pediatric asthma control during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(1):20–25.
174. Fanta CH, Barret NA. An overview of asthma management. *UpToDate.* Aug 2023. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/an-overview-of-asthma-management?search=an%20overview%20oof%20asthma&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 [Pristupljeno 15. siječnja 2023.].