

SOUBORNÝ REFERÁT

Infekce vyvolané respiračními syncytiálními viry – epidemiologie, klinický obraz, diagnostika, možnosti prevence a léčby

Infections caused by respiratory syncytial viruses – epidemiology, clinical picture, diagnosis, prevention and treatment options

Petr Hubáček¹, Dita Smíšková²

¹Ústav lékařské mikrobiologie,
2. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a FN Motol, Praha

²Klinika infekčních nemocí,
2. lékařská fakulta Univerzity
Karlovy a FN Bulovka, Praha

SOUHRN

Hubáček P, Smíšková D. Infekce vyvolané respiračními syncytiálními viry – epidemiologie, klinický obraz, diagnostika, možnosti prevence a léčby

Respirační syncytiální virus (RSV) je nezanedbatelnou příčinou morbidit zejména v časném dětském věku. V článku shrnujeme pokrok a změny jak v pochopení patofyziologie této infekce i jejích dopadů, tak v diagnostice, případně terapii a prevenci.

Klíčová slova: respirační syncytiální virus, respirační infekce, astma, ribavirin, palivizumab

SUMMARY

Hubáček P, Smíšková D. Infections caused by respiratory syncytial viruses – epidemiology, clinical picture, diagnosis, prevention and treatment options

Respiratory syncytial virus (RSV) is important cause of morbidity, especially in early childhood. In the article, we summary the improvement and changes either in understanding of RSV patofysiology, it's acute and long term effects, same as in diagnostics, therapy or prevention.

Key words: respiratory syncytial virus, respiratory infection, asthma, ribavirine, palivizumab

Korespondenční adresa:

MUDr. Petr Hubáček, Ph.D.
Ústav lékařské mikrobiologie 2. LF UK a FN v Motole
V úvalu 84
150 06 Praha 5 – Motol
Petr.Hubacek@lfmotol.cuni.cz

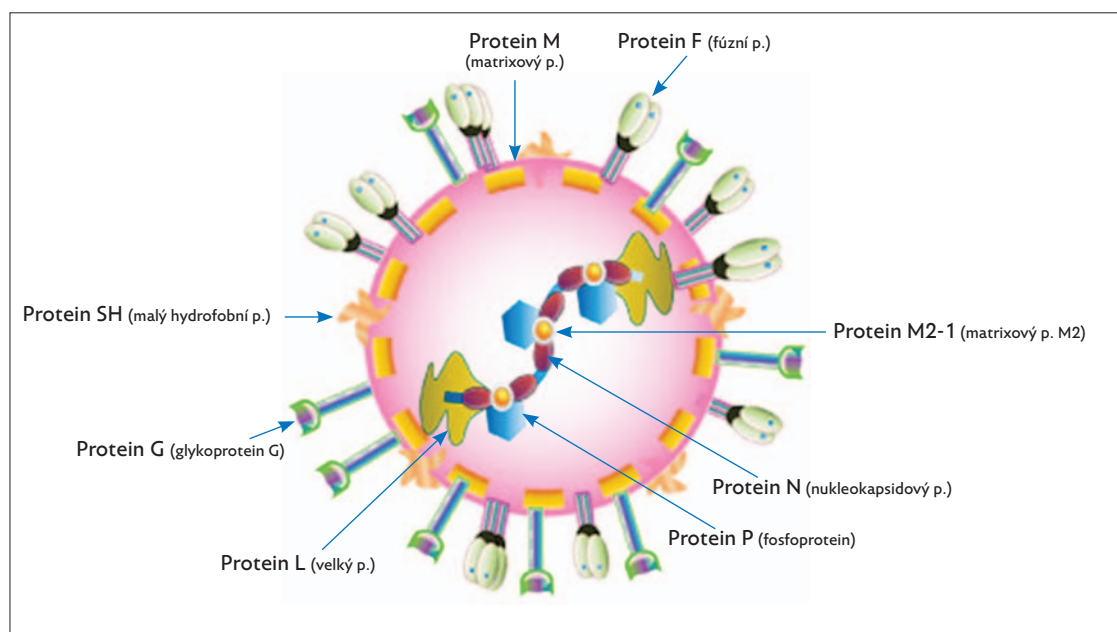
ÚVOD

Respirační viry jsou dlouhodobě jednou z hlavních příčin morbidit a v rizikových skupinách i mortality zejména v podzimních a zimních měsících roku. Zejména pandemie SARS-CoV-2, ale také každoroční epidemie vyvolané viry chřipky vedou k tomu, že se respiračním virům jako potenciální rychle a snadno rozšiřitelné hrozbě začíná věnovat větší pozornost. Mimo již zmíněného viru chřipky typu A a B a SARS-CoV-2 patří totiž mezi respiračně přenášené viry, tedy zejména pomocí kapének a sekretů z dýchacích cest, také viry ze skupiny paramyxovirů a jejich příbuzných (respirační syncytiální virus – RSV, lidský metapneumovirus – hMPV, viry parainfluenzy 1–4, ale také například virus spalniček), některé adenoviry, lidský bocavirus, patříci

mezi parvoviry, a ze skupiny picornavirů pak lidské rhinoviry a enteroviry. Přestože jsou zejména paramyxoviry známy desítky let, současné možnosti detekce i potenciální terapie posunují významně možnosti medicíny u potřebných pacientů.

LIDSKÝ RESPIRAČNÍ SYNCYTIÁLNÍ VIRUS

Lidský respirační virus patří do řádu Mononegavirales, čeledi Pneumoviridae (od roku 2016, do té doby byl řazen do čeledi Paramyxoviridae) a rodu Orthopneumovirus. Do tohoto rodu patří zároveň s lidským RSV, tedy taxonomicky správně nyní lidským orthopneumovirem, také bovinní RSV a myší virus pneumonií (MPV, dříve známý také jako PVM).



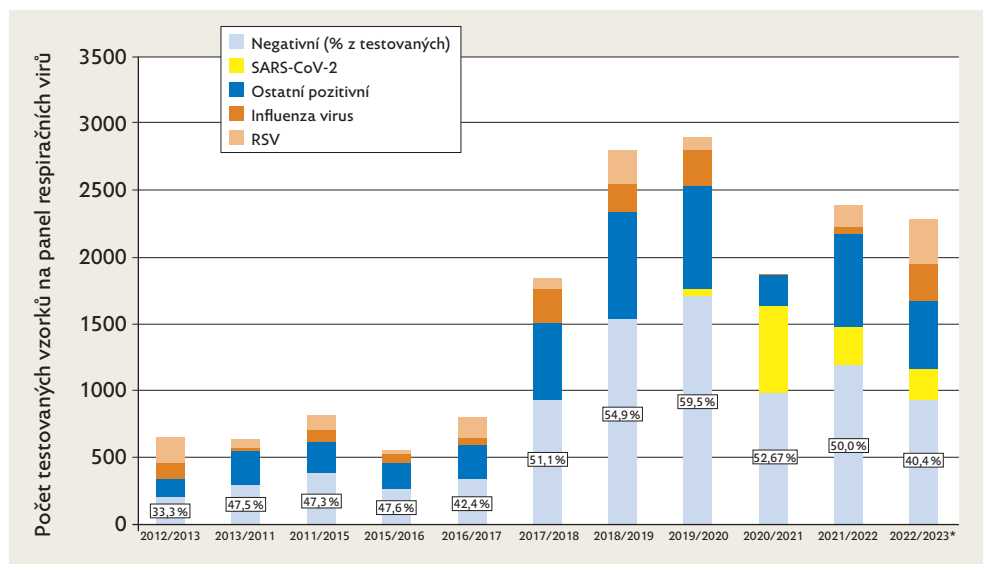
Obr. 1: **Struktura viru, upraveno dle⁽³⁾**

Jedná se o obalený virus s negativní nesegmentovanou jednovláknovou RNA o délce přibližně 15 kb. Nukleová kyselina obsahuje celkem 10 genů kódujících 11 proteinů. Že i 15 000 nukleotidů genomu může dát šanci na velkou různorodost, je vidět i na tom, že se RSV dělí na dvě skupiny, A a B. Antigenní příbuznost těchto variant je natolik volná, že infekce jednou skupinou nechrání významně před druhou. Přestože není RNA ani polyadenylovaná, ani nemá RNA „čepičku“, což by ji mohlo ochránit před všudypřítomnými RNázami, je virová RNA velmi silně vázána na N protein, což ji před těmito enzymy chrání.⁽¹⁾

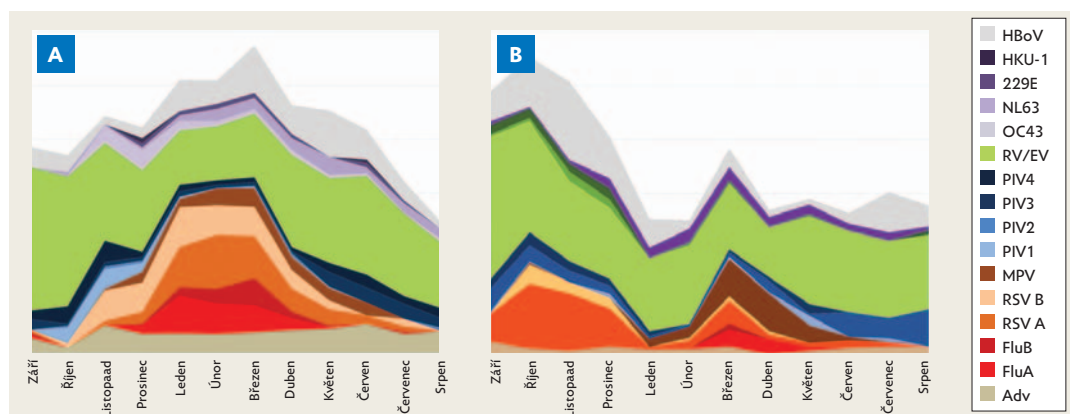
Obal viru je tvořený buněčnou membránou získanou při pučení z napadené buňky a obsahuje tři virové

proteiny – glykoprotein G, fúzní protein (F) a malý hydrofobní protein (SH). Protein G se podílí na přichycení viru k buňce a F protein je pak zapojen na vstupu do buňky a do splyvání buněk, tvorby typických a jméno dávajících buněčných syncytií. SH protein je hydrofobní a podle studií po vytvoření pentamerů tvoří virový porin, který se kromě zapojení do pučení viru z buňky a změny permeability buněčné membrány podílí pravděpodobně také na inhibici apoptózy.⁽¹⁾

Kapsida viru je pak tvořena pěti strukturálními proteiny: velkým proteinem (L), nukleokapsidovým proteinem (N), fosfoproteinem (P), matrixovým proteinem (M a M2-1) a dvěma nestrukturálními proteiny (NS1 a NS2).^(2,3) Základní struktura viru je zobrazena na obrázku 1.



Obr. 2: **Detekce panelu respiračních virů v jednotlivých respiračních sezónách 2012–2023 (do 1. 1. 2023) ve FN v Motole**



Obr. 3: Rozložení detekovaných respiračních virů u dětí. A – v respiračních sezónách 2012–2018 s maximem výskytu RSV-A a B v lednu až březnu. B – v respiračních sezónách od března 2020 do května 2022 s maximy v říjnu a březnu.

EPIDEMIOLOGIE

Virus byl poprvé detekován u laboratorních šimpanzů v roce 1956, kdy mezi nimi a lidmi došlo k mezidruhovému přenosu.⁽²⁾ Krátce poté byl virus zaznamenán jako příčina respiračních infekcí u dětí.

RSV se replikuje v epitelu horních i dolních dýchacích cest a přenáší se kapénkami a respiračními sekrety.⁽⁴⁾ Inkubační doba je dva až osm dní,⁽⁵⁾ přičemž virus se může vylučovat až 11 dní a přenos je popsán zejména u lidí, kteří jsou v blízkém kontaktu.^(6,7)

Na rozdíl například od lidských rhinovirů a koronavirů je pro RSV typický sezonní výskyt s maximem v zimních měsících (obvykle v lednu a únoru).⁽⁸⁾ U imunosuprimovaných pacientů však mohou být infekce detekovány, byť vzácněji v průběhu celého roku a právě tito pacienti jsou možným zdrojem přežívání viru v populaci během letních měsíců. Ve výjimečných situacích, jako byl například lockdown v rámci pandemie SARS-CoV-2, může dojít k výraznému posunu v detekci (obr. 2 a 3).

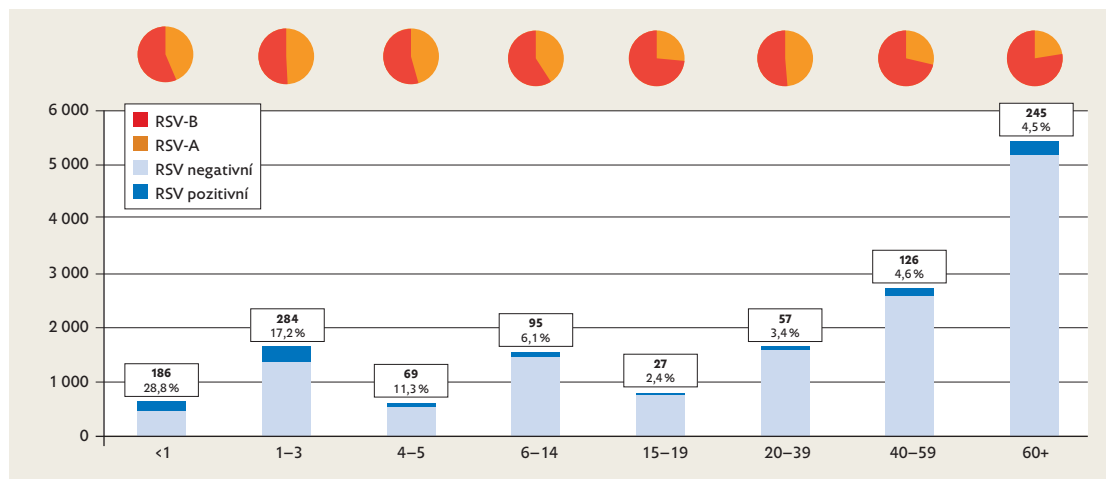
Jedná se o respirační infekci nebezpečnou zejména u malých dětí a seniorů, u kterých funkční rezervy dýchacího traktu nejsou tak velké, rizikovi jsou i imunosuprimovaní pacienti.

RSV celosvětově vede k více než 3 milionům hospitalizací u dětí mladších 5 let a k více než 60 000 úmrtí při hospitalizaci, přičemž většina úmrtí proběhne v rozvojových zemích.⁽⁴⁾ Infekce je velmi rozšířená, takže v jednom roce věku je séroprevalence popsána u 60–70 % dětí.⁽⁹⁾ Že RSV nicméně můžeme u symptomatických pacientů detekovat v celém věkovém spektru, je dokumentováno na obrázku 4.

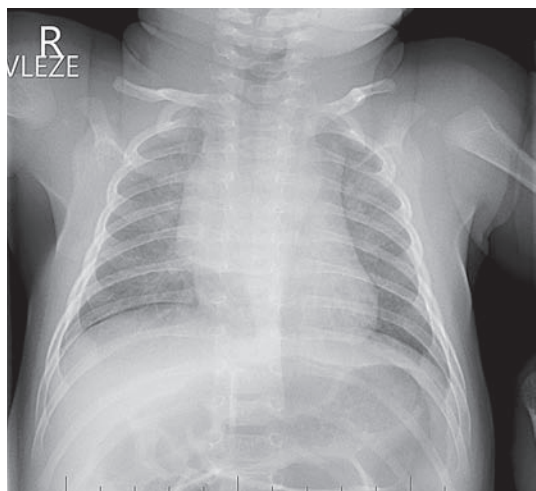
Přestože se jedná o infekci závažnou, minimálně v rizikových skupinách, větší důraz a tlak na systematický prospektivní sběr epidemiologických dat je stejně jako u jiných respiračních virů významně podpořen až v posledních letech.⁽¹⁰⁾ Metaanalýza prací za 25 let analyzující 186 publikovaných studií s celkem 152 209 případy komunitních pneumonií u dětí do osmnácti let věku však ukazuje RSV spolu s lidským rhinovirem jako nejčastější příčinu pneumonie u dětí, detekovanou v 22,7 % popsanych případů (rozmezí 20,9–24,5; v případě lidského rhinoviru 22,1 %, zbylé viry tvořily jen 1–9 %).⁽¹¹⁾

PATOGENEZE

Patofyziologické působení RSV je výrazně komplexnější, než by se na první pohled mohlo zdát. Po navázání přes



Obr. 4: Detekce RSV ve všech věkových skupinách (procenta a počty vzorků) a poměr varianty A a B mezi pozitivními 2012–2022 ve FN v Motole



Obr. 5: RSV u dvouměsíčního hospitalizovaného kojence se zvýšenou teplotou s anamnézou dvou dní dráždivého kašle se známkami peribronchitis (zdroj: Pediatrická klinika a Klinika zobrazovacích metod FN v Motole)

G protein a průnik do buňky totiž dochází k výrazným změnám v cytokinovém prostředí. Přes TLR-3 a TLR-4 se výrazně zvyšuje produkce IL-6, IL-8, IL-33 a TSLP (thymic stromal lymphopoietin) z pneumocytů a IL-12 a IFN- α v případě dendritických buněk. Tato reakce je zároveň potencovaná vyšší expresí TLR-3 a TLR-4 na pneumocytech.⁽¹²⁾ Produkce uvedených cytokinů vede k vyšší aktivaci antigen prezentujících buněk a chemoatrakci a vyšší aktivitě Th2 odpovědi, včetně produkce IL-10 a IL-4, a v případě IL-33 také k vyšší tvorbě IL-5 a IL-13.^(3,12,13) Celková změna cytokinového prostředí vede k výraznému zánětu a následně také ke zvýšené reakci hladké svaloviny zejména distálních dýchacích cest a zvýšené sekreci hlenu. Stoupá také produkce IgE. Celkově tedy akutní infekce RSV způsobí výrazné zvýšení odporu dýchacích cest a jejich zneprůchodnění zmenšením lumen, zánětem a hlenovými zátkami.⁽³⁾

RSV infekce však může mít i dlouhodobý vliv na zdraví pacienta. Již více než 20 let se diskutuje vliv následků RSV infekce, zejména bronchiolitidy, na rozvoj bronchiální hyperreakivity a astmatu,^(14–16) například zvýšením exprese CXCL10 a CD14 a naopak snížením miR-34b/c-5p nebo zvýšením exprese IL-17A.^(14,17,18) Poslední dobou se ukazuje také vliv infekce na metylační změny v buňkách, které v rámci epigenetických změn jsou asociovány s rozvojem astmatu⁽¹⁹⁾ a objevují se i změny v T buněčné odpovědi.⁽²⁰⁾ Z uvedeného vyplývá, že RSV infekce tedy má dlouhodobý vliv na horší funkci dýchacích cest a rozvoj a tíži astmatu.^(21,22)

KLINICKÉ PROJEVY

Faktory, které nejvíce ovlivňují závažnost klinických projevů, jsou především věk pacienta a stav jeho imunitního systému, horší průběh je nutno očekávat i u pacientů s chronickým postižením plic.

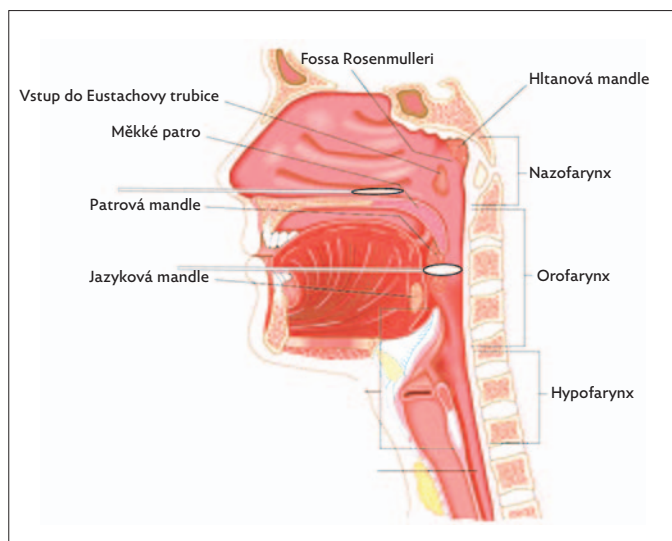
U starších dětí a dospělých pacientů patří k projevům RSV infekce serózní rýma, subfebrilie, dráždivý kašel a další flu-like symptomy, častou komplikací u dětí je serózní otitida nebo laryngitida. Rizikovou skupinou jsou především novorozenci, kojenci a batolata, u kterých bývají projevy nemoci závažnější. Časté je u nich postižení dolních dýchacích cest (bronchitida, bronchiolitida, pneumonie).⁽²³⁾ Především bronchiolitida (obr. 5) a pneumonie vyžadují hospitalizaci a monitoraci pacienta. Příznaky bronchiolitidy se rozvíjejí 24–48 hodin od prvních respiračních projevů. Nápadná je tachypnoe, prodloužené expirium, někdy s expiračními pískoty. Hrudník je v inspiračním postavení, usilovné dýchání se projevuje alárním souhybem a zapojováním pomocných dýchacích svalů (zatahování jugula a mezižebních prostor).⁽²⁴⁾ Stav může progredovat do akutního respiračního selhání s nutností oxygenoterapie i umělé plicní ventilace. Především u těchto těžších pacientů může být přítomna i neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu, vedoucí k hyponatremii.⁽²⁵⁾ U většiny hospitalizovaných pacientů dochází ke zlepšení během 2–5 dnů, pískoty na plicích mohou přetrvávat déle než týden.⁽²⁴⁾

Při akutní RSV infekci jsou popisovány také významné apnoické pauzy, které jsou zřejmě vyvolané změnou citlivosti laryngeálních chemoreceptorů a zvažuje se jejich souvislost se syndromem náhlého úmrtí kojenců.^(26,27)

DIAGNOSTIKA

Správná diagnostika je vždy založena na správném odběru. V případě respiračních virů obecně platí, že je vhodným vzorkem k diagnostice vzorek z dýchacích cest. Pokud není pacient zaintubován nebo není prováděna bronchoalveolární laváž, kdy by byl k dispozici aspirát z dolních dýchacích cest, případně BAL, je nejvhodnějším materiálem pro detekci při akutních potížích správně provedený nazofaryngeální výtěr. Přestože se v posledních letech při pandemii SARS-CoV-2 stal tento výtěr běžným, ne vždy byl prováděn podle doporučení CDC a WHO (které je pro respirační viry obecné). Platí tedy, že ke standardnímu výtěru je třeba používat plastové štětičky s flokovými vlákny z umělých materiálů (nylon, dacron...) ideálně dvou tvarů – první, s úzkým kartáčkem pro dva výtěry z dutiny nosní (z obou nosních dírek) a druhý, „baňatější“ pro výtěr ze zadní stěny faryngu. Zejména v případě respiračních infekcí s kašlem, kam RSV patří, je třeba si uvědomit, že vykašlaný materiál z dolních dýchacích cest se přesně podle směru, kam epiglottis nasměruje proud vzduchu, zachycuje na zadní stěně faryngu, a proto je tento výtěr zásadní součástí odběru. Obě štětičky pak mají skončit v jedné zkumavce s tekutým virovým transportním médiem (obr. 6).

Je třeba mít na paměti, že ze zadní stěny faryngu, tedy z míst dlaždicového epitelu, na kterém se virus nemůže množit, jsou patogeny „smývány“ slinami při polykání, a tak množství detekovaného viru může být variabilní. Přestože na RSV infekci samotné nebyly prováděny „diskriminační“ pokusy při odběru, lze se podle dat o infekci chřipkou a SARS-CoV-2 dohadovat, že úspěšnost zachytu infekce



Obr. 6: Místa správného odběru materiálu k detekci respiračních virů včetně RSV. U dospělého má být štětička pro výtěr cestou dutiny nosní zanořena do přibližně poloviny vzdálenosti boltce a špičky nosu. V případě vytření cestou dutiny ústní je třeba se vyhnout patrovým obloukům a setřít opravdu zadní stěnu faryngu. Upraveno dle <https://www.iccr-cancer.org/wp-content/uploads/2022/02/ICCR-Nasopharynx-Oropharynx-v1-Bookmarked-guide.pdf>

bude v případě výtěru pouze cestou dutiny nosní mezi 80–90 %, v případě pouhého stěru ze zadní stěny faryngu mezi 40–50 %, a pokud jsou obě štětičky v jedné zkumavce, je popisovaná senzitivita odběru nad 90 %.⁽²⁸⁾ S ohledem na používání slin jako vzorku pro detekci SARS-CoV-2 je potřeba si také uvědomit, že ačkoli je tento materiál jako neinvazivní lákavý, nebyl dosud pro použití pro RSV a další respirační infekce validován. Jeho validita nemusí být stejná, protože u SARS-CoV-2 infekce bylo prokázáno množení ve slizničních slinných žlázách, a sliny se tak pro tento virus stávají legitimním místem množení viru. Toto nebylo dosud prokázáno pro další respirační viry.

Přímou detekci je v současnosti možné provádět detekci proteinů (antigenů) nebo nukleové kyseliny (pomocí PCR, LAMP apod.). Kultivační detekce RSV, například na HeLa nebo HepG2 buňkách,⁽²⁹⁾ je sice možná, ale s ohledem na dobu nutnou k detekci a celkovou složitost se v současné době pro klinickou diagnostiku již téměř neprovádí.

Přestože je detekce antigenů rychlá (výsledek je zpravidla do patnácti minut) a relativně levná (přibližně 100–200 Kč), je základním nedostatkem tohoto přístupu senzitivita detekce popisovaná pro oba typy viru mezi 57 a 85 %.^(30–32)

U PCR diagnostiky se jak v případě detekce zaměřené na RSV, tak v případě různých multiplexů uvádí senzitivita i specifita blízko 100 %.^(33–35) Rozvoj technologií v posledních letech umožňuje nahradit, minimálně pro akutní rychlou detekci, nutnost plně vybavené laboratoře s erudovanými pracovníky jednoduchou PCR diagnostikou založenou pouze na přidání získaného vzorku do nějaké formy kapsle a následně do analyzátoru, který kroky nutné k detekci, jako

je extrakce nukleové kyseliny, příprava a provedení reverzní transkripce a PCR mixu i detekování amplifikace v případě pozitivního vzorku, provede sám. Systémy jako GenExpert (Cepheid), NeumoDx (Qiagen) nebo Liat (Roche) takový způsob detekce umožňují a doba do detekce je přibližně 30–60 minut. Na druhou stranu cena takové detekce se pohybuje kolem 1000–1500 Kč. Často se zároveň v současnosti využívá detekce více virů najednou (multiplexová detekce), přičemž v případě respiračních virů je zpravidla nastavená kombinace SARS-CoV-2, RSV, influenza A a B. Tyto viry tvoří významnou část pozitivních vzorků, byť se od sebe jednotlivé respirační sezony mohou lišit (viz obr. 2).

Nepřímou diagnostikou RSV infekce je pak detekce protilátek. Tento způsob je nicméně klinicky využívaný relativně velmi málo a je používán spíše pro účely epidemiologických studií.

TERAPIE

Virostatika

Na RSV se stejně jako na další respirační virové infekce s výjimkou chřipky dlouhou dobu pohlíželo jako na infekce cíleně neovlivnitelné, léčba byla pouze symptomatická.

V případě imunosuprimovaných pacientů, u kterých se komplikace RSV včetně pneumonií objevují častěji, je již delší dobu používán ribavirin coby širokospektré virostatikum, a to jak ve formě schválené pro terapii RSV inhalačně, tak ve formě systémového používání perorálně. Důvodem pro méně časté používání inhalačního podávání, které je pro RSV indikované, jsou nežádoucí účinky virostatika uvolněného do prostředí na ošetřující personál. Již delší dobu jsou publikovány práce popisující použití ribavirinu pro léčbu RSV^(36,37) a v případě hematologických pacientů se dostalo užití ribavirinu i do mezinárodních guidelines.⁽³⁸⁾ V současné době není ribavirin doporučován k rutinnímu použití u dětí s RSV infekcí a měl by být rezervován pro imunokompromitované pacienty.

Od začátku pandemie SARS-CoV-2 bylo vyvinuto několik virostatik k léčbě tohoto viru. Přestože jsou zatím schváleny pro použití pouze u SARS-CoV-2, jedná se o léky, zejména v případě nukleosidových analogů, s širším spektrem účinku prokázaným *in vitro*. Je tedy možné, že v případě kriticky nemocných pacientů s RSV infekcí budou zvažována i používána další virostatika – remdesivir,⁽³⁹⁾ molnupiravir,^(40,41) případně favipiravir.⁽⁴²⁾

Symptomatická léčba

Možnosti symptomatické léčby jsou omezené. Vhodný je dostatečný přísun tekutin a antipyretika, nosní dekongestiva a monitorace. Při poklesu saturace O₂ pod 92 % je indikována inhalace zvlhčených plynů se zvýšenou frakcí kyslíku, případně neinvazivní nosní kontinuální pozitivní přetlak, u těžkého respiračního selhání pak endotracheální intubace s umělou plicní ventilací. Řada pracovišť používá k léčbě bronchiolitidy bronchodilatancia nebo inhalační

či systémové kortikoidy, výsledky randomizovaných studií a metaanalýz však neprokazují přínos této léčby u kojenců.^(43,44) Své opodstatnění však mají u dětí s již prokázaným astmatem, kde akutní RSV infekce může vést k exacerbací onemocnění.

PREVENCE A PROFYLAXE

Monoklonální protilátky

Pro profylaxi onemocnění u rizikových pacientů byla v roce 1998 v USA schválena monoklonální protilátka palivizumab (Synagis), zaměřená na F protein RSV. Inhibicí tohoto fúzního proteinu znemožňuje penetraci virového obalu do plazmatické membrány hostitelské buňky. V ČR bylo toto profylaktické opatření zavedeno v roce 2000 pod metodickým vedením České neonatologické společnosti ČLS JEP. Podání palivizumabu je indikováno u dětí narozených ve 35. týdnu těhotenství nebo dříve, které jsou na začátku RSV sezony mladší než 6 měsíců, dále u dětí mladších dvou let, u kterých byla potřebná léčba bronchopulmonální dysplazie v posledních 6 měsících, a u dětí mladších dvou let s hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou. Doporučené dávkování palivizumabu je 15 mg / kg tělesné hmotnosti. Aplikuje se intramuskulárně, přednostně do anterolaterální oblasti stehna, a to jednou měsíčně v období předpokládaného rizika RSV infekce, v ČR tedy mezi listopadem a březnem, přičemž optimální je začít s aplikací na přelomu října a listopadu.⁽⁵⁾

Očkování

V současné době je v různých fázích klinického vývoje několik potenciálních vakcín proti RSV. První vakcína proti RSV určená pro kojence prošla klinickými zkouškami již v 60. letech minulého století. Jednalo se o formalinem inaktivovanou vakcínu, která byla imunogenní, ale nevedla k tvorbě protilátek s dostatečnou aviditou vůči epitopům viru. Tyto protilátky byly vzhledem ke své nízké aviditě a nízké afinitě v konečném důsledku patogenní kvůli nedostatečné aktivaci TLR B buněk.⁽⁴⁵⁾ Onemocnění očkovanych dětí bylo pak

závažnější, došlo i ke dvěma kojeneckým úmrtím.⁽⁴⁶⁾ Tento neúspěch utlumil snahy o vývoj dalších očkovacích látek na několik desetiletí a zdůraznil potřebu vývoje subjednotkových vakcín, které by indukovaly tvorbu neutralizačních protilátek proti RSV ve sliznicích dýchacích cest.

V letech 1994 až 2001 proběhly klinické studie pro subjednotkové a živé atenuované vakcíny. Byly bezpečné u zdravých osob včetně kojenců i u jedinců s chronickým plicním onemocněním, nicméně zejména u živých atenuovaných vakcín se nepodařilo stanovit optimální rovnováhu mezi bezpečností vakcíny a zároveň dostatečnou imunogenicitou a žádná z těchto vakcín nebyla uvedena na trh.⁽⁴⁷⁾

V současné době je v evropském registru klinických studií evidováno více než třicet kandidátních vakcín v různých stadiích klinických zkoušek. Většinou se jedná o subjednotkové vakcíny založené na analogu prefúzního F proteinu jako hlavní neutralizační determinanty viru. Mezi další používané vakcinační antigeny patří vnitřní nukleokapsid N nebo glykoprotein G, který je dalším cílem pro neutralizační protilátky na virovém povrchu. G protein je nezbytný pro přichycení viru k hostitelské buňce, jako vakcinační antigen je však využíván méně často kvůli vysoké variabilitě mezi kmeny RSV a omezeným znalostem jeho povrchové struktury.⁽⁴⁸⁾

Cílovými skupinami pro vakcinaci jsou osoby, u kterých je zvýšené riziko těžkého průběhu RSV infekce s postižením dolních cest dýchacích (osoby nad 60 let, kojenci), další cílovou skupinu představují gravidní ženy, jejichž vakcinace na konci druhého nebo ve třetím trimestru gravidity by zajistila ochranu jejich narozených dětí minimálně pro prvních 90 dní života. Řada těchto studií je již ve 3. fázi klinických zkoušek a přináší slibné výsledky.

ZÁVĚR

RSV infekce zůstává přes pokrok v diagnostice, prevenci i možné terapii respirační infekcí s možnými závažnými akutními příznaky a komplikacemi, stejně jako s dlouhodobými následky. Nezbývá než doufat, že pandemie SARS-CoV-2 napomůže k ještě rozsáhlejšímu, systematickému studiu této infekce a jejích souvislostí. |

LITERATURA

1. Buchholz UJ, Anderson LJ, Collins PL, Mejias A. Respiratory syncytial virus and metapneumovirus. In: Howley PM, Knipe DM (eds.). *Field's Virology - Volume 3: RNA viruses*. Philadelphia: Wolters Kluwer 2023: 267–317.
2. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 331–379.
3. Böhmwald K, et al. Contribution of Cytokines to Tissue Damage During Human Respiratory Syncytial Virus Infection. *Front Immunol* 2019; 10: 452.
4. Bergeron HC, Tripp RA. RSV Replication, Transmission, and Disease Are Influenced by the RSV G Protein. *Viruses* 2022; 14.
5. Straňák Z. Imunoprofylaxe závažných forem RSV infekce neovlivňuje očkování u dětí – nová indikační kritéria. *Pediatr praxi* 2015; 16: 247–250.
6. Munywoki PK, et al. Influence of age, severity of infection, and co-infection on the duration of respiratory syncytial virus (RSV) shedding. *Epidemiol Inf* 2015; 143: 804–812.
7. Kombe IK, Munywoki PK, Baguelin M, et al. Model-based estimates of transmission of respiratory syncytial virus within households. *Epidemics* 2019; 27: 1–11.
8. Janet S, Broad J, Snape MD. Respiratory syncytial virus seasonality and its implications on prevention strategies. *Human Vaccines Immunother* 2018; 14: 234–244.
9. Obando-Pacheco P, et al. Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview. *J Inf Dis* 2018; 217: 1356–1364.

10. **Hartert TV, Ortiz JR.** Need for improved global measurement of early childhood respiratory syncytial virus disease. *Lancet* 2022; 399: 1993–1995.
11. **Pratt MTG, et al.** Prevalence of respiratory viruses in community-acquired pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2022; 6: 555–570.
12. **Vazquez Y, et al.** Cytokines in the Respiratory Airway as Biomarkers of Severity and Prognosis for Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update. *Front Immunol* 2019; 10: 1154.
13. **Manti S, Piedimonte G.** An overview on the RSV-mediated mechanisms in the onset of non-allergic asthma. *Front Pediatr* 2022; 10: 998296.
14. **Wennergren G, Kristjansson S.** Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Resp J* 2001; 18: 1044–1058.
15. **Hon KL, Leung AKC, Wong AHC, et al.** Respiratory Syncytial Virus is the Most Common Causative Agent of Viral Bronchiolitis in Young Children: An Updated Review. *Curr Ped Rev* 2023; 19: 139–149.
16. **Ruiz S, Calvo C, Pozo F, et al.** Lung function, allergic sensitization and asthma in school-aged children after viral-coinfection bronchiolitis. *Sci Reports* 2022; 12: 7552.
17. **Liu D, et al.** miR-34b/c-5p/CXCL10 Axis Induced by RSV Infection Mediates a Mechanism of Airway Hyperresponsive Diseases. *Biology* 2023; 12.
18. **Long X, et al.** IL-17A plays a critical role in RSV infection in children and mice. *Virology J* 2023; 20: 30.
19. **Pischedda S, et al.** Role and Diagnostic Performance of Host Epigenome in Respiratory Morbidity after RSV Infection: The EPIRESVi Study. *Front Immunol* 2022; 13: 875691.
20. **Chirkova T, et al.** Effect of Infant RSV Infection on Memory T Cell Responses at Age 2-3 Years. *Front Immunol* 2022; 13: 826666.
21. **Backman K, Ollikainen H, Piippo-Savolainen E, et al.** Asthma and lung function in adulthood after a viral wheezing episode in early childhood. *Clin Experiment Allergy* 2018; 48: 138–146.
22. **Poulsen A, et al.** Long-term consequences of respiratory syncytial virus acute lower respiratory tract infection in early childhood in Guinea-bissau. *Pediatric Inf Dis J* 2006; 25: 1025–1031.
23. **Miller EK, et al.** Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. *Pediatric Inf Dis J* 2013; 32: 950–955.
24. **Florin TA, Plint AC, Zorc JJ.** Viral bronchiolitis. *Lancet* 2017; 389: 211–224.
25. **Eisenhut M.** Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Crit Care* 2006; 10: R107.
26. **Erez DL, et al.** Apnea induced by respiratory syncytial virus infection is not associated with viral invasion of the central nervous system. *Pediatric Inf Dis J* 2014; 33: 880–881.
27. **Ralston S, Hill V.** Incidence of apnea in infants hospitalized with respiratory syncytial virus bronchiolitis: a systematic review. *J Pediatrics* 2009; 155: 728–733.
28. **Khiabani K, Amirzade-Irani MH.** Are saliva and deep throat sputum as reliable as common respiratory specimens for SARS-CoV-2 detection? A systematic review and meta-analysis. *Am J Infection Control* 2021; 49: 1165–1176.
29. **Warren TK, et al.** Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature* 2016; 531: 381–385.
30. **Jung BK, Choi SH, Lee JH, et al.** Performance evaluation of four rapid antigen tests for the detection of Respiratory syncytial virus. *J Med Virol* 2016; 88: 1720–1724.
31. **Leonardi GP, Wilson AM, Dautz M, Zuretti AR.** Evaluation of respiratory syncytial virus (RSV) direct antigen detection assays for use in point-of-care testing. *J Virol Methods* 2015; 213: 131–134.
32. **Walsh P, et al.** Is the interpretation of rapid antigen testing for respiratory syncytial virus as simple as positive or negative? *Emergency medicine journal* 2014; 31: 153–159.
33. **Neopane P, Nypaver J, Shrestha R, Beqaj S.** Performance Evaluation of TaqMan SARS-CoV-2, Flu A/B, RSV RT-PCR Multiplex Assay for the Detection of Respiratory Viruses. *Inf Drug Resistance* 2022; 15: 5411–5423.
34. **Yun J, et al.** Evaluation of Three Multiplex Real-time Reverse Transcription PCR Assays for Simultaneous Detection of SARS-CoV-2, Influenza A/B, and Respiratory Syncytial Virus in Nasopharyngeal Swabs. *J Korean Med Sci* 2021; 36: e328.
35. **Quinton M, Geahr M, Gluck L, et al.** Evaluation of the respiratory NeuMoDx Flu A-B/RSV/SARS-CoV-2 Vantage and Alinity m Resp-4-Plex assays. *J Clin Virol* 2022; 150–151.
36. **Trang TP, Whalen M, Hiltz-Horeczko A, et al.** Comparative effectiveness of aerosolized versus oral ribavirin for the treatment of respiratory syncytial virus infections: A single-center retrospective cohort study and review of the literature. *Transplant Inf Dis* 2018; 20: e12844.
37. **Beairst OE, et al.** 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. *Transplant Inf Dis* 2016; 18: 210–215.
38. **Hirsch HH, et al.** Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis and treatment of human respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, metapneumovirus, rhinovirus, and coronavirus. *Clin Inf Dis* 2013; 56: 258–266.
39. **Malin JJ, Suarez I, Priesner V, et al.** Remdesivir against COVID-19 and Other Viral Diseases. *Clin Microbiol Rev* 2020; 34.
40. **Tian L, et al.** Molnupiravir and Its Antiviral Activity Against COVID-19. *Front Immunol* 2022; 13: 855496.
41. **Holman W, et al.** Accelerated first-in-human clinical trial of EIDD-2801/MK-4482 (molnupiravir), a ribonucleoside analog with potent antiviral activity against SARS-CoV-2. *Trials* 2021; 22: 561.
42. **Furuta Y, et al.** In vitro and in vivo activities of anti-influenza virus compound T-705. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 977–981.
43. **Skjerven HO, et al.** Racemic adrenaline and inhalation strategies in acute bronchiolitis. *NEJM* 2013; 368: 2286–2293.
44. **Ralston SL, et al.** Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics* 2014; 134: e1474–1502.
45. **Delgado MF, et al.** Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nature Med* 2009; 15: 34–41.
46. **Kim HW, et al.** Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89: 422–434.
47. **Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ.** Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30: 277–319.
48. **Mazur NI, et al.** The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet. Infectious diseases* 2018; 18: e295–e311.