

ROTAVIRUSINĖ IR NORAVIRUSINĖ INFEKCIJA PASAULYJE IR LIETUVOJE. ROTAVIRUSINĖS INFEKCIJOS IMUNOPROFILAKTIKA

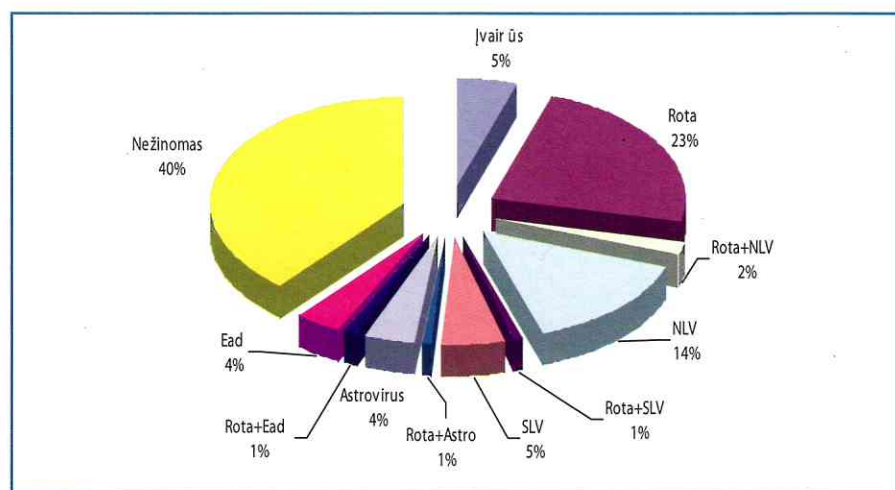
Dr. E. Tamulevičienė (KMU)

Pasaulinės sveikatos apsaugos organizacijos (PSO) duomenimis, viduriavimas kaip vaikų iki 5 metų amžiaus mirties priežastis yra antroje vietoje iš beveik 11 milijonų šios amžiaus grupės vaikų mirties atvejų. Daugiausia vaikų miršta Azijoje ir Afrikoje [1]. Išsivysčiusiose šalyse, kur virusinės kilmės gastroenteritai sudaro 30–40 proc. visų diarėjos atvejų, pagrindinė problema yra dideli hospitalizacijos kaštai [2]. Dažniausia vaikų virusinio gastroenterito priežastis yra rotavirusinė bei noravirusinė infekcija (1 pav.; T. Vesikari, 2002).

Tokią didelį sergamumą šiomis infekcijomis lemia visuotinis imlumas, labai maža infekuojanti dozė, didelis kiekis su išmatomis išskiriamų virusų, jų kintamumas ir atsparumas aplinkai. 2006 metais buvo pastebėtas sergamumo abiem infekcijomis padidėjimas pasaulyje.

Rotavirusinė infekcija (RVI) yra paplitusi visame pasaulyje ir yra dažniausia vaikų viduriavimo priežastis. Besivystančiose šalyse, PSO duomenimis, RVI yra viena iš dažniausių vaikų mirties priežasčių. Rotavirusinė infekcija yra ne tik viena iš dažniausių vaikų hospitalizavimo, bet ir hospitalinės infekcijos priežasčių. U. D. Parashar apibendrino 1986–1999 m. atliktų RVI tyrimų duomenis [3, 4]. Apžvalgoje nurodoma, kad minėtu laikotarpiu RVI sudarė vidutiniškai 22 proc. (17–28 proc.) hospitalizuojamų viduriuojančių vaikų ligų atvejų. Nuo 2000 iki 2004 m. RVI santykis padidėjo iki 39 proc. (29–45 proc.) [5]. Palyginus tyrimų duomenis nustatyta, kad RVI hospitalizacijų skaičiaus didėjimas yra susijęs su keletu veiksnių. RVI proporcija didėja,

1 pav. Virusinio gastroenterito etiologija vienerių dvejų metų vaikams (n=764)



Rota-rotavirusas; NLV-noravirusas; SLV- Saporio virusas; Astro-astrovirusas; Ead-adenovirusas

mažėjant kitų enteropatogenų sukeltų viduriavimų skaičiui. Higienos sąlygų pagerėjimas sumažino tik bakterijų ir parazitų sukeltų viduriavimo atvejų skaičių.

Lietuvoje rotavirusinė infekcija diagnozuojama nuo 1994 m., tačiau iki 1998 m. ji retai buvo diagnozuojama kasdieninėje praktikoje. Sergamumas RVI Lietuvoje 1999–2005 m. svyravo nuo 32,8 iki 92,2 atvejų 100 000 gyventojų (Užkrečiamųjų ligų profilaktikos ir kontrolės centro duomenys). Jo didėjimas yra susijęs tiek su gerėjančiomis diagnostikos galimybėmis, tiek ir su sergamumo padidėjimu atskirais metais. Kauno 2-osios klinikinės ligoninės duomenimis, per pastaruosius 6 metus dėl šios infekcijos vidutiniškai gydyta 500 pacientų per metus – (nuo 391 iki 804) [6]. Daugiausia – 2006 metais, dvigubai daugiau nei 2001 ar 2005 metais.

Noravirusinė infekcija pagal sergamumą konkuruoja su rotavirusine infek-

cija. Vyresnių vaikų, suaugusiųjų (ypač vyresnio amžiaus asmenų) sergamumas noravirusine infekcija yra didesnis nei rotaviroze. Manoma, kad trečdaliui vaikų iki dvejų metų amžiaus virusinio gastroenterito priežastis yra noravirusas, o tarp vyresnių nei 18 metų – pusei sirgusiųjų [7]. Kadangi noravirusinės infekcijos eiga lengvesnė nei rotavirozės, tai pacientai rečiau patenka į ligoninę, rečiau atliekami infekciją patvirtinantys tyrimai, o statistiniai sergamumo rodikliai neatitinka tų noraviruso paplitimo rodiklių, kurie nustatomi atlikus mokslinius tyrimus. Lietuvoje noravirusinė infekcija diagnozuojama nuo 2004 metų ir spėsti apie tikrą sergamumo tendenciją iš pavienių diagnozuotų atvejų negalime. Tai rodo ir Valstybinės visuomenės sveikatos priežiūros tarnybos prie SAM duomenys: užregistruota 5,3 rotavirusinės infekcijos atvejų (10 000 gyventojų per 5 metus) ir atitinkamai tik 0,02 noravirusinės infekcijos atvejų [8, 9].

Virškinamojo trakto infekcijos

Rotaviruso vakcinas		
	Rotarix® (GSK)	RotaTeq® (Merck)
Kilmė	Žmogaus viruso G1P8	Rekombinantinė galvijų ir žmogaus viruso
Antigenai	G1, P[8]	G1, G2, G3, G4, P[8]
Įrodyta apsauga nuo serotipų	G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] ir G9P[8]	G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8] ir G9P1[8]
Dozavimas ir kaina	2 dozės (1 dozė – 225 Lt) (su DTP1, DTP2)	3 dozės (1 dozė – 187 Lt) (su DTP1, DTP2, DTP3)
Skirimas	Geriamo (milteliai+tirpiklis)	Geriamo (skystis)
Vakcinacijos pradžia	I dozė 6–20 sav. II dozė iki 24 sav. Minimalus intervalas 4 sav.	I dozė 6–12 sav. II dozė III dozė 20–22(26) sav. Minimalus intervalas – 4 sav.
Galima skiepyti kartu su	OPV, IPV, DTaP, DTwP HepB, Hib, PCV-7	IPV, DTaP, DTwP HepB, Hib, PCV-7 Po OPV tik praėjus 2sav.
II ir III fazės efektyvumo ir saugumo tyrimai	n=63 225 sveikų kūdikių JAV, Kanada, Lot. Amerika, Taivanis, Singapūras, Hong Kongas, Belgija, Vokietija, Suomija, PAR, Bangladešas, Švedija, Italija, Prancūzija, Čekija.	n=70 301 sveikų kūdikių JAV, Meksika, Kosta Rika, Jamaika, Gvatemala, Puerto Rikas, Taivanis, Belgija, Suomija, Italija Vokietija
Efektyvumas prieš rotavirusinį gastroenteritą	87,1% proc. nuo bet kokio rotavirusinio gastroenterito, vertinant pagal 20 balų validuota Vesikari skalę ir 100 proc. nuo gastroenterito, reikalingo hospitalizacijos,	98 proc. prieš sunkias formas ir 74% prieš bet kokio sunkumo G1-G4 rotavirusų sukeltus gastroenteritus, vertinat 24 balų validuotoje vertinimo skalėje
Efektyvumas prieš bet kokios kilmės gastroenteritą	-75 proc. prieš hospitalizaciją dėl bet kokios kilmės sunkaus gastroenterito	59 proc. prieš hospitalizaciją pirmais gyvenimo metais dėl įvairios kilmės diarėjos
Invaginacijos grėsmė	Nėra (santykinė rizika po pirmos dozės –0,5 (95% CI 0,07-3,8); po antros – 0,99 (95% CI 0,31-3,21))	Nėra (santykinė rizika-1,6 95% CI 0,4-6,5)
Šalutinis poveikis	Išvardintos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė panašiai kaip ir placebo grupėje: * Labai dažnas: - apetito netekimas - dirglumas * Dažnas: - karščiavimas, nuovargis; - viduriavimas, vėmimas, maisto atpylimas, pilvo pūtimas, pilvo skausmas. * Nedažnas : - verksmas - miego sutrikimas mieguistumas - vidurių užkietėjimas * Retas: - viršutinių kvėpavimo takų infekcija, užkimimas, išskyros iš nosies - dermatitas, išbėrimas - raumenų mėšlungis	Išvardintos nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 0,2 %-2,5 % dažniau, lyginant su gavusiais placebo: * Labai dažnas: - karščiavimas - viduriavimas - vėmimas * Dažnas: - VKT infekcinės ligos. * Nedažnas : -skrandžio skausmai - sloga ir ryklės skausmas; - ausies infekcija - bėrimas * Retas: bronchospazmai (švokštimas ar kosulys)

Rotavirusinė infekcija

Pirmą kartą rotavirusas nustatytas viduriuojančio vaiko dvylikapirštės žarnos gleivinėje 1973 m. Tačiau tai nėra naujas enteropatogenas, nes jis buvo atpažintas ir tiriant jau seniai saugomus išmatų bandinius. Į ratą panaši viruso forma lėmė jo pavadinimą (lot. *rota* – ratas). Šie *Reoviridae* šeimos priklausantys dvigrandę RNR turintys virusai, palyginti su bakteriniais patogenais, yra maži – 80 nm dydžio. Rotavirusinė infekcija serga dauguma gyvūnų ir paukščių. Pastaruoju metu pateikiama vis daugiau duomenų apie galimą gyvūnų virusų egzistavimą žmonių rotavirusų etiologijoje. Apie 80 proc. rotavirusų Europoje šiuo metu sukelia G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[6] serotipai, tačiau atskirose geografinėse platumose jų paplitimas yra skirtingas ir kintamas [10]. Lietuvoje paplitusio rotaviruso serotipas dar nenustatytas.

Virusas plinta per išmatas, pro burną, per užterštą vandenį, maistą. Imlumas šiam virusui yra visuotinis, o infekcija praktiškai nevaldoma įprastomis higienos priemonėmis ir dezinfekuojamosiomis medžiagomis. Daug virusų išskiriama su išmatomis (10^{10} – 10^{11} virusų 1g išmatų), o ligą sukelia vos keli. Užkratą platina sergantis žmogus (ypač pirmomis ligos dienomis) ar viruso nešiotojas. Protrūkių metu trečdaliui asmenų nustatomas virusų nešiojimas. Infekcija greitai ir lengvai plinta vaikų kolektyvuose, gydymo įstaigose, buitinio sąlyčio metu. Infekcijos plitimą sunku kontroliuoti ir dėl viruso savybių: jis gerai išlieka išmatose (apie 1 mėn.), esant kambario temperatūrai (apie 10 d.), vandenyje (apie 1 sav.), ant rankų (apie 4 val.). Virusai jautriausi spiritinėms dezinfekuojamosioms priemonėms. Rotavirusinė – dažniausia liginė infekcija pediatrijos skyriuose [11].

Patekę į burną per užterštas rankas, maistą, daiktus, virusai dauginasi plonosios žarnos gleivinėje, pažeisdami jos struktūrą. Dėl to sutrinka vandens ir elektrolitų rezorbcija, sumažėja fermentų, ypač disacharidazių aktyvumas, sutrinka gliukozės, natrio absorbcija, prasideda osmosinė diareja. Virusas iš žarnos pasišalina per 5 dienas. Deja, atsinaujinantys enterocitai yra nesu-

brendę, nevisaverčiai. Enterocitų funkcija sugrįžta per 3–4 savaites, tuo metu galimi malabsorbcijos požymiai.

Dažniausiai serga 6–24 mėnesių vaikai. Serga ir naujagimiai, pirmųjų mėnesių kūdikiai, bet jiems būdingos besimptomės ligos formos. Juos apsaugo specifiniai transplacentiniai motinos Ig G antikūnai. Persirgus imunitetas išlieka keletą metų ir yra heterogeninis. Vyresni nei 5 metų vaikai paprastai jau būna savų specifinių antikūnų ir serga 4 kartus rečiau nei kūdikiai. Tačiau šie antikūnai ne iki galo apsaugo nuo reinfekcijos, nes ligą (paprastai kliniškai lengvesnę jos formą) gali sukelti ir kitos viruso grupės. Sunkiausias yra pirmas ligos epizodas. Yra įrodyta, kad dirbtinai ar nepakankamai maitinami kūdikiai rotaviruso serga dažniau ir sunkiau.

Visuomenėje įgytam rotavirusiniam viduriavimui būdingas ryškus sezoniskumas: tai – žiemos diareja. Inkubacinis laikotarpis trumpas – 1–2 (5–7) dienos. Liga prasideda ūmiai: karščiavimu, intensyviu vėmimu, dažnu viduriavimu labai vandeningomis, be patologinių priemaišų išmatomis. Karščiavimas (iki 90 proc.) gali būti įvairaus intensyvumo, jis trunka 3–4 d. Pykinimas ir vėmimas (iki 80 proc.) tęsiasi kelias dienas, o viduriavimas (iki 95–97 proc.) – 5–7 dienas. Be minėtų simptomų, pasireiškia pilvo pūtimas ir skausmas, intoksikacija (silpnumas, vangumas, anoreksija). Virusas iš kvėpavimo takų nebuvo išskirtas, nors 20–60 proc. pacientų nustatomi ir kataro požymiai, otitas. Jie atsiranda 3–4 ligos dieną ir išnyksta per 4–5 dienas. Kūdikiams dėl karščiavimo, vėmimo, viduriavimo dažnai prasideda ir greitai progresuoja dehidracija, acidozė, elektrolitų pusiausvyros sutrikimas. Dehidracija ir su ja susiję organizmo pokyčiai gali būti mirties priežastis. Aprašomi žarnų nepraeinamumo atvejai, hipertermijos sukelti traukuliai. Virusas gali plisti ekstraintestinaliniu būdu ir sukelti meningoencefalitą. Sunki ligos eiga būdinga vaikams iki dvejų metų, ypač jei tai yra pirmas ligos epizodas. Vyresni vaikai (paprastai tai jau reinfekcijos epizodai) serga lengviau. Suaugusieji dažniausiai užsikrečia nuo sergančių vaikų [12].

Noravirusinė infekcija

Norwalk virusas atrastas 1972 metais tiriant išmatų pavyzdžius, kai vienoje Norvalko (Norwalk) mokykloje Ohajo valstijoje 1968 metais pasireiškė žarnos infekcijos protrūkis. Tai dar mažesni už rotavirusą *Caliciviridae* šeimos priklausantys virusai, turintys 27–38 nm dydžio viengrandę RNR. Vieni jų patogeniški gyvūnams, kiti – žmogui. Pagal geno pavadinimą jie buvo pervadinti į noravirusą. Virusas linkęs kisti, todėl yra galimybė atsirasti rekombinantiniams virusams [14, 15]. Lietuvoje paplitusio noraviruso serotipas dar nenustatytas.

Virusas, panašiai, kaip ir rotavirusas, plinta oraliniu-fekaliniu keliu, per maistą ar buitinio sąlyčio būdu. Noravirusu galima užsikrėsti valgant žalias austres ir kitus moliuskus, jei jie mitu virusais užterštu vandeniui. Retai aprašomi užsikrėtimo oro-lašiniu būdu atvejai. Sergančiojo išmatose ir vėmaluose yra daug virusų, o infekcijai sukelti reikia nedidelio skaičiaus sukėlėjų (10–100 virusų dalelių). Infekcija greitai ir lengvai plinta kolektyvuose (slaugos namuose, kareivinėse, mokyklose), dažnai aprašomi protrūčiai kruizinuose laivuose. Užsikrėsti gali beveik visi su infekcija susidūrę asmenys. Galima hospitalinė infekcija. Infekcijos plitimą sunku kontroliuoti įprastomis higienos priemonėmis. Virusai jautrūs dezinfekuojamosioms priemonėms su spiritu, chloru. Noravirusinė infekcija sergama žiemą ir pavasarį („žiemos vėmimų liga“, „*stomach flu*“). Dažniau serga vyresni vaikai (nuo 6 m. amžiaus), paugliai ir suaugusieji nei kūdikiai. Manoma, kad imunitetas yra trumpalaikis, trunka keletą mėnesių ir yra specifiskas konkrečiam viruso variantui. Tai patvirtina pakartotiniai užsikrėtimo atvejai ir tai, kad protrūkių metu užsikrečia įvairaus amžiaus pacientai. Nustatyta, kad išskiriamų virusų koncentracija koreliuoja su ligos sunkumu, o mišrių rotavirusinių infekcijų eiga yra sunkesnė nei esant vienai infekcijai [16]. Yra įrodymų, kad B ir AB kraujo grupę turintys asmenys šia infekcija serga rečiau [12].

Noraviruso sukeltai infekcijai būdingas trumpas – 1–2 dienų inkubacijos laikotarpis. Vyrauja pykinimas ir vėmi-

mas. Viduriavimas ir pilvo skausmai ne tokie ryškūs kaip rotavirusinės infekcijos atveju (viduriavimo gali ir visai nebūti). Klinika primena *Staphylococcus aureus* sukeltą maisto toksikoinfekciją. Karščiujama nesmarkiai, galimas silpnumas, galvos, raumenų skausmas. Liga trunka 1–5 dienas. Paprastai ligos eiga nesunki. Besivystanti dehidracija pavojinga mažiems vaikams ar seniems pacientams – dėl jos kartais tenka gydytis ligoninėje [12].

Diagnostika ir gydymas

Virusai nustatomi atliekant imunologinius tyrimus. Tiksliausias iš jų – atvirktinė transkripcijos ar tiesioginė polimerazių grandininė reakcija, naudojama mokslinėse laboratorijose. Kasdienėje praktikoje Lietuvoje viruso antigenas dažniausia nustatomas greitu Lateks aglutinacijos ar jautresniu ELISA metodu. Sergančiųjų kraujo ir išmatų mikroskopiniam tyrimams uždegiminiai pakitimai nebūdingi. Pirmomis ligos dienomis sergantiesiems rotaviroze galima nedidelė leukocitozė. Atskiriama nuo bakterinių žarnyno infekcijų.

Specifinio virusų sukkelto viduriavimo gydymo nėra. Pradžioje gydoma namuose. Naudojami citoprotektoriai (*Smecta*®) ir biopreparatai. Pagrindinis gydymo tikslas – atnaujinti prarastą skysčių ir elektrolitų kiekį ir palaikyti jų pusiausvyrą, nes greitai vystosi dehidracija. Tam vartojami geriamosios rehidracijos tirpalai. Jei geriamoji rehidracija nepadeda, vaikas siunčiamas į ligoninę, kur taikoma intraveninė rehidracija. Simptomams gydyti vartojami karščiavimą, vėmimą, pilvo pūtimą ir skausmus mažinantys vaistai. Antimikrobinis gydymas virusinių gastroenteritų atveju netikslingas – nebent įtariama mišri virusinė-bakterinė infekcija.

Vaikams nerekomenduojama vartoti žarnyno motoriką slopinančių vaistų (loperamido).

Rotavirusinės infekcijos imunoprofilaktika

Nespecifinė virusinių viduriavimų profilaktika (rankų higiena ir įprastinių higieninių reikalavimų laikymasis) nėra tokia efektyvi, kaip bakterinių viduriavimų atvejais. Dezinfekcijos tikslu naudojamos spiritinės ar chloro turinčios medžiagos. Nuo rotavirusinės infekcijos vakcina yra specifinė apsaugos ir veiksmingiausia kontrolės priemonė.

Nustatyta, kad specifinių antikūnų po rotavirusinės infekcijos atsiranda antrą ligos savaitę ir išlieka keletą metų. Persirgęs rotaviroze vaikas nėra apsaugotas nuo reinfekcijos. Po pirmosios rotavirusinės infekcijos 88 proc. vaikų būna apsaugoti nuo sunkių gastroenterito formų, nes susidaro ne tik specifinis imunitetas ligą sukėlusiam serotipui, bet ir heterogeninis (kryžminis) imunitetas prieš kitus viruso serotipus. Po antrosios rotavirusinės infekcijos beveik visi vaikai tampa saugūs nuo sunkios ligos formos, o daugelis ir nuo rotavirusinės infekcijos. Tuo pagrįstas vakcinų kūrimas ir jos veiksmingumas, stabdantis sunkias ligos formas. Pirmoji licencijuota vakcina buvo pagaminta naudojant beždžionių ir žmogaus rotavirusus (*Rotashield*®, *Wyeth Laboratories*). Ši efektyvi vakcina buvo pradėta naudoti 1998 m., bet kitais metais skiepijimas ja buvo nutrauktas dėl invaginacijų rizikos paskiepytiesiems (1 atvejis iš 12 000 paskiepytų) vaikų. Dabar pasaulyje sėkmingai naudojamos dvi gyvos susilpnintos geriamos rotaviruso vakcinos: žmogaus (Rotarix®) bei rekombinantinė galvijų ir žmogaus vakcina (RotaTeq®)[17]. Jos ne tik veiksmingos, bet ir gerai toleruojamos bei saugios [18, 19] (1 lentelė). Lietuvoje pirmiau registruota pigesnė bei dažniau yra vartojama *Rotarix*® vakcina (vaistai.lt/index).

Jeigu kūdikis išspjauna arba atpila didžiąją vakcinų dalį, galima sugirdyti dar vieną dozę.

Kontraindikacijų vakcinoms nėra daug. Tai:

- jautrumas vakcinai ar jos sudedamosioms dalims,
- įgimti apsigimimai, dėl kurių galėtų įvykti invaginacija,
- buvusi invaginacija,
- nustatytas ar įtariamas imuninės sistemos nepakankamumas;
- sunkus karščiavimas (skiepyti galima, jei infekcinė liga nesunki),
- sunkus vėmimas ar viduriavimas.

Nerekomenduojama skiepyti užsikrėtusiųjų ŽIV, taip pat 42 dienas perpylus kraują ar suleidus imunoglobulino. Neišnešiotiems kūdikiams vakcinas skirti galima, bet jų efektyvumas nėra žinomas.

Teoriškai yra rizika, kad virusai bus pernešti serologiškai neigiamam žmogui, nes jie po vakcinacijos išskiriami su išmatomis (daugiausia pirmąsias 7 dienas). Asmenys, prižiūrintys naujagimius, turi laikytis higienos reikalavimų. Reiktų vengti bendrauti su nusilpusios imuninės sistemos žmonėmis.

Lietuvoje vakcinų nuo rotavirusinės infekcijos nėra įtrauktos į valstybės lėšomis apmokamų skiepijimų sąrašą. Informacijos apie šias vakcinas tėvų nepasiekia. Pavyzdžiui, 2006 m. kovo mėn. apklausiant Kauno 2-oje klinikinėje ligoninėje nuo rotavirusinės infekcijos gydytų vaikų tėvus, net 47,78 proc. atsakė, kad, iki vaikai patenkant į ligoninę, apie šią infekciją nebuvo girdėję. Į klausimą, ar skiepytų savo vaiką nuo RVI ir ar patartų skiepyti vaikus kitiems mokama vakcina, teigiamai atsakė 87,78 proc. tėvų [6]. Tuo pat laikotarpiu atliktoje panašioje apklausoje, vykdytoje Vilniaus universiteto vaikų ligoninėje 78 proc. tėvų buvo girdėję apie rotavirozę, bet tik 8,8 proc. iš jų šią informaciją gavo iš gydytojų. 68,8 proc. tėvų teigė, kad gavę informacijos iš kvalifikuotų specialistų, savo vaikus būtų skiepiję mokama vakcina [20]. Labai svarbu, kad medicinos darbuotojai ir tėvai būtų laiku ir tinkamai informuoti apie skiepijimo galimybes, terminus ir naudą.