

РОТАВИРУСНИ ГАСТРОЕНТЕРИТИС

Биљана ВУЛЕТИЋ¹, Слободан ОБРАДОВИЋ¹, Анђелка СТОЈКОВИЋ-АНЂЕЛКОВИЋ¹,
Зоран ИГРУТИНОВИЋ¹, Петар РАДЛОВИЋ²

¹Педијатријска клиника, Клиничко-болнички центар "Крагујевац", Крагујевац;

²Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Ротавирус је главни етиолошки агенс тешког дијарејног обољења код одојчади и деце узраста до две године. У Сједињеним Америчким Државама се због инфекција изазваним ротавирусима на болничко лечење јавља 55.000 болесника годишње, а од компликација ове болести у току годину дана умре од 20 до 40 оболелих особа. Око милион деце широм света умире сваке године због дехидрације изазване ротавирусним гастроентеритисом. Проблем је много већи у неразвијеним и земљама у развоју. Резултати нашег истраживања које је обављено од децембра 1998. до маја 2000. године на територији града Крагујевца и шире околине показују да су вируси значајан чинилац у етиологији акутних дијарејних болести код наше популације. Забележено је да су они изазивачи 27% акутних пролива код 124 одојчади и деце узраста до пет година који су лечени у наведеном периоду на Педијатријској клиници у Крагујевцу. Ротавирус припада РНК вирусима и породици *Reoviridae*. Ротавирусне инфекције се могу јавити широм света, али је стопа инциденције виша у развијеним земљама. Инфекција се преноси перорално. Место инфекције ротавирусом је горњи део танког црева. Клиничка слика је типична, а обољење траје до седам дана. Директно откривање вируса применом електронске микроскопије је најбржи метод за дијагностиковање ове инфекције. За испитивање већег броја узорака користе се тестови *ELISA* и *LATEX* аглутинација. У лечењу особа оболелих од ротавирусне инфекције примењује се само симптоматска терапија. Висока стопа морбидитета, често болничко лечење и висока стопа морталитета у неразвијеним земљама захтевају ефикасну превенцију ротавирусне болести активном имунизацијом.

Кључне речи: ротавирус; ентероколитис; деца

УВОД

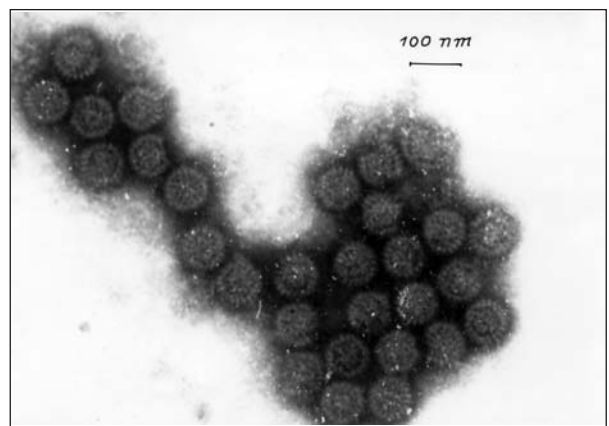
Акутна дијарејна обољења су данас значајан медицински и социјални проблем због великог броја оболелих особа и високе стопе смртности код одојчади и мале деце. Велики број различитих микроорганизама (бактерије, протозое, гљивице) може бити њихов изазивач. Ипак, највећи број спорадичних случајева ове болести остаје етиолошки неразјашњен. Наиме, етиологија се утврди само код 20-30% болесника [1]. Овако велик проценат етиолошки неразјашњених случајева обољења је усмерио пажњу истраживача на вирусе као могуће изазиваче акутног дијарејног обољења [2]. С развојем вирусологије, релативно младе научне дисциплине с почетка седамдесетих година 20. века, постигнути су значајни резултати на том пољу истраживања. Унапређењем дијагностиковања и методологије рада у свету су постигнути значајни резултати из ове области. Од свих откривених вируса примарно место је дато ротавирусима.

МОРФОЛОГИЈА РОТАВИРУСА

Ротавирус припада породици вируса *Reoviridae*. Кубичне је симетрије [3], пречника од 65 до 75 nm. Састоји се од нуклеопротеинског језгра пречника од 37 nm и двослојног протеинског омотача (капсида) састављеног од 32 подјединице (капсомере). Капсомере су типично поређане, а приказане помоћу електронског микроскопа изгледају као паоци на точку [4], те отуда име ротавирус (лат. *rota* – точак) (Слика 1).

Геном је дволанчана РНК састављена од 11 сегмената. Депротеинизована РНК није инфективна, што

указује на то да ротавируси имају сопствену РНК-зависну полимеразу која преписује појединачне РНК сегменте у активну информациону РНК (иРНК). Вирусни геном кодира осам структурних (ВП18) и пет неструктурних протеина. Сем структурних, остале улоге свих ових протеина нису довољно познате. На основу антигених детерминанти, ротавируси су подељени у шест група које су означене великим словима А, В, С, D, Е и F [4]. Ротавируси групе А се најчешће јављају код деце оболеле од акутног гастроентеритиса, вируси групе В изазивају епидемијске проливе код одраслих особа, а вируси групе С се спорадично јављају код деце с акутним гастроентеритисом, али њихов етиолошки значај није довољно познат [5]. Остале групе вируса су заступљене само код животиња.



СЛИКА 1. Ротавируси (појединачне честице) (ЕМ, негативни контраст; 97,300 \times).

FIGURE 1. Rotaviruses (single particle) (EM, negative contrast; 97300 \times).

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Многе епидемиолошке студије у развијеним и земљама у развоју су показале да је ротавирус главни етиолошки агенс тешких дијарејних обољења код одојчади и деце узраста до две године. Иако се ротавирусна дијареја јавља са високом учесталашћу у развијеним земљама, болест има малу стопу морталитета. У Сједињеним Америчким Државама инфекција изазвана ротавирусима је ређа наго у земљама у развоју, али се због ове инфекције на болничко лечење јави 55.000 болесника годишње, а од компликација ове болести у току годину дана умре од 20 до 40 оболелих особа [5]. Проблем је много већи у неразвијеним и земљама у развоју. Сваке године око три милиона деце у овим земљама оболи од тешке дијареје, а једна трећина деце се болнички лечи због инфекције ротавирусом [5]. Око милион деце широм света умире сваке године због дехидрације изазване ротавирусним гастроентеритисом. Резултати нашег осамнаестомесечног истраживања на подручју Крагујевца и шире околине показују да су вируси значајан чинилац у етиологији акутних дијарејних болести код наше популације. Забележено је да су ови вируси изазивачи 27% акутних пролива код 124 одојчади и деце узраста до пет година [6].

Географска и сезонска дистрибуција

Ротавирусне инфекције се могу јавити широм света где се етиолошки фактор може доказати одговарајућом техником. Ипак, инциденција ових инфекција је већа у развијеним земљама него у неразвијеним, где доминирају бактеријски агенси [5]. У бројним истраживањима је утврђено да су вирусне интестиналне инфекције чешће у срединама са бољим социоекономским и хигијенским условима живота, али поузданих објашњења за ову појаву нема. Претпоставља се да су инфекције бактеријама у развијеним земљама смањене захваљујући бољем спровођењу хигијенских мера а да су вируси привидно у преваленцији јер су отпорнији у спољашњој средини, а такође могућност њиховог бољег дијагностиковања у развијеним земљама света не треба занемарити. Да ли је у питању експлозија вируса настала кретањима микроорганизама у екологији или је то резултат напретка вирусолошке дијагностике? Ротавирусне инфекције су сигурно постојале и раније, пре њиховог открића, али нису забележене због оскудних техника дијагностиковања. Не постоји битна разлика у географској распрострањености инфекције. У умереном климатском појасу инфекције су чешће у хладним месецима и отуда назив „зимска дијареја“ (*winter diarrhea*), а у тропским пределима се јављају током целе године.

Узраст

Ротавируси су најчешћи изазивач акутне дијарејне болести код деце узраста до две године, али могу оболети и деца старијег узраста па и одрасле особе

[4]. Ротавирусне инфекције су изузетно ретке код деце узраста до шест месеци која су на исхрани мајчиним млеком [6, 7].

Пол

Не постоји значајна разлика у учесталости обољења од ротавирусног гастроентеритиса у односу на расу и пол [6, 7].

Преношење

Извор инфекције је највероватније само човек. Инфекција се преноси перорално, мада има све више података о преношењу путем аеросола који се ствара при повраћању. Преношење инфекције путем контаминираних воде и хране је могуће, али је директни контакт најважнији пут ширења. Велика отпорност ротавируса у спољашњој средини условљава њихову високу контагиозност. Код оболелих особа се излучују велике количине вируса, тако да се у једном грамму столице може наћи и до 10^{11} вирусних честица. Вирус се излучује дан пре почетка [4] и 8-10 дана после инфекције, а код имунокомпромитованих болесника и две-три недеље. Трајање излучивања није у корелацији са тежином клиничке слике обољења. Велика концентрација вируса у столицама и висока резистенција на физичку неактивацију објашњавају њихову велику контагиозност.

ПАТОГЕНЕЗА

Место инфекције ротавирусом је горњи део танког црева а ретко танко црево у целини. Вирус напада ентероците проксималног дела танког црева индукујући синтезу вирусног протеина у њима, што доводи до оштећења микроресица, пропадања и десквације ентероцита и њихове замене младим ћелијама – ентеробластима, у којима је смањена лактазна активност, као и активност натријум-калијум аденозинтрифосфатазе. Оштећење интестиналних ресица смањује апсорпциону површину мукозе и лучење дигестивних ензима, омета нормалан транспорт натријума и воде и смањује капацитет хидролизе млечног шећера. Последица је ослабљена апсорпција, осмотско привлачење воде у колону, што се клинички манифестује као дијареја. С обзиром на деструкцију и десквацију епителних ћелија и њихову замену незрелим ћелијама из крипти, примарно се осмотској дијареји придружује и секретациона компонента.

Развој инфекције ротавирусом у организму доводи до серолошког одговора [4]. Антитела *IgM* се налазе већ у раној фази инфекције, од другог до четвртог дана, а *IgG* две-три недеље од почетка инфекције. На крају треће године више од 90% деце стичу ротавирусна антитела. Имунитет је специфичан на серотип. У експерименталним истраживањима је запажено повећање лучења *IgE* у току ротавирусних инфекција. Најважнију заштитну улогу имају секретациона антитела класе *IgA*, која неутралишу вирусе на слузници гастроинтестиналног тракта директним

спречавањем везивања вируса за ћелију, без посредовања других система, као што су фагоцитоза или активирање комплемента.

КЛИНИЧКА СЛИКА РОТАВИРУСНИХ ГАСТРОЕНТЕРИТИСА

Акутни гастроентеритис изазван ротавирусима има врло типичну клиничку слику. Она може бити од супклиничких до веома тешких инфекција, које могу довести до смрти болесника. Инкубација траје од једног до три дана. Повраћање је упадљив, рани симптом и често претходи воденастом проливу [6, 7]. Столица је водена, зелене боје, ретко са примесама слузи, а још ређе крви. Повишена температура се јавља код 30-50% болесника, а дехидрација је јако изражена и представља најчешћи разлог за болничко лечење оболеле деце. Обољење траје до седам дана, ретко дуже.

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ РОТАВИРУСНИХ ГАСТРОЕНТЕРИТИСА

Ротавируси су откривени применом електронске микроскопије, и то је неколико година био једини дијагностички метод. С развојем микробиолошке дијагностике развијени су и други методи за дијагностиковање ротавирусне инфекције. Сви ти методи се данас могу поделити у три групе [4].

Прву групу чине методи за директно доказивање вируса и вирусних антигена у столици. У њих се убрајају: електронска микроскопија (ЕМ), имуноелектронска микроскопија (ИЕМ), имуноелектроосмофереза (ИЕОФ), радиоимунитет-есеј (РИА), имуноензимски тест *ELISA* и аглутинацијски тест *LATEX*. У врхунски опремљеним лабораторијама примењују се и електрофореза вирусне РНК у полиакриламидгелу и метод *PCR* (*polymerase chain reaction* – умножавање гена) [3]. Неки други методи, као, на пример, *PAGE* (полиакриламид-електрофореза), примењују се превасходно у молекулској епидемиологији инфекција изазваних ротавирусима.

Другу групу чине методи за изолацију вируса. У примени су следеће културе ткива: културе епителних ћелија црева, култура ембрионалног бубрега човека и линијске културе бубрега мајмуна. Култивација ротавируса код човека, за разлику од животињских, веома је отежана. Донедавно је успевала култивација мање од трећине сојева изолованих из столице оболелих особа електронском микроскопијом или неким другим методом директног откривања. У последње време број успешних изолација је повећан (око 75%) третирањем узорака трипсином, чиме се повећала инфективност вируса, и инкубацијом култура у тзв. ролер-боцама. Култивација вируса није погодна за рутинско лабораторијско дијагностиковање због потребних посебних поступака и спорости ове врсте дијагностиковања. Примењује се искључиво у истраживачке сврхе, а најпогодније су примарне културе ћелија бубрега мајмуна (зелени и циномолгус).

Трећу групу чине серолошки методи за дијагностиковање ротавируса, који се све чешће користе за брзо идентификовање вирусне инфекције. У ову групу метода се убрајају: имуноелектронска микроскопија (ИЕМ), реакција везивања комплемента (РВК), имуноадхерентна хемаглутинација (ИАХА), тест неутрализације у култури ткива, имунофлуоресценција (ИФ) и тест *ELISA*. Иако је примена неких од наведених метода данас честа у клиничкој пракси, због кратког трајања болести у значајној предности су методи директног откривања.

ЛЕЧЕЊЕ РОТАВИРУСНИХ ГАСТРОЕНТЕРИТИСА

Прво и најважније у лечењу ротавирусне дијареје јесте брза и ефикасна надокнада воде и електролита у организму и константно праћење састава унутрашње средине. Раствори за пероралну рехидрацију могу да задовоље потребе, али је интравенска примена метод избора код болесника са тешком дехидрацијом [6, 7]. Поред ових терапијских поступака, истовремено се врши и одговарајућа корекција исхране у складу са неподношењем лактозе, које прати акутну ротавирусну болест [8]. Последњих неколико година велика пажња је усмерена на праћење ефеката примене лактобацила (*Lactobacillus*) као терапијског агенса у акутној вирусној дијареји. Запажено је да он побољшава апсорпцију натријума, хидрацију и убрзава опоравак болесника. Орална примена *Lactobacillus acidophilus BG2F04* доводи до стања подношења лактозе [9].

ПРЕВЕНЦИЈА

Испитивања заснована на епидемиолошким и клиничким студијама показују да у целом свету постоји потреба превенције ротавирусне болести. У то име, ротавирусна вакцина би била превентива тешког ротавирусног гастроентеритиса код деце узраста до две године, периода у којем се болест најчешће јавља. Доказано је да интестинални имунитет има најважнију улогу у резистенцији на ротавирусну болест (*IgA* антитета), па су припремане вакцине са мутантима вируса који стимулишу локални имунитет (инфлуенца А, РСВ). Ова истраживања сугеришу начин деловања вакцине против ротавирусне инфекције, а то је стимулација интестиналних *IgA* и других облика локалног имунитета *in situ* [10].

Прва вакцина је припремљена од ротавируса телета (серотип 6) (*Smith Klain Bovin RV HCBV – RIT 4237*) и орално примењивана није дала одговарајуће резултате у клиничким испитивањима. Касније је примењиван ротавирус мајмуна, антигенски сличан људском серотипу 3 (*Rhesus* ротавирус вакцина – *RRV MMV 18006*), али је у клиничким испитивањима показао различите резултате, тако да није прихваћен за широку употребу. Вакцина *RotaShield* је хумана, жива, орална, тетравалентна вакцина индикована за превенцију ротавирусног гастроентеритиса код одојчади. Објавило ју је Удружење за храну и

примену лекова (*Food and Drug Administration – FDA*) 1998. године [10]. Серотипови који изазивају ротавирусну инфекцију су познати: то су 4G серотипа групе А и зато је вакцина тетравалентна и садржи гене за сва четири серотипа. Вакцина се примењује орално код одојчади узраста од два месеца, четири месеца и шест месеци. Главни заштитни ефекат је превенција тешке дијарејне болести [10]. Не саветује се почетак вакцинације после шестог месеца по рођењу. Имунизација вакцином *RotaShield* се не препоручује код одраслих особа и код деце за коју постоји сумња на имуносупресију или имунодефицијенцију, високу фебрилност и тешко обољење, која су преосетљива на аминокликозиде и код којих се јавља анафилактичка реакција на претходну дозу вакцине [5]. Клиничка искуства о интусуцепцији код вакцинисане одојчади (15 болесника од септембра 1998. до јула 1999. године) објављена у *MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report)* покрећу расправу о оправданости ове вакцинације [5].

ЗАКЉУЧАК

Ротавирус је главни изазивач акутног дијарејног поремећаја вирусне етиологије. Примарно погађа одојчад узраста до шест месеци, посебно ону на вештачкој исхрани, као и децу узраста до две године.

Основу лечења ове болести, која обично не траје дужи од недељу дана, чине надокнада течности, пролив и повраћање, као и привремена елиминација лактозе из јеловника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yow MD. The association of viruses and bacteria with infantile diarrhea. *Am J Epidemiol* 2000; 93:33-9.
2. Heartburn, GERD & Digestive. Diarrhea. Dostupno na: <http://www.health.yahoo.com/Health/Centers/Digestive/32>.
3. Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al. *Fields Virology*. 2nd ed. Lipincott: Williams & Wilkins; 1990. p.1353-96.
4. Krstić LJ. Rod rotavirus. In: Krstić LJ. *Medicinska virusologija*. Beograd: Čigoja; 2001. p.191-5.
5. Kids Health. Rotavirus. Dostupno na: <http://www.healthnew.org>
6. Vuletić B. Molekularna epidemiologija rotavirusa u dece predškolskog uzrasta [doktorska disertacija]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2001.
7. Vuletić B. Rotavirusni gastroenteritis u dece predškolskog uzrasta [magistarski rad]. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1995.
8. Vuletić B. Dijetetsko-terapijski režim ishrane u rotavirusnog gastroenteritisa. *Pedijatrijski dani Srbije i Crne Gore, Niš*; 2003. Zbornik radova. 28.
9. Kamenov B. Patogeneza intestinalne antigene intolerancije. *Pedijatrijska sekcija Srbije, Zaječar*; 2002. Zbornik radova.
10. Anne Gershon. Vaccine update DTP in Canada, GBS conjugates and Rotavirus news. *Inf Diseases Society of America. 37th Annual Meeting*; 1999 Nov 3; Washington; 1999.
11. Radlović N, Milosavljević S, Deura L. Rotavirus gastroenteritis in children: our clinical experience. *Giornale di Malattie infettive e parassitarie* 1990; 42:683.

ROTAVIRUS GASTROENTERITIS

Biljana VULETIĆ¹, Slobodan OBRADOVIĆ¹, Anđelka STOJKOVIĆ-ANĐELKOVIĆ¹, Zoran IGRUTINOVIĆ¹, Petar RADLOVIĆ²

¹Pediatric Clinic, Health Medical Centre "Kragujevac", Kragujevac;

²Institute of Gynecology and Obstetrics, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

Rotavirus is the main etiological agent that causes severe diarrheal diseases in newborns and young children up to two years. Every year, about one million children around the globe die of dehydration caused by Rotaviruses. The problem is even bigger in underdeveloped and developing countries. The results of our 18-month research, in the town Kragujevac and its surrounding area from December 1998 to May 2000 indicate that viruses are an important factor in the etiology of the acute diarrheal diseases in our population. In 124 children, aged 0 to 5, with the acute diarrheal diseases treated at the Pediatric clinic HMC "Kragujevac", viruses were the causes in 27% of the time. The Rotavirus belongs to the family Reoviridae. The infections caused by rotaviruses may be detected around the world. The incidence rate is higher in developed countries. The infection is transmitted orally. The entry of the Rotavirus infection is

the upper part of the small intestine. The clinical picture is specific. The disease usually lasts four to seven days. The fastest diagnostic method is direct detection of viruses using the electronic microscope. The agglutination tests ELISA and LATEX are used for the examination of numerous samples. Only symptomatic treatment is required. High morbidity and mortality rates in developing countries are the reason to prevent the Rotavirus disease by active immunization.

Key words: rotavirus; enterocolitis; children

Biljana VULETIĆ
Episkopa Save 9/1, 34000 Kragujevac
Tel.: 034 340 212
E-mail: sibil@ptt.yu