Rotaviry známé i neznámé

Mgr. Romana Moutelíková, Ph.D.¹, Bc. Anna Blahová², RNDr. Jana Prodělalová, Ph.D.¹

¹Oddělení virologie, Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Brno

²Ústav experimentální biologie, Přírodovědecká fakulta MU Brno

Cílem tohoto článku je shrnout aktuální informace o rotavirech a jimi působených onemocněních. Dále se zmiňujeme o významu vakcinace a o možném vlivu vakcín na složení rotavirových genotypů přítomných v populaci.

Klíčová slova: rotavirus, gastroenteritida, genotypy, vakcinace.

Rotaviruses known and unknown

This article aims to summarize up-to-date information on rotaviruses and diseases they cause. Next the authors mention the importance of vaccination and the possible effect of vaccines on the different rotavirus genotypes present in the population.

Key words: rotavirus, gastroenteritis, genotypes, vaccination.

Úvod

Rod *Rotavirus* patří do čeledi *Reoviridae* je význačným patogenem člověka i dalších obratlovců. Rotaviry jsou neobalené viry s průměrnou velikostí 60–80 nm a jejich genom je tvořen 11 segmenty lineární dvouřetězcové RNA. Rotaviry se dále rozdělují do skupin A–H (RVA–RVH), a to na základě sekvence genomového segmentu kódujícího strukturální protein VP6 (1).

Skupiny rotavirů A, B, C a H mohou nakazit jak člověka, tak zvířata, zatímco skupiny D, E, F a G byly nalezeny pouze u zvířat. Nejvýznamnější skupinou infikující člověka jsou RVA, které způsobují ročně více než 215 000 úmrtí u dětí mladších 5 let, což představuje více než 33 % úmrtí následkem průjemového onemocnění (2).

Typizace a diagnostika rotavirů

Podrobněji se RVA rozdělují do jednotlivých podskupin (sérotypů či genotypů) dle dále zmíněných principů. Sérotypizace byla prováděna dříve na základě antigenních vlastností a reaktivit se séry obsahujícími neutralizační protilátky proti hlavním povrchovým antigenům (VP4 a VP7). V současné době se nejvíce využívá

přesnější způsob, a to sekvenční analýza genomových segmentů, kdy na základě nukleotidové sekvence jsou popsány jednotlivé genotypy (3).

Binární klasifikační systém, který je používaný pro běžnou klasifikaci rotavirů, je založený na charakterizaci dvou hlavních povrchových virových antigenů – VP4 a VP7, které vyvolávají tvorbu specifických neutralizačních protilátek (viz obrázek 1). Sekvence segmentu kódujícího protein VP7 zařazuje rotavirus do G-genotypu a sekvence segmentu kódujícího VP4 protein určuje P-genotyp (4). Genotypizace rotavirů je prováděna především pro výzkumné účely, nicméně přináší velmi cenné informace o zastoupení jednotlivých typů RVA v populaci, o změnách poměru genotypů v závislosti na prováděné vakcinaci a následně o účinnosti používaných vakcín a také o možné introdukci zoonotických kmenů rotavirů.

Při podrobném zkoumání jednotlivých genotypů bylo například zjištěno, že některé genotypy mohou mít své charakteristické hostitele. Rotaviry genotypu G3 nejčastěji infikují myši, G17–G19 jsou typické pro ptačí rotaviry a genotypy G5 a G11 byly izolovány hlavně z prasat

a z lidí. Díky genotypizaci jsme schopni rozlišit celkem 27 G a 35 P genotypů RVA v různých kombinacích, z nichž 12 genotypů G a 15 genotypů P mohou způsobit infekci u člověka (4). Nejběžnější genotypy objevující se u lidí jsou G1–G4 a G9 v kombinaci s genotypy P[4] a P[8] (5). Tato značná variabilita rotavirových kmenů je spojena se třemi hlavními evolučními mechanismy (4):

- Akumulace bodových mutací, které vedou ke změně genetické informace.
- Přeskupení (reassortment) jednotlivých segmentů genomů při souběžné infekci organismu dvěma (či více) kmeny rotavirů a následně zvýšení rezistence vůči protilátkám hostitele.
- Zoonotický přenos, kdy může dojít k překročení mezidruhové bariéry a k přenosu a adaptaci původně zvířecích rotavirů na člověka.

Rutiní laboratorní diagnostika je prováděna pomocí průkazu virového antigenu ve stolici metodou ELISA či imunochromatografickými a latexaglutinačními rychlými testy. Rotavirové

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

Mgr. Romana Moutelíková, Ph.D., moutelikova@vri.cz

Výzkumný ústav veterinárního lékařství, Hudcova 70, 621 00 Brno

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2017; 18(4): 223–225

Článek přijat redakcí: 13. 7. 2017

Článek přijat k publikaci: 31. 8. 2017

Obr. 1. Struktura rotavirové částice (se svolením National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, Maryland, USA)

částice je také možné prokázat molekulárně-biologickými metodami (průkaz nukleové kyseliny) či elektronovou mikroskopií, tyto metody jsou však finančně náročnější.

Průběh infekce

Rotavirová gastroenteritida (RVGE) může postihnout člověka několikrát za život, infekce probíhají nejčastěji u dětí do 5 let, kdy dítě v průměru prožije více než 10 epizod RVGE. Nejzávažnější infekcí je zpravidla ta první, kdy organismus nemá vyvinuté žádné protilátky a současně protilátky získané z mateřského mléka již nemají protektivní účinek. Výzkumy ukazují, že nejčastěji svou první rotavirovou infekci prodělají děti do 24. měsíce od narození. Rotaviry se mohou replikovat pouze uvnitř enterocytů. Do těla svého hostitele proniknou fekálně-orální cestou. Z dutiny ústní putují trávicí soustavou až do tenkého střeva, kde infikují střevní buňky v blízkosti klků. Jakmile viry osídlí enterocyty, dochází ke strukturním a funkčním změnám střevního epitelu. Dochází k lyzi vrchních buněk a sloupcovité klky zakrňují na krychlovité. Klky jsou odpovědné za absorpci tekutin a živin a jejich modifikací dochází k poruše absorpce cukrů a dalších látek. Nevstřebané disacharidy spolu s dalšími látkami zvyšují osmolalitu ve střevním lumenu, kvůli které dochází k urychlení peristaltiky a posunu nevstřebané potravy směrem ven z těla. Porušená sliznice tenkého střeva se neustále obnovuje, úplná obnova trvá 2–8 týdnů (6).

RVGE má krátkou inkubační dobu (18–48 hodin) následovanou horečkou a častou stolicí nazelenalé barvy bez krve a hlenu, která obsahuje až 10^{11} virových částic v 1 ml. Při průjmech dochází k úbytku tekutin v organismu. Novorozenecké průjmy charakterizuje denní úbytek větší než 10 ml/kg tělesné hmotnosti.

U starších dětí je ztráta tekutin vyššího objemu – 200 ml na organismus. Těžká dehydratace se vyznačuje ztrátou tělesné hmotnosti $> 10\%$; v takovém případě je vhodné zvážit hospitalizaci (7). U dospělých osob, které se velmi často nakazí od akutně nemocných dětí, mívá infekce mírnější až asymptomatický průběh. Velkou skupinou dospělých pacientů ohrožených akutní RVGE jsou imunokompromitované osoby (až 30 % všech dospělých s pozitivním nálezem RVA) (8). Vzhledem k velké odolnosti způsobují rotaviry často nozokomiální infekce. Na kůži jsou schopny přežít až několik hodin a na površích až několik týdnů. Jejich odolnost vůči nejrozličnějším typům dezinfekčních přípravků je daná tím, že rotaviry jsou neobalené. Nejlepší účinnost vykazují dezinfekční přípravky na bázi alkoholu (s obsahem nejméně 40 %).

Výskyt rotavirových gastroenteritid v mírném pásmu není konstantní během celého roku, ale počet případů onemocnění kolísá v rámci jednotlivých měsíců. Naopak v tropických oblastech trpí na akutní průjmy v průběhu roku přibližně stejný počet pacientů. Nejvíce případů RVGE v mírném pásmu bývá zaznamenáno v zimních měsících od ledna do března a v podzimních měsících od září do listopadu. V České republice bývá největší výskyt RVGE od ledna do května s maximem v březnu a dubnu, nejméně případů je zachyceno v září a říjnu (9).

Extraintestinální výskyt rotavirů

Některé vzácné případy dokazují, že ačkoliv se rotaviry replikují převážně v buňkách tenkého střeva, mohou se nacházet i v ledvinách a játrech. Mohou také způsobovat vážné komplikace v CNS v podobě rotavirové encefalitidy, aseptické meningitidy nebo cerebelitidy (10). Komplikace spojené s výskytem rotavirů v CNS, které doprovází akutní dětské průjmy, se kromě bolestí břicha, průjmů a zvracení projevují podrážděností, bolestí hlavy, ospalostí a pomalými, popř. slabými reakcemi na pohyb, bolest a ostré světlo. Dalším možným příznakem může být vznik hypotonie v oblasti stehů vyznačující se ochabnutím svalstva, kdy se dítě není schopno samo posadit. Rotaviry v CNS mohou být také spojeny s febrilními křečemi či způsobovat zpomalení psychomotorického vývoje nebo poruchu řeči, která může být i trvalá. Tyto komplikace byly diagnostikovány především u dětí trpících

imunodeficiencí (11). Nicméně otázka způsobu přenosu rotavirů do CNS nebyla zcela objasněna kvůli malému počtu zaznamenaných případů.

Léčba a vakcinace

Léčba virových gastrointestinálních infekcí se téměř neliší od léčby jiných průjmových onemocnění. Základem léčby RVGE je klidový režim a pravidelné doplňování tekutin a elektrolytů vedoucí k regeneraci střevní sliznice. Jelikož při akutních průjmech je náročné udržovat vodu v organismu, je doporučeno pacientům podávat v době průjmů orální rehydratační roztoky (ORS), které pomáhají zadržovat vodu v těle. Perorální rehydratační roztoky jsou hypoosmolární, bohaté na sodík a glukózu v optimálním poměru a vedoucí ke vstřebání vody a sodíku do buněk. Rehydratační roztok lze připravit i v domácích podmínkách smícháním 8 lžiček cukru, 1 lžičky soli, šťávy ze dvou pomerančů (obsah draslíku) a 1 l převařené vody (12).

Obrovský dopad rotavirů na zdravotnictví vyvolal snahu najít vhodnou vakcínu, která by snížila vysoký počet rotavirových infekcí. Od roku 2006 jsou na trhu ve více než 100 zemích 2 rotavirové vakcíny. Obě tyto vakcíny jsou od roku 2009 doporučeny Světovou zdravotnickou organizací. Rotarix (RV1) je monovalentní živá atenuovaná vakcína obsahující vakcinační kmen RIX 4414 získaný z kmene genotypu G1P[8]. RotaTaq (RV5) je živá pentavalentní vakcína obsahující pět humánních a bovinních reasortovaných kmenů genotypu G1, G2, G3, G4 a P[8] kultivovaných na Vero buňkách. Základem vakcíny je boviní kmen WC3, přičemž každý reasortant obsahuje 1 gen humánního viru kombinovaný s kmenem WC3 (13).

Účinnost obou používaných vakcín je dlouhodobě pečlivě sledovaná. Podle víceleté studie prováděné v USA bylo zjištěno, že obě vakcíny poskytují významnou ochranu proti RVGE vyžadující hospitalizaci či návštěvu lékařské ordinace (snížení o více než 80 % případů) a že tato statisticky významná postvakcinační ochrana přetrvává v případě pentavalentní vakcíny RV5 až do 8. roku dítěte a u vakcíny RV1 až do 4. roku dítěte (rozdíl je daný různou délkou používání obou vakcín v USA) (14). Vzhledem ke zvýšenému riziku invaginace střeva, které se vyskytovalo u již nepoužívaného první rotavirové vakcíny Rotashield, je také důsledně sledována bezpečnost obou používaných vakcín. Při ši-

Obr. 2. Přehled států s celoplošnou vakcinací (GAVI – Global Alliance for Vaccines and Immunization) (upraveno podle PATH 2016 (18))

rokem testování v různých státech se vyskytlo několik případů intususcepce. Pozorované riziko je však výrazně nižší než u vakcíny Rotashield a vyskytuje se pouze velmi vzácně (1 případ na 100 000 dětí po přijetí 1. dávky v USA) (15).

V České republice byly schváleny obě vakcíny v roce 2006. Od roku 2007 jsou tyto vakcíny dostupné na českém trhu a očkování je doporučeno aplikovat všem dětem, i když není zahrnuto do národního imunizačního programu. Rotaviry patří u nás i celosvětově mezi nejčastější původce dětských gastroenteritid. Podle odhadů rotaviry každoročně infikují kolem 586–883 z každých 100 tisíc dětí mladších 5 let. Četnost rotavirových nákaz však bude zřejmě znatelně

vyšší, neboť odhadovaná čísla vycházejí pouze z počtu hlášených a potvrzených případů, tzn. případů, kdy je dítě zdravotně ošetřeno a přítomnost rotavirů ve stolici je ověřena identifikačními testy. V České republice je kvůli RV infekcím každoročně hospitalizováno přibližně 3–5 tisíc dětí, 26–42 tisíc dětí vyhledá lékařskou péči a asi u 120–160 tisíc dětí probíhá infekce asymptomaticky nebo s mírnými projevy (16).

Prvním evropským státem, který udělil roku 2006 licence vakcínám Rotarix a RotaTeq, bylo Rakousko. Je to také první země, jež v roce 2007 zavedla celoplošnou hrazenou vakcinaci pro novorozence. V letech 1997–2003 bylo v Rakousku kvůli RVGE hospitalizováno téměř každé šedesáté

dítě. Po prvním roce od zavedení plošné vakcinace došlo ke snížení hospitalizací kvůli RVGE o 70 % ve srovnání s prevakcinační érou v letech 2001–2006. Během vakcinace nastala také výrazná změna ve složení genotypů. Zatímco v roce 2009, dva roky po zahájení plošné vakcinace, byly všechny běžné genotypy téměř v rovnováze, během následujících dvou let aplikace vakcíny Rotarix byl plně redukován genotyp G4P[8]. Naproti tomu genotyp G2P[4] získal výraznou převahu nad ostatními genotypy, protože vakcína Rotarix vykazuje nižší účinnost proti tomuto genotypu RVA (17).

Státy, které doposud zahrnuly vakcinaci proti RVGE do svých národních imunizačních programů, jsou zobrazené na mapě (obrázek 2).

Závěr

Nejefektivnější účinnou prevencí RVGE je vakcinace. Doposud pomohly vakcíny významně redukovat počty hospitalizací v důsledku závažné formy RVGE o 80–100 % v rozvinutých zemích a o 20–60 % v rozvojových zemích. Mortalita následkem infekce RVA byla snížena na polovinu z původní hodnoty. Nezanedbatelným přínosem vakcinace dětí je také snížení zachytu RVA u dospělých až o 50 % (8). Rotaviry jsou také hlavním zdrojem nozokomiálních infekcí na dětských odděleních a odděleních geriatrické péče. K rizikovým faktorům pro získání nozokomiální nákazy patří doba pobytu v nemocnici, probíhající „rotavirová sezóna“ v populaci či věk pacienta. Výskyt těchto nákaz lze pozitivně ovlivnit důsledným dodržováním správných hygienických návyků a zavedením protiinfekčního režimu na oddělení.

Práce vznikla za finanční podpory Ministerstva zdravotnictví (projekt AZV č. 16-29937A).

LITERATURA

- Matthijssens J, Otto PH, Ciarlet M, et al. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. *Arch Virol* 2012; 157: 1177–1182.
- Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children < 5 Years of Age, 2000–2013. *Clin Infect Dis* 2016; 62(S2): S96–105.
- Matthijssens J, Ciarlet M, McDonald SM, et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol* 2011; 156: 1397–1413.
- Bányai K, László B, Duque J, et al. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs. *Vaccine* 2011; 30: A122–A130.
- Matthijssens J, Ciarlet M, Heiman E, et al. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. *J Virol* 2008; 82: 3204–3219.
- Greenberg HB, Estes MK. Rotaviruses: From Pathogenesis to Vaccination. *Gastroenterology* 2009; 136: 1939–1951.
- Pazdiora P, Táborská J. Rotavirové gastroenteritidy, vakcinace. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(1): 29–33.
- Anderson EJ, Shippee DB, Weinrobe MH, et al. Indirect Protection of Adults From Rotavirus by Pediatric Rotavirus Vaccination. *Clin Infect Dis* 2013; 56(6): 755–760.
- Pazdiora P, Beneš Č. Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic before the start of vaccination. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2013; 62: 131–137.
- Dickey M, Jamison L, Michaud L, et al. Rotavirus meningoencephalitis in a previously healthy child and a review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 318–321.
- Houngou K, Konishi T, Yagi S, et al. Rotavirus encephalitis mimicking afebrile benign convulsions in infants. *Pediatr Neurol* 1998; 18(4): 354–357.
- Doseděl M, Malý J, Rudolf K. OTC léčiva a samoléčení průjmu a zácpy. *Prakt Lékárne* 2010; 6(6): 306–311.
- Goveia MG, Ciarlet M, Owen KE, et al. Development, clinical evaluation, and post-licensure impact of RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1222: 14–18.
- Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH, et al. Long-term Consistency in Rotavirus Vaccine Protection: RV5 and RV1 Vaccine Effectiveness in US Children, 2012–2013. *Clin Infect Dis* 2015; 61(12): 1792–1799.
- Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med* 2014; 370(6): 503–512.
- Chlíbek R, Cabrnachová H, Ambrožová H, et al. Doporučení pro očkování proti rotavirovým infekcím v České republice. [pdf] Česká vakcinologická společnost ČLS JEP 24.2.2014. Dostupné z http://www.vakcinace.eu/data/files/dopor_rotavakcinace_2014pro_niko.pdf
- Paulke-Korinek M, Kollaritsch H, Aberle SW, et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria. *Vaccine* 2013; 31: 2686–2691.
- PATH. Introductions nationales du vaccin antirotavirus par régions géographiques: 81 pays. [pdf] PATH 2016. Dostupné z <http://www.path.org/vaccineresources/files/PATH-Worldwide-Rotavirus-Vaccine-Introduction-Map-FR-2016.05.01.pdf>.