

ЗАВРШЕН ЕЛАБОРАТ ЗА ПРОЕКТОТ

„Застапеност на ротавирусите во етиологијата на акутните диареи кај малите деца, клинички форми, екстраинтестинални манифестации и компликации,,

КАТЕДРА ПО ИНФЕКТОЛОГИЈА

Носител на проектот-проф. д-р Снежана Стојковска

Учесници во проектот- проф.д-р Ирена Кондова-Топузовска,проф.д-р Звонко Миленковиќ, проф.д-р Миле Босеилковски, проф.д-р Крсто Гроздановски, доц.д-р Марија Цветановска, научен соработник Марија Димзова,научен соработник Сања Петрушевска- Маринковиќ,Асс.д-р Милена Стевановиќ,Асс.д-р Илир Демири, Асс.д-р Сунчица Богоевска- Тасевска, прим д-р Весна Семенакова –Цветковска,Асс.д-р Валерија Кирова- Урошевиќ, Асс.д-р Катерина Спасовска, Асс.д-р Велимир Савески

Вовед

Акутен гастроентеритис е честа причина за морбидитет и морталитет во светот. Дијареата е една од петте причини за смрт во светот, со зачестена појавата кај мали деца како во неразвиените земји така и во земјите во развој. Во развиените земји, дијареалната болест е значајна причина за морбидитет помеѓу сите возрасни групи. Вирусниот гастроентеритис се движи од само-ограничувачка водена дијареална болест со симптоми на гадење, повраќање, анорексија, слабост, покачена температура, водести столица до тешка болест со дехидрација која може да резултира со хоспитализација и смрт. Потешките случаи на акутен вирусен гастроентеритис се кај постарите лица како и кај новороденчињата и имunosупримираната популација, вклучувајќи пациенти кај кои е извршена трансплантација.(1,2,3)

Група А ротавирусите (RV-A) се важни вирусни патогени во целиот свет кои се поврзани со акутни дијареални болести кај 95% од детската популација под 5 годишна возраст. На глобално ниво тие се одговорни за 125 милиони епизоди на дијареа, 25 милиони лекарски консултации, 2,4 милиони хоспитализации и 611.000 смртни случаи годишно. Ротавирусите предизвикуваат 1/3 од смртните случаи поврзани со дијареа убивајќи повеќе од 873.000 деца во светот помлади од 5 години како резултат на сериозна дехидрација и електролитни и ацидо-базни нарушувања.(1,2) Во земјите во развој каде што пристапот до здравствена заштита е ограничен има најтешки последици од ротавирусната болест, што од друга страна има големо влијание врз семејството, општеството, трошоците во јавните здравствени установи, продуктивноста на населението.(3,4,5,6,7,8)

Ротавирусната инфекција може да биде од асимптоматска до тешка инфекција со дехидратација . Повеќето тешки инфекции се кај деца на возраст од 4 до 36 месеци. Возрасните почесто доживуваат асимптоматска ротавирусна инфекција отколку децата, а ако симптомите се манифестни најчесто се дијареа, покачена температура, главоболка, слабост, гадење, болки во стомакот, малаксаност.(9)

Во Македонија, како земја во развој, ротавирусната инфекција на гастроинтестиналниот тракт во детска возраст е со најтешки клинички манифестации и со брзо прогредирачка дехидратација пред се во доенечка и рана детска возраст. Од студија направена за период од десет години, 2003-2012 година на Клиниката за Инфективни болести и фебрилни состојби - Скопје, од вкупно 3317 деца со гастроинтестинални симптоми со испитување на нивната столица со брз тест изведен на клиниката и ЕЛИСА метод изведен на Институтот за микробиологија и паразитологија, 1014 деца биле со потврден ротавирусен гастроентеритис. Статистичките анализи покажале исто така дека во 2003 год 149 деца биле со позитивна столица за рота вирус, а во наредните години имало константен број 120 рота вирус-позитивни пациенти. Врвот на болеста бил во 2012 година со вкупно 149 ротавирус позитивни пациенти. Просечна возраст на пациентите била 19.51 месеци со најголем број случаи во возрасна група од 2- 96 месеци. Поради високата контагиозност на болеста со тренд на зголемување на бројот на заболените активната превенција на болеста се препознава како единствена мерка за превенција на болеста во Македонија.(4,5,6,7,8)

Нозокомијалната ротавирусна инфекција претставува значаен проблем за децата во светот. Резултатите од набљудување на студии во индустријализираните земји перспективно утврдиле дека стапката на појавување на ротавирусен гастроентеритис во тек на хоспитализација е 7,0-15,8 / 1000 деца кои се хоспитализирани , а се доенчиња помали од 2 години и 0,7-8,1 / 1000 деца кои се хоспитализирани, а се помлади од 5 години.(10,11)

До почетокот на 2014 година, ротавирус вакцината е имплементирана на национално ниво во Австрија, Белгија, Луксембург, Финска, Грција,

Норвешка и Велика Британија. Во првите четири земји стапката на вакцинална покриеност е над 90%, во Грција изнесува 23.4%, а помалку од 10% во Норвешка и Велика Британија. Многу европски земји се во различни фази на издавање на препораки на национално или регионално ниво за интегрирање на ротавирус вакцината во своите национални програми за имунизација. Од 1 февруари 2006 година до 31 јули 2014 биле спроведени 276 студии во различни земја во Европскиот регион со цел да се испита вакциналната ефикасност (VE) на ротавирус вакцините во спречувањето на ротавирусната болест, користење здравствена заштита поради ротавирус, влијанието на ротавирус вакцинација на трендови ротавирус заболувања. Само податоците од 24 студии и тоа 9 студии кои ја проучувале ефективноста и 15 студии кои го проучувале влијанието на ротавирус вакцините се анализирани податоците за да се оцени влијанието на имплементираниите вакцини. Девет студии ја оценувале вакциналната ефективност, а биле спроведени во неколку земји и тоа по една во Австрија (12), Белгија (13), Германија (14), две во Израел (15,16), три во Шпанија (17,18,19), една во Финска (20). Седум студии дале податоци за комбинација на вакцинална ефикасност и на RV1 и RV5, една студија дала податоци за вакциналната ефективност на RV1 (16) и една за вакциналната ефективност на RV5.(20)

Во прилог на намалување на ротавирусен гастроентероколитис кај децата достапни за вакцинација, спроведувањето на ротавирусна вакцинација исто така ги намалило случаите на ротавирусен гастроентероколитис помеѓу невакцинираните деца. Во Белгија во втората пост NIPS година, бројот на ротавирусни гастроентероколитис кај децата премногу стари за да се вакцинираат во NIPS програмата се намали за 64%.(21) Во Австралија, со комбинирана употреба на двете вакцини, болничките приеми за RVGE се намалени за над 50% кај деца постари од 2 години кои не ги исполнувале условите за ротавирусна вакцинација според NIPS.(22) Во САД, употребата главно на RotaTeq® вакцина се одразила со намалување од 42 - 45% на RVGE случаи кај децата премногу стари или премногу млади за да бидат вклучени во ротавирусна вакцинација според NIPS.(22)

Мотив и цели

Во земјите во развој каде што пристапот до здравствена заштита е ограничен има најтешки последици од ротавирусната болест, што од друга страна има големо влијае врз семејството, општеството, трошоците во јавните здравствени установи, продуктивноста на населението.(3) Со ова проследување си поставивме за цел:

- Да се одреди застапеноста на ротавирусите во етиологијата на акутните диареи кај малите деца.
- Да се одредат клиничките форми, екстраинтестиналните манифестации и компликации кај ротавирусната болест.
- Да се укаже на потребата од активна профилакса и имплементирање на вакцината во Националната програма на системска имунизација на децата, а на тој начин со нејзиното индиректно влијание ќе се овозможи намалување на тешката ротавирусна болест на глобално ниво.

Резултати

Во нашиот проект обработен е периодот од 01.02.2018 год. до 31.01.2020 год. На одделот за цревни инфекции при Клиниката за инфективни болести и фебрилни состојби хоспитализирани се 1060 пациенти со диареален синдром од кои деца биле 502 (47,36%).

Од децата со диареа, ротавирусна етиологија за диареата со брз латекс аглутинациски тест (Rotalex) е потврдена кај 117 (23,30%) деца од кои кај 20 (17,09%) истата е потврдена и со PCR панел за ентерални патогени (BIOFIRE FILMARRAY GI Panel, Biotek).

Покрај докажаниот ротавирусен инфект кај дел од децата потврдено е присуство и на друг ентерален патоген и тоа: Salmonella enteritidis- 1, Campilobacter jejuni- 1, Pseudomonas- 2, EAE Colli- 2, Noro virus- 2, Adeno virus- 3.

Просечна старост на децата со ротавирусна диареа била 8 месеци (min=1 m; max=41 m; sd=9). Застапеноста по пол била: 44 женски (37,60%) и 73 (62,40%) машки. Доени се само 25 деца (21,37%). Во однос на демографските карактеристики хоспитализираните деца припаѓаа на централно градско подрачје, а само 21 (17,94%) се од селските подрачја.

Лабораториско биохемиските параметри при прием на децата во болница прикажани се на Табела бр. 1.

Табела бр. 1 Лабораториско биохемиските параметри при прием на децата во болница

| Parametre | normal value | mean | max | min | SD ± |
|------------------|---------------------|-------------|------------|------------|-------------|
| SE | <15 | 13 | 60 | 2 | 12 |
| Hb | 120-160 | 121 | 172 | 81 | 17 |
| Er | 4,20-5,50 | 4,89 | 6,71 | 3,91 | 0,55 |
| Ht | | 0,35 | 0,48 | 0,26 | 0,04 |
| Le | 4-9 | 11,18 | 45,10 | 2,00 | 6,16 |
| Ly | 0,21-0,25 | 0,30 | 0,75 | 0,01 | 0,20 |
| CRP | <6 | 12,3 | 257,0 | 1,0 | 28,2 |
| Fe | 6,60-32 | 7,06 | 17,70 | 2,22 | 4,43 |
| Urea | 1,70-8,30 | 2,97 | 10,50 | 1,00 | 1,62 |
| Glikemia | 4,10-6,30 | 4,12 | 7,20 | 1,00 | 0,99 |
| K | 3,80-5,50 | 4,00 | 5,80 | 2,50 | 0,70 |
| Na | 135-145 | 140 | 152 | 127 | 4 |
| ALT | 9-43 | 30,44 | 84 | 10 | 12,33 |
| AST | 10-35 | 44,21 | 81 | 18 | 12,46 |
| Ph | 7,35-7,45 | 7,35 | 7,49 | 7,19 | 0,06 |
| BE | 1,5-3,0 | -9,12 | 10,20 | -17,60 | 4,96 |

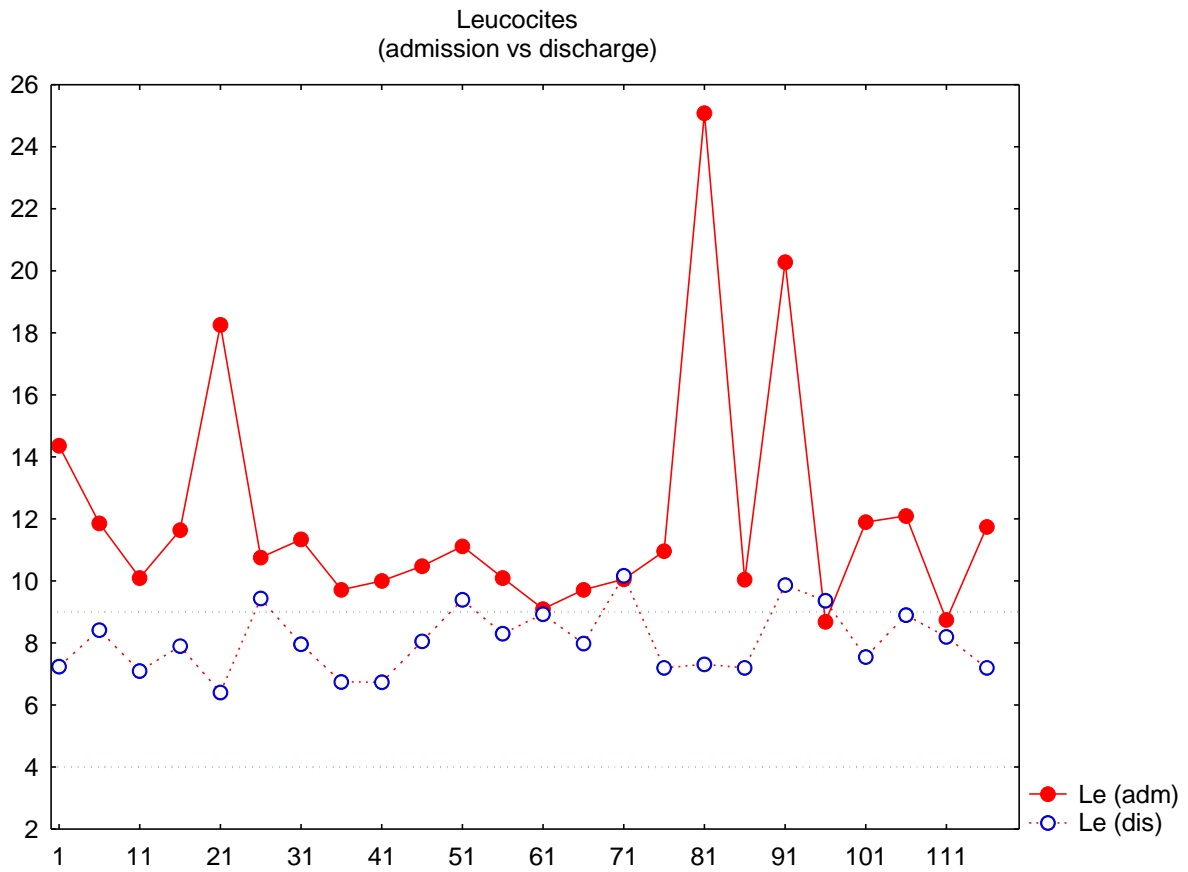
Клиничките параметри, екстраинтестинални манифестации и компликации кај пациентите со ротавирусна дијареа прикажани се во Табела бр. 2

Табела бр. 2 Клиничките параметри, екстраинтестинални манифестации и компликации

| Parametre | normal value | mean | max | min | SD ± |
|---------------------------|---------------------|-------------|------------|------------|-------------|
| hospitalisation | days | 6 | 16 | 3 | 2 |
| t°C | <37,00 | 38,50 | 39,00 | 37,00 | 0,58 |
| t°C- before | days | 2 | 6 | 1 | 1 |
| t°C- after | days | 2 | 5 | 0 | 1,14 |
| Stools | No/day | 7 | 10 | 5 | 2,49 |
| Vomits | No/day | 5 | 10 | 1 | 2,12 |
| Parametre | No | % | | | |
| Fecal Le | 2 | 1,70 | | | |
| Benz. test | 5 | 4,27 | | | |
| URT inf. | 6 | 5,12 | | | |
| Bronchitis | 6 | 5,12 | | | |
| Rash | 6 | 5,12 | | | |
| Mesenterial lymph. | | | | | |
| + contact | 59 | 42,00 | | | |

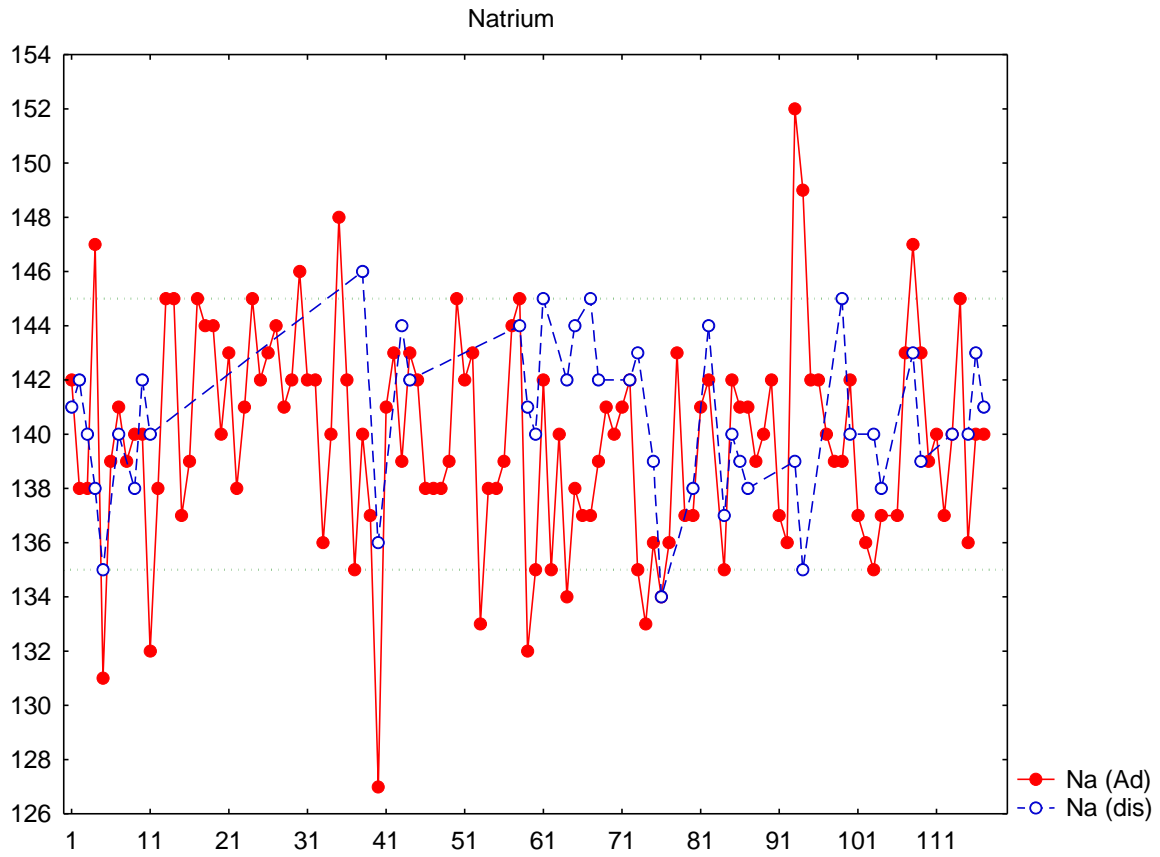
За отсликување на тежината на клиничката слика следени се лабораториско-биохемиските параметри земени на прием и пред испис и нивниот сооднос е прикажан на Графикон бр 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 и 8.

A Kolmogorov-Smirnov test was run to compare the distributions of the two samples. This test was performed by computing the maximum distance between the cumulative distributions of the two samples. Of particular interest is the approximate P-value for the test. Since the P-value is less than 0,05, there is a statistically significant difference between the two distributions at the 95,0% confidence level.



Grafic 1. Distribution of individual values of Leucocites at admission and discharge.

It is shown that there are statistically significant differences between the two samples in admission and discharge.



Grafic 2. Distribution of individual values of Na at admission and discharge.

Even though there are no statistically significant differences between the two samples in admission and discharge for both parameters Natrium and Potassium, it is obvious that departures from normal range for patients in admission were detected .

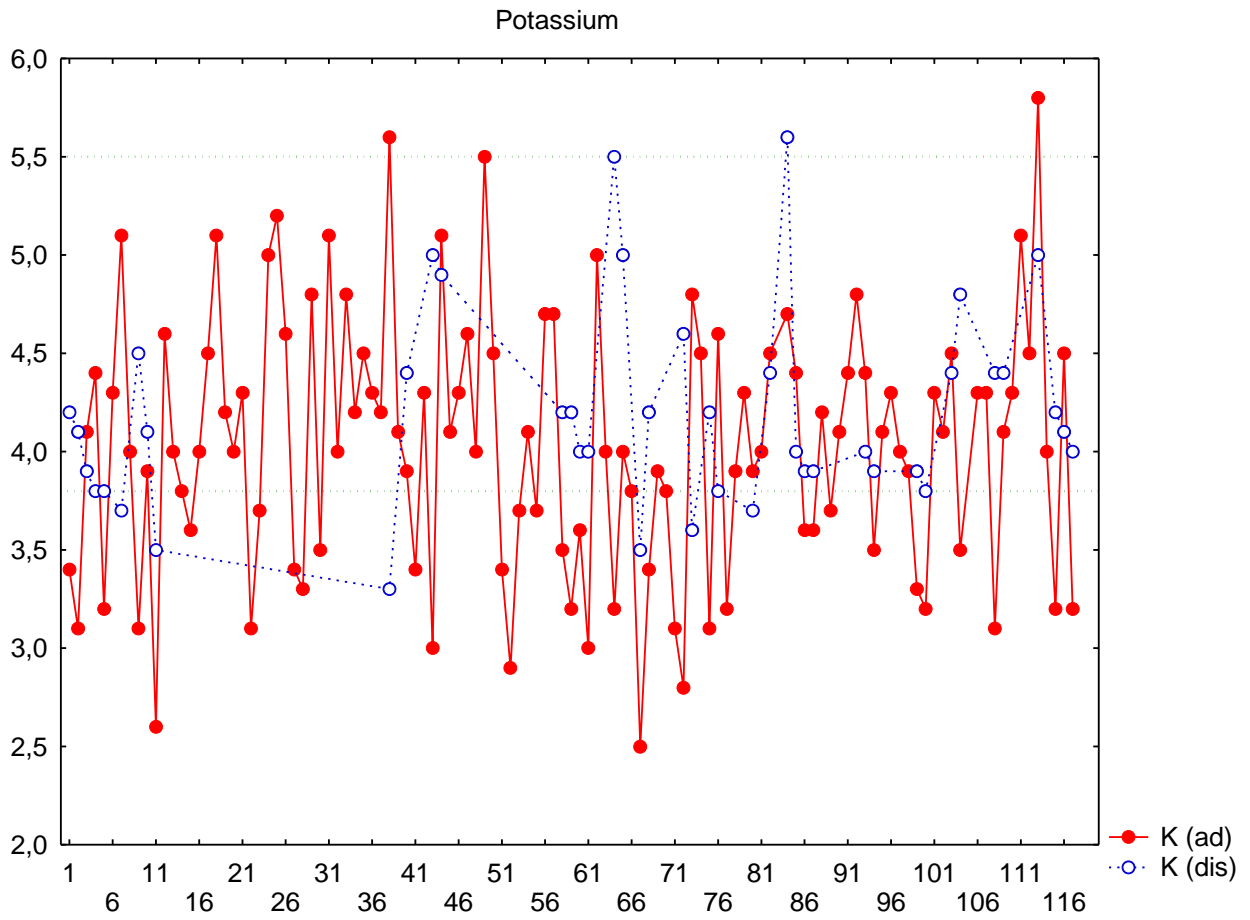
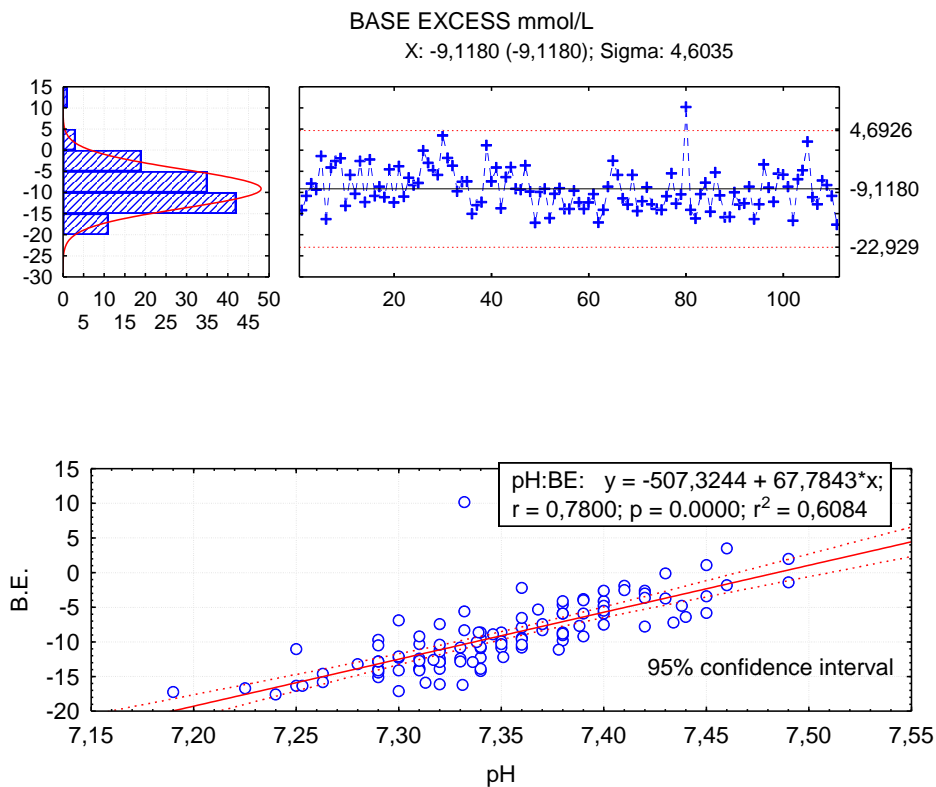


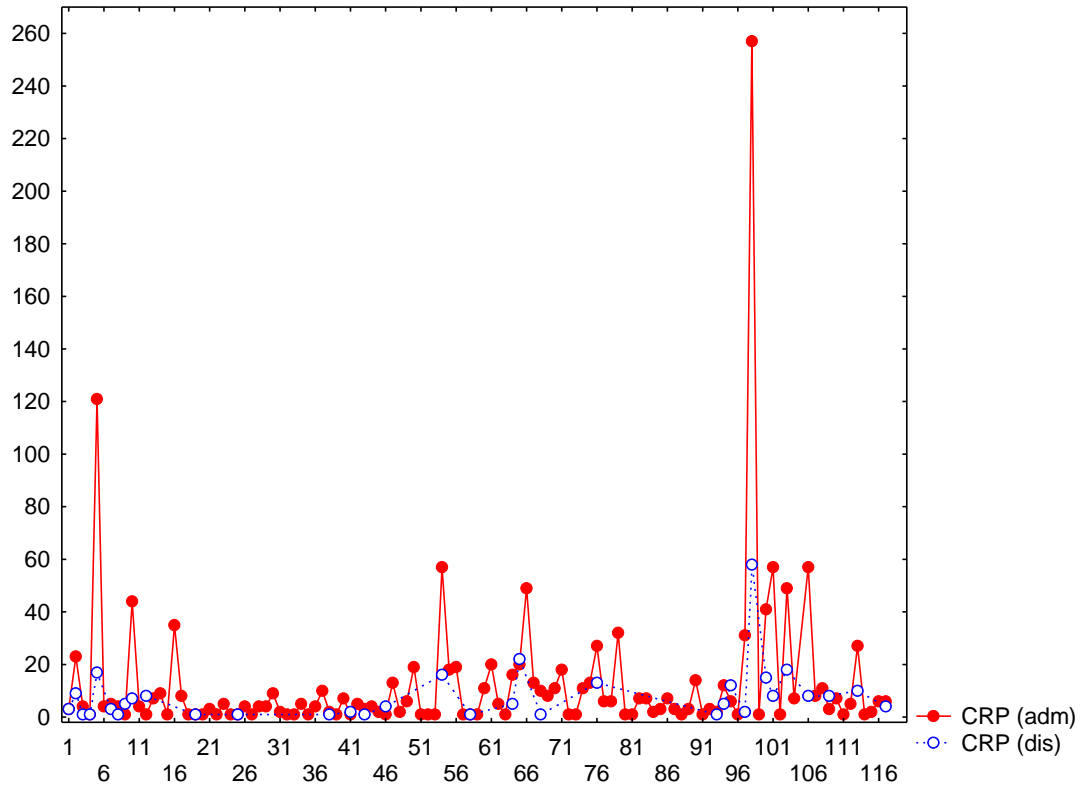
Gráfico 3. Distribution of individual values of K at admission and discharge.



Grafic 4. Distribution of individual values of BE at admission and relation of BE vs pH

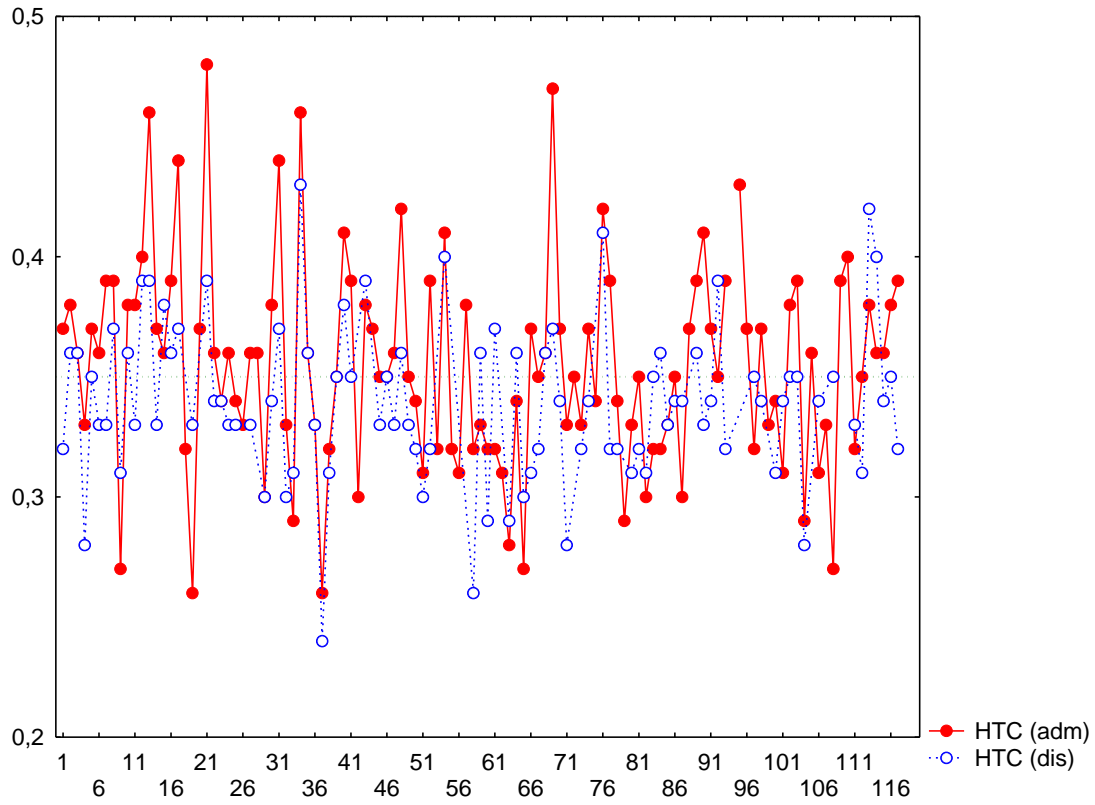
In practical terms, it is stated with 95,0% confidence that the true mean of BASE EXCESS is somewhere between -10,0507 and -8,18531, while the true standard deviation is somewhere between 4,3809 and 5,7131. While the confidence interval for the mean is quite robust and not very sensitive to violations of this assumption, the confidence interval for the standard deviation is quite sensitive.

The correlation coefficient $r=0,78$ indicates a moderately strong linear relationship between BASE EXCESS and pH values. It can be used to construct prediction limits for new observations.



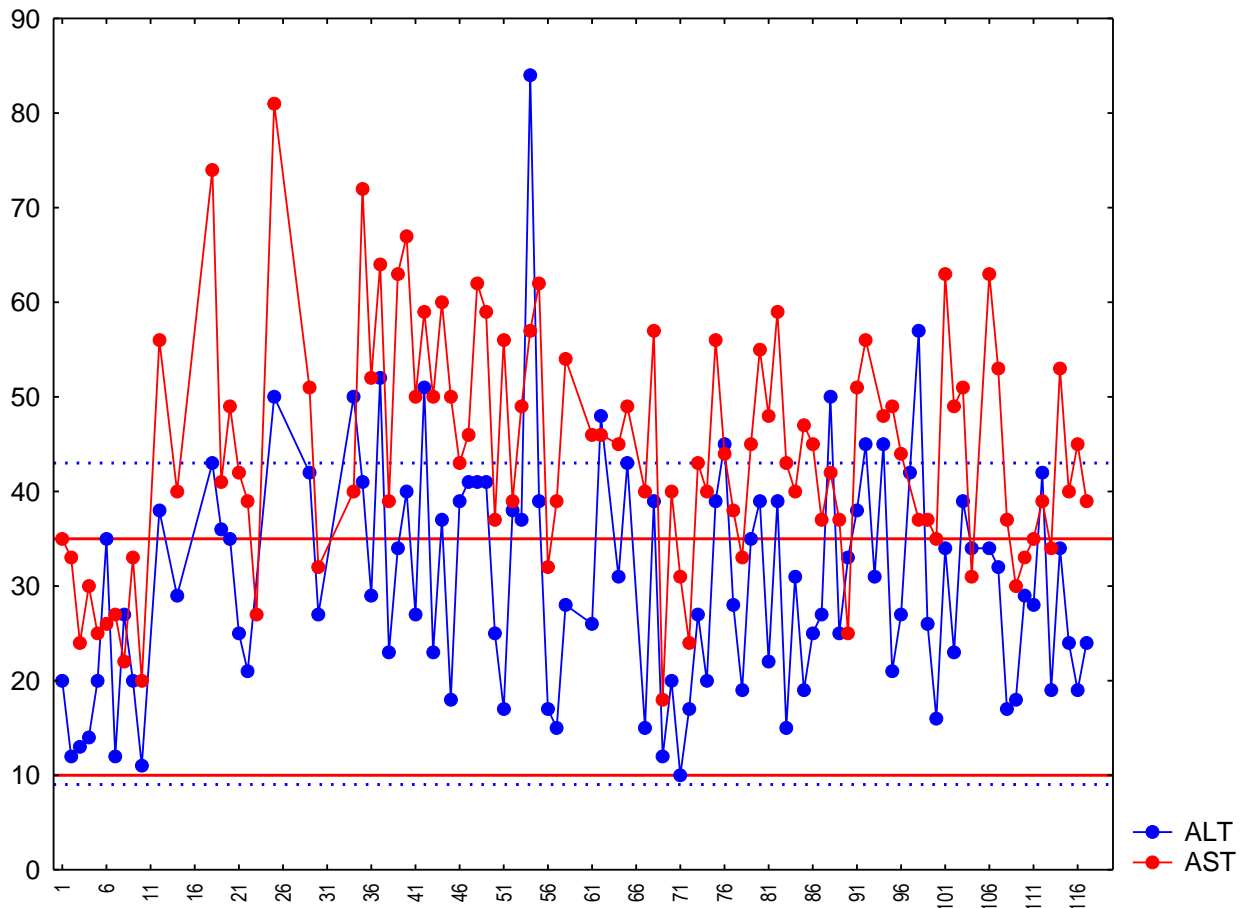
Grafic 5. Distribution of values of CRP at admission and discharge.

It is shown that there are statistically significant differences between the two samples for CRP, in admission and discharge.

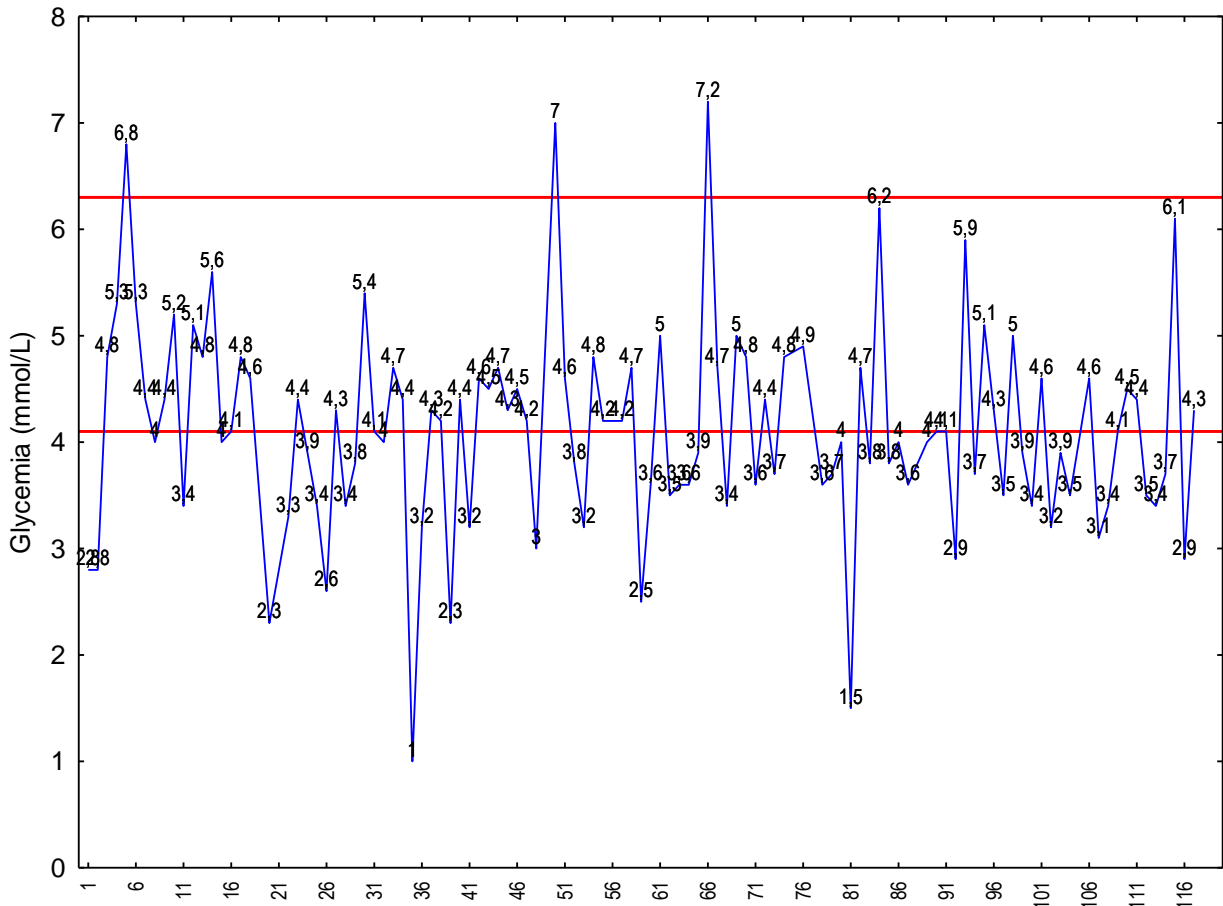


Grafic 6. Distribution of values of Ht at admission and discharge.

It is shown that there are statistically significant differences between the two samples for HEMATOCRIT, in admission and discharge, generally bellow normal range.



Grafic 7. Distribution of values of ALT and AST at admission and discharge.



Grafic 8. Distribution of values of glikemia at admission and discharge.

Дискусија

Ротавирусите се веќе скоро 50 години доминантен патоген во етиологијата на дијареата особено во малата детска возраст, како таков се издвојува во сите региони во светот и развиените земји и во земјите во развој. За надгледување на циркулирање на ротавирусот од страна на ЕУ организирана е европска ротавирусна мрежа која опфаќа 11 земји од кои се собираат податоци пред и по воведувањето на активната превенција. Осознавањето на сите карактеристики на rotavirusnata bolest-zachestnost, potencijalno можност од тешки клинички manifestacii so letalen ishod poradi ekstremnata brza dehidratacija, negovoto begaње od intestinumot i можноста за ekstraintestinalni manifestacii i komplikacii, silen možen intrahospitalan patogen, i ne помалку важно голем импакт во ekonomskite трошоци на здравствениот систем, апсолутно implicira потреба од најдоброто лекување на bolesta-prevencijata.

Во нашиот проект ротавирусната етиологија ја докажавме кај 23,30% што корелира со податоците од студиите во земјите во развој, за разлика од оние во Белгија, Австрија, Германија, каде процентот е значително повисок што се објаснува со колективната згриженост на децата во сите видови на предшколски институции.

Доминираше малата доенечка возраст $x=8$ месеци, што е карактеристика за ротавирусната инфекција секаде во светот.

Како видот на исхрана значително влијае на созревање на локалниот цревен имунитет од посебана важност е што во нашиот проект и покрај ниската возраст на испитаниците, на природна исхрана по однос на доење е мал процент, само 21%. Тоа резултира со ниски вредности на серумското железо и развој на потешка клиничка слика кај истите.

Во однос на клиничката слика на прием скоро сите деца биле фебрилни ($x=38,5^{\circ}\text{C}$) со просечно траење на температурата од 4 дена. Доминантните симптоми повраќањето и течните столица се изразени на прием со средно 7 столица/24 часа и 5 повраќања. Релативно лошиот нутритивен статус, високата фебрилност и бројните столица и повраќање, како и позитивната епидемиолошка анкета кај 59 деца поради престојот во друга институција, болничка или градинка, имплицира подолга хоспитализација од просечно 6 дена, што е значително подолго од онаа во развиените европски земји. Високата фебрилност и бројните столица и повраќање резултираат со сигнификантна разлика во вредностите на хематокритот, Ле, електролитите и гликемијата на приемот и при напуштање на болницата. Забележана беше и сигнификантна разлика во вредностите на Лу и ЦРП. Иако се работи за група на сериозно акутно дехидрирани мали деца, компензаторните механизми на организмот следени особено преку вредностите на електролитите, АБС, Пх и БЕ покажуваат тенденција кон одржување во крајните физиолошки граници. За одбележување е доминантна изонатремиска дехидратација но со значајно отстапување на вредностите на електролитите од референтните вредности на приемот во однос на истите при испис.

Она што е забележано последната декада во светот особено во Италија, Финска и другите западни земји како и Јапонија се екстраинтестинални манифестации во склоп на ротавирусната инфекција поради што оттогаш се нарекува ротавирусна болест. Од бројните можни екстраинтестинални презентации на ротавирусната болест во нашиот проект нотирани се бронхити, мезентериален лимфаденит, горнореспираторни инфекции и раш.

Заклучок

Ротавирусната инфекција како најчеста потврдена причина на диареата во доенечката и малата детска возраст со развој на тешка клиничка слика, со дехидратација и бројни пореметувања во лабораторискобиохемиските параметри и можни компликации и екстраинтестинални манифестации е сериозен здравствен и економски проблем во нашата земја. Како се работи за можно превентабилно заболување со веќе етаблирана и воведена задолжителна имунизација потребно е нејзино континуирано спроведување

како би се следеле ефектите од истата што би довело до намалување на инциденцата, а со тоа и потребата за хоспитализација и лекување на ротавирусната болест.

Референци

1. Adlhoch C., M. Hoehne, M. Littmann, et al. Rotavirus vaccine effectiveness and case-control study on risk factors for breakthrough infections in Germany: 2010–2011 *Pediatr Infect Dis J*, 32 (2) (2013), pp. e82–e89
2. Bellido-Blasco J.B., S. Sabater-Vidal, MdM Salvador-Ribera, et al. Rotavirus vaccination effectiveness: a case-case study in the EDICS project, Castellon (Spain) *Vaccine*, 30 (52) (2012), pp. 7536–7540
3. Braeckman T, K. Van Herck, N. Meyer, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study *BMJ*, 345 (2012), p. e4752
4. Buttery JP, Lambert SB, Grimwood K, Nissen MD, Field EJ, Macartney KK, et al. Reduction in rotavirus-associated acute gastroenteritis following introduction of rotavirus vaccine into Australia's National Childhood vaccine schedule. *Pediatr Infect Dis J* 2011 Jan;30(1 Suppl):S25-9
5. Castilla J, X. Beristain, V. Martinez-Artola, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre: Spain *Vaccine*, 30 (3) (2012), pp. 539–543
6. Folorunso OS, Sebolai OM. Overview of the Development, Impacts, and Challenges of Live-Attenuated Oral Rotavirus Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2020 Jun 27;8(3):E341. doi: 10.3390/vaccines8030341.
7. Gervasi G, Capanna A, Mita V, Zaratti L, Franco E. Nosocomial rotavirus infection: An up to date evaluation of European studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Sep;12(9):2413-8. doi: 10.1080/21645515.2016.1183858. Epub 2016 May 16.
8. Ghazanfar H, Naseem S, Ghazanfar A, Haq S. Rotavirus vaccine--a new hope. *J Pak Med Assoc*. 2014 Oct;64(10):1211-6.
9. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity, and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S12–21.

10. Hemming M, Huhti L, Räsänen S, Salminen M, Vesikari T. Rotavirus antigenemia in children is associated with more severe clinical manifestations of acute gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Apr;33(4):366-71. doi: 10.1097/INF.000000000000118.
11. Karafillakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine*. 2015 Apr 27;33(18):2097-107. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.03.016. Epub 2015 Mar 18
12. Muhsen K, G. Chodick, S. Goren, V. Shalev, D. Cohen The uptake of rotavirus vaccine and its effectiveness in preventing acute gastroenteritis in the community *Vaccine*, 29 (1) (2010), pp. 91–94
13. Paulke-Korinek M, H. Kollaritsch, S.W. Aberle, et al. Sustained low hospitalization rates after four years of rotavirus mass vaccination in Austria *Vaccine*, 31 (24) (2013), pp. 2686–2691358.
14. Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:S48–55.
15. Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Martínón-Torres F. Systemic features of rotavirus infection. *J Infect*. 2016 Jul 5;72 Suppl:S98-S105. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.029. Epub 2016 May 12.
16. Shaheen MNF. Rotavirus gastroenteritis among hospitalized children under 5 years of age in the Eastern Mediterranean Region: a review. *East Mediterr Health J*. 2019 Aug 19;25(6):422-430. doi: 10.26719/emhj.18.054.
17. Stojkovska S et al .Evaluation of a rotavirus acute gastroenteritis severity score in hospitalized children over a ten year period in a clinic of infectious diseases , Skopje , R. Macedonia; contributions *Sec.Med.Sci.*, XXXIV 2,2013
18. Vesikari T, M. Uhari, M. Renko, et al.Impact and effectiveness of RotaTeq vaccine based on 3 years of surveillance following introduction of a rotavirus immunization program in Finland *Pediatr Infect Dis J*, 32 (12) (2013), pp. 1365–1373
19. Tissera MS, Cowley D, Bogdanovic-Sakran N, Hutton ML, Lyras D, Kirkwood CD, BATTERY JP. Options for improving effectiveness of rotavirus vaccines in developing countries. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Apr 3;13(4):921-927. doi: 10.1080/21645515.2016.1252493. Epub 2016 Nov 11.
20. Vlasova AN, Kandasamy S, Chattha KS, Rajashekara G, Saif LJ. Comparison of probiotic lactobacilli and bifidobacteria effects, immune responses and rotavirus vaccines and infection in different host species.*Vet Immunol Immunopathol*. 2016 Apr;172:72-84. doi: 10.1016/j.vetimm.2016.01.003. Epub 2016 Jan 14.

http://manu.edu.mk/prilozi/41_3/3.pdf

Ова е линкот на кој се добива публикуван труд произлезен од научната работа на проектот.