

616.34-002-036.22:576.858:616.988

KLASIFIKACE LIDSKÝCH ROTAVIRŮ A NOVÉ POZNATKY O EPIDEMIOLOGII ROTAVIROVÝCH INFEKČÍ

Plk. MUDr. Vladislav HRONOVSKÝ, CSc.
Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha
(náčelník: plk. MUDr. Vladimír Kotlář, CSc.)

Rotaviry – významní původci lidských a zvířecích gastroenteritid (GE) – jsou neobalené RNA viry o průměru 70 nm, které tvoří samostatný rod Rotavirus v rámci čeledi Reoviridae. Jejich genom představuje dvouvláknová RNA tvořená 11 genovými segmenty. Segmentací genomu připomínají rotaviry viry chřipky včetně obdobné schopnosti genetických rekombinací se vznikem nových antigenních variant. Intaktní virióny mají dvouvrstevný proteinový kapsid, jehož vnější vrstva obsahuje typově specifické antigeny (glykoprotein VP 7 a protein VP 3) indukující protektivní virus-neutralizující protilátky; vnitřní kapsidická vrstva obsahuje mj. strukturální protein VP 6 se skupinovou a podskupinovou antigenní specificitou, prokazovanou pomocí řady sérologických metod (3, 5, 10).

Moderní molekulárně-biologické přístupy umožnily elektroforetickou analýzu genomu rotavirů, stanovení primární struktury jednotlivých genů, charakterizaci jimi kódovaných proteinových produktů i srovnávací molekulárně-epidemiologické studie (14). Komplexní analýzy antigenního složení řady rotavirových kmenů, zejména pomocí vysoce specifických monoklonálních protilátek namířených proti antigenně aktivním místům vnějšího nebo vnitřního kapsidu (6, 7, 16 aj.), umožnily získat představu o struktuře a lokalizaci antigenů odpovědných za

různé stupně zkřížené (skupinové, podskupinové, typově specifické) reaktivity i o jiných funkcích virových proteinů. Spolu s výsledky studia dalších biologických a sérologických vlastností (hemaglutinace aj.) vedly uvedené poznatky v posledních letech k přehodnocení a zpřesnění klasifikačního členění lidských (i zvířecích) rotavirů, které v přehledu shrnuje tabulka 1.

Původní představa, že všechny rotaviry mají společný skupinově specifický antigen, která mj. vedla k vývoji skupinových diagnostických testů (zvl. různých variant testů ELISA), byla korigována v souvislosti s opakovanými nálezy antigenně zcela odlišných virů s typickou elektronopticky prokazovanou rotavirovou morfologií. Tyto tzv. **atypické rotaviry** (označované též jako **pararotaviry**) dnes tvoří – na základě společných zkříženě reagujících antigenů, jejichž determinanty jsou zřejmě na více strukturách vnitřního kapsidu (zejména VP 6) – další čtyři skupiny (označované B, C, D, E) rotavirů; z nich pouze viry skupiny B a C byly identifikovány u lidí, u nichž ovšem výrazně převažují klasické rotaviry skupiny A. Skupinová diferenciací je možná pomocí různých sérologických technik, zvl. imunofluorescence (IF), ELISA, imunní elektronové mikroskopie (IEM) aj.

V rámci skupiny A lidských rotavirů byly různými sérologickými testy (ELISA, IAHA – imunoadhe-

Tabulka 1

Přehled klasifikace lidských rotavirů

Klasifikační zařazení	Počet členů označení	Diagnosticky významná struktura viru	Základní diagnostické testy	Poznámka
Skupina	3 (A, B, C)	spec. determinanta VP 6 aj.	ELISA, IF, IEM, KFR	A – většina lidských rotavirů B – lidské rotaviry dospělých
Podskupina	3 (I, II, III)	spec. determinanta VP 6	ELISA, IAHA, KFR	I – většina lidských rotavirů
Sérotyp	5 (1–5)	VP 3 VP 7	VNT	Sérotyp 2 pouze v podskupině I
Elektroforetyp	2 dlouhý – I krátký – II	10. a 11. fragment RNA	PAGE	Pouze u skupiny A I – pomalá migrace II – rychlá migrace

renční hemaglutinační test) a posléze na základě charakteristické elektroforetické migrace některých genových segmentů RNA odlišeny **3 podskupiny** (I, II, III), jejichž antigenní specifity se váží na protein VP 6 vnitřního kapsidu virionu; většina lidských rotavirů patří do podskupiny I.

Na základě sérotypizací pomocí virus-neutralizačních testů (VNT), tj. neutralizací cytopatogenní aktivity popř. tvorby tzv. plaků in vitro specifickými antiséry, je dnes – zatím v rámci A skupiny lidských rotavirů – identifikováno **5 sérotypů** (1–5); jejich antigenní specifity jsou vázány především na glykoprotein vnějšího kapsidu VP 7 a v menší míře na vnější kapsidický protein VP 3. Kromě VNT lze k určení sérotypů použít i specifické IF nebo ELISA testy zejména s využitím příslušných monoklonálních protilátek (16 aj.).

Kromě sérologického třídění se jako klasifikační a zejména molekulárně-epidemiologický marker uplatňuje stanovení tzv. **elektroforetypu**, tzn. určení charakteru migrace genových fragmentů v polyakrylamidové elektroforéze (PAGE). U lidských rotavirů skupiny A byly identifikovány dva elektroforetypy (I, II) s odlišnou pohyblivostí 10. a 11. genového segmentu.

Současné možnosti a metodické přístupy k laboratorní diagnostice rotavirových infekcí jsou přehledně zpracovány a zhodnoceny v příručce B. Korycha (11).

Rotaviry skupiny A jsou známy jako původci různě závažného syndromu gastroenteritidy (charakterizovaného horečkou, průjmami, zvracením) s nejvyšší incidencí u dětí od 6 do 24 měsíců. Podíl klinicky manifestních infekcí se odhaduje na 10–40 % v závislosti na geografických a sociálních podmínkách (5 aj.). Závažnost rotavirových GE je podstatně vyšší v rozvojových zemích tropického a subtropického pásma, kde se významně podílí na dětské úmrtnosti. V západní Evropě a v USA tvoří kolem 50 % hospitalizovaných pediatrických případů.

Účast rotavirů na klinickém syndromu GE dospělých se naopak donedávna považovala za nevýznamnou a možnost závažnějšího průběhu se připouštěla

v podstatě jen v nejstarších věkových skupinách a u jinak oslabených jedinců. V poslední době se však na problematiku soustředila zvýšená pozornost a byla získána řada dokladů a výsledků epidemiologických rozborů (2, 9, 13 aj.), které podstatně mění dosavadní představy o výskytu a významu rotavirových infekcí u dospělé populace. Zhodnocení desítek epidemiologických studií rotavirových GE a analýzy epidemiologických souvislostí dnes dovolují uzavřít, že rotavirové infekce dospělých (při samozřejmě výrazně vyšší frekvenci u dětí do dvou let) jsou běžné ve všech věkových skupinách. Cílená sledování protilátkových hladin svědčí o tom, že prakticky každý dospělý člověk se s rotavirovou nákazou opakovaně setkal a že infekce jedním typem nechrání před reinfekcí typem jiným, popřípadě i stejným. V epidemickém procesu mají nepochybně důležitou úlohu časté subklinické infekce a přenos viru mezi asymptomatickými jedinci (1).

Zejména zavedení ELISA testů na detekci antigenů a protilátek specifických pro jednotlivé skupiny umožnilo cílené studium prevalence jiných než A rotavirů v lidské populaci (2, 13 aj.). To dovolilo ozřejmit evidentní **význam rotavirů skupiny B**, vyskytující se běžně u vepřů, ovcí a hovězího dobytka (mj. např. i ve Velké Británii), i v etiopatogenezi GE dospělých, a to především v některých oblastech Asie. Epidemiologický význam rotavirů B byl zatím prokázán zejména v Číně. Jak bylo laboratorně ověřeno, odpovídaly rotaviry B za každoroční epidemický výskyt GE dětí a dospělých všech věkových skupin, často s choleriformním průběhem, které byly v posledních 5–6 letech (od r. 1982–83) zaregistrovány v některých oblastech ČLR (4, 8, 15 aj.). Situace připomíná známou souvislost vzniku epidemických shiftových subtypů A chřipkových virů s přirozenými genetickými rekombinacemi zvířecích a lidských kmenů, geograficky vázaných rovněž na východní Asii.

V současné literatuře dostupné údaje dovolují vymezit pět základních forem výskytu rotavirových in-

fekcí dospělých, resp. epidemiologických situací, kdy je třeba se na možnost rotavirové etiologie diagnosticky zaměřit (9 aj.).

1. Sekundární infekce dospělých jako důsledek kontaktu s pediatrickými případy. Jde zřejmě o nejčastější příčinu rotavirových GE dospělých, zvláště matek nemocných dětí a personálu pediatrických zařízení. Patří sem řadu let popisované zimní familiární výskyty („Winter vomiting disease“), kde hraje roli zejména nedostatečná hygiena při ošetřování nemocných dětí s průjmy, zvláště kontakt se stolicí při manipulaci s plenami. Podle publikovaných studií se incidence u dospělých kontaktů pohybuje od 30 do 70 %. Výskyt sekundárních infekcí a jejich klinická manifestnost závisí mj. na virulenci cirkulujících kmenů, nebyl naopak prokázán významnější ochranný efekt preexpoziciálních sérových protilátek.

Hlavním způsobem sekundárního šíření viru je přímá fekálně-orální infekce a přenos prostřednictvím kontaminovaných předmětů. Napomáhá tomu relativní odolnost rotavirů, které si – zejména ve stolicovém materiálu – podržují infektivitu nejméně týden při pokojové teplotě a 50% relativní vlhkosti (12). Na základě klinických příznaků i nálezů rotavirových antigenů v lidských respiračních sekretech připouštějí někteří autoři i možnost inhalačních rotavirových infekcí.

2. Vodní rotavirové epidemie – charakterizované nezdědkou vyšší nemocností dospělé populace než dětí. Jde o epidemie vázané na společný zdroj, nejčastěji kontaminovanou vodu, které rovněž souvisejí s relativní stabilitou rotavirů ve vnějším prostředí včetně odpadních vod. Byla popsána řada rotavirových epidemií zpravidla s výrazným symptomatickým postižením dospělé populace. Příkladem jsou dvě velké epidemie popsané v r. 1982–83 v Číně, během nichž bylo zaznamenáno přes 12 000 dospělých nemocných a které vznikly z vody kontaminované fekáliemi s obsahem rotavirů skupiny B (8 aj.). Nejvyšší výskyt byl u 10–40letých s vrcholem (28 %) ve věkové skupině 30–40letých. Vodní rotavirové epidemie byly mj. popsány i ve Švédsku (více než 30% výskyt nemocných dětí a dospělých), v Coloradu (USA) s postižením dospělých 43,8 % a v SSSR, kde byla v r. 1981 zaznamenána explozivní vodní epidemie s 18 nemocnými dětmi a 155 dospělými (17). Smíšená epidemie (rotavirus + Sh. sonnei) s nemocností přes 70 % byla v r. 1982 popsána mezi 14–18letými studenty v Rio de Janeiro. Tyto a další údaje naznačují, že – zejména v místech s nižší sanitárně-hygienickou úrovní – jsou rotavirové GE častější než se všeobecně předpokládá.

Relativně vyšší incidence u dospělých souvisí zřejmě s častější konzumací větších kvant kontaminované vody. Je třeba současně připustit, že dostupné epidemiologické údaje zdaleka nepostihují skutečnou situaci, protože virologická diagnostika rotavirů není zdaleka všude zavedena do rutinní laboratorní praxe.

3. Cestovní průjmy – označované v literatuře jako „traveler's diarrhea“ – se spojují zvláště s cestami do méně rozvinutých zemí. Dřívější představa o jejich převážně bakteriální a parazitární etiologii je korigována novějšími poznatky z cílených izolačních a séroepidemiologických studií vybraných skupin turistů. Podle nich se i zde v poměrně značné míře uplatňují rotaviry, a to ve 20–30 %; za jejich hlavní zdroj se vzhledem k výraznému postižení dospělých pokládá rovněž kontaminovaná voda.

Rotavirové cestovní GE mají různě závažnou klinickou symptomatologii, značná část infekcí je bezpříznaková. Příčiny nejsou zcela jasné, uvádějí se rozdíly v imunitní odpovědi zčásti modifikované preexistující imunitou, souběžné infekce jinými patogeny, rozdílná dávka a virulence infikujícího viru i hostitelské faktory, jako stres, požívání drog apod.

4. Epidemická ohniska rotavirových GE v izolovaných nebo uzavřených kolektivech dospělých, často bez zřejmého či prokázaného kontaktu s dětmi. Jde zvláště o nozokomiální vzplanutí s různě vysokým stupněm postižení (50–70 %), která např. na geriatrických odděleních nebo v domovech důchodců mohou mít – vzhledem k celkovému zdravotnímu stavu nemocných – závažný průběh i prognózu. Včasná etiologická diagnóza má proto zejména zde značný význam pro racionalizaci protiepidemických a léčebných opatření.

Naprostá většina úmrtí popsaných v souvislosti s rotavirovou GE připadá na osoby starší 60 let. Jde o zřejmý důsledek horšího stavu výživy nemocných, většího sklonu k dehydrataci a kardiovaskulárním komplikacím i oslabení imunitních reakcí, především lokální střevní protilátkové odezvy, které se u rotavirů připisuje hlavní protekční význam.

Podobně jako u chřipky mohou časově omezená ohniska rotavirových infekcí v malých a izolovaných skupinách populace souviset s výskytem nových antigenických variant viru.

5. Endemické rotavirové infekce zahrnují 5–10 % případů sporadických průjemových onemocnění dospělých v různých oblastech zejména tropického a subtropického pásma, jejichž závažnost vyžaduje hospitalizaci. Toto vymezení současně naznačuje, že skutečný výskyt endemických nebo sporadických rotavirových GE dospělých, tzn. krátkodobých případů s mírnou symptomatologií, je podstatně vyšší, třebaže část z nich by při dostupnosti bližších epidemiologických údajů bylo možno klasifikovat jako epidemické, popř. je zařadit mezi sekundární pediatrické nákazy.

Závěr

Předložený souhrn poznatků, zejména údaje o vodních epidemiích rotavirových GE, přináší nejen některé nové pohledy na epidemiologický význam rotavirů pro dospělou populaci, ale je podnětný i z vojensko-zdravotnického hlediska. Dovoluje uzavřít, že

i v případech nebakteriálních, resp. bakteriologickým vyšetřením neobjasněných hromadných **alimentárních infekcí ve vojenských kolektivech** je třeba myslet na rotavirovou etiologii a včas tímto směrem orientovat laboratorní diagnostiku.

Souhrn

Sdělení podává informativní přehled o současných přístupech k třídění lidských rotavirů a shrnuje nové poznatky o jejich úloze v etiologii průjemových onemocnění dospělé populace včetně epidemiologické charakteristiky jejich výskytu.

Literatura

1. BARRÓN-ROMERO, B. L. et al.: Asymptomatic rotavirus infections in day care centers. *J. Clin. Microbiol.*, 22, 1985, č. 2, s. 116–118.
2. BROWN, D. W. G. et al.: Prevalence of antibody to group B (atypical) rotavirus in humans and animals. *J. Clin. Microbiol.*, 25, 1987, č. 2, s. 316–319.
3. BUKRINSKAJA, A. G.: Rotavirusy: struktura, chimičeskij sostav, biologičeskije svojstva. *Vopr. Virusol.*, 1986, č. 6, s. 645–654.
4. CHEN, G. M. et al.: Chinese adult rotavirus is a group B rotavirus. *Lancet*, II, 1985, s. 1123.
5. CUKOR, G. – BLACKLOW, N. R.: Human viral gastroenteritis. *Microbiol. Rev.*, 48, 1984, č. 2, s. 157–179.
6. COULSON, B. S. et al.: Non-neutralizing monoclonal antibodies to a trypsin-sensitive site on the major glycoprotein of rotavirus which discriminate between virus serotypes. *Arch. Virol.*, 93, 1987, s. 199–211.
7. HEATH, R. – BIRCH, CH. – GUST, J.: Antigenic analysis of rotavirus isolates using monoclonal antibodies specific for human serotypes 1, 2, 3 and 4 and SA 11. *J. gen. Virol.*, 67, 1986, s. 1455–1466.
8. HUNG, T. et al.: Water-borne outbreak of rotavirus diarrhoea in adults in China caused by a novel rotavirus. *Lancet*, I, 1984, s. 1140–1142.
9. HRDY, D. B.: Epidemiology of rotaviral infection in adults. *Rev. Inf. Dis.*, 9, 1987, č. 3, s. 461–469.
10. KAPIKIAN, A. Z. et al.: Rotavirus: The major etiologic agent of severe infantile diarrhea may be controllable by a „Jennerian“ approach to vaccination. *J. inf. Dis.*, 153, 1986, č. 5, s. 815–822.
11. KORYCH, B.: Laboratorní diagnostika virových gastrointestinálních onemocnění. *Mikrobiologické vyšetřovací metody*. Sv. 6. Avicenum, Praha. 80 s.
12. MOE, K. – SHIRLEY, J. A.: The effects of relative humidity and temperature on the survival of human rotavirus in faeces. *Arch. Virol.*, 72, 1982, s. 179–186.
13. NAKATA, S. et al.: Detection of antibody to group B adult diarrhea rotaviruses in humans. *J. Clin. Microbiol.*, 25, 1987, č. 5, s. 812–818.
14. NAGAKOMI, O. et al.: Genetic analysis of human rotavirus that belongs to subgroup I but has an RNA pattern typical of subgroup II human rotaviruses. *J. Clin. Microbiol.*, 25, 1987, č. 7, s. 1159–1164.
15. SU, C. et al.: An outbreak of epidemic diarrhoea in adults caused by a new rotavirus in Anhui province of China in the summer of 1983. *J. Med. Virol.*, 19, 1986, s. 167–173.
16. TANIGUCHI, K. et al.: Direct serotyping of human rotavirus in stools by an enzyme-linked immunosorbent assay using serotype 1-, 2-, 3- and 4- specific monoclonal antibodies to VP 7. *J. inf. Dis.*, 155, 1987, č. 6, s. 1159–1166.
17. ZAMOTIN, B. A. et al.: Gruppovye zabolevanija rotavirusnoj etiologii s vodnym putem rasprostraneniya. *Ž. Mikrob., Epidemiol., Immunol.*, 11, 1981, s. 100–103.

Klíčová slova: Klasifikace lidských rotavirů; Epidemiologie rotavirových nákaz.