

CARACTERISTICA CLINICO-EPIDEMIOLOGICĂ ȘI PARTICULARITĂȚILE MOLECULAR-GENETICE ALE INFECȚIEI ROTAVIRALE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Tatiana Juravliov¹ – asistent universitar,

Ion Bîrcă² – doctorand,

Constantin Spînu² – dr.hab.șt.med., profesor universitar,

Ludmila Bîrcă³ – dr.șt.med., conferențiar cercetător,

Galina Rusu¹ – dr.șt.med., conferențiar universitar,

Natalia Caterinciuc² – dr.șt.med.,

Stela Cornilova³ – șef secție,

Rodica Tatarciuc³ – medic infecționist,

¹Catedra Boli infecțioase, Universitatea de Stat de Medicină

și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Clinica Boli infecțioase la copii „Valentina Halitov”,

²Centrul Național de Sănătate Publică,

³IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, mun. Chișinău

Rezumat

Morbiditatea prin infecția rotavirală (IRV) în Republica Moldova a scăzut considerabil ca urmare a implementării vaccinului rotaviral, păstrându-se sezonabilitatea infecției în perioada rece a anului, dar cu o intensitate mai slab exprimată, cu afectarea preponderentă a copiilor cu vârstă de 1-5 ani. Cele mai des întâlnite genotipuri în perioada pre-vaccinală au fost: G1P[8]; G9P[8]; G4P[8] și în cea post-vaccinală: G4P[8]; G2P[4]; G1P[8]. IRV a evoluat ca mono-IRV (77,0%) și mixt-IRV (23,0%), ultima fiind asociată mai frecvent cu enterobacterii condiționat patogene, în ambele grupuri fiind înregistrate forme clinice severe.

Cuvinte-cheie: Moldova; rotavirus; supravegherea sentinelă, infecția rotavirală

Summary

Clinical and epidemiological characteristics and molecular-genetic particularities of rotaviral infection in the Republic of Moldova

Morbidity due to rotavirus infection in the Republic of Moldova decreased considerably as a result of the rotavirus vaccine implementation, keeping the seasonality of the infection in the cold season but with a less pronounced intensity, predominantly affecting children aged 1-5 years. The most common genotypes in the pre-vaccination period were: G1P[8]; G9P[8]; G4P[8] and in the post-vaccination period: G4P[8]; G2P[4]; G1P[8]. Rotavirus infection evolved as mono-RI in 77.0% and mixed-RI in 23.0% cases, mixed-RI being more commonly associated with pathogenic enterobacteria, in both groups were recorded severe clinical forms.

Key words: Moldova, rotavirus, hospital-based surveillance, rotavirus infection

Резюме

Клинико-эпидемиологическая характеристика и молекулярно-генетические особенности ротавирусной инфекции в Республике Молдова

Заболееваемость ротавирусной инфекцией (РИ) в Республике Молдова значительно сократилась после внедрения ротавирусной вакцины, но сохранилась сезонность инфекции в холодный период года и с менее выраженной интенсивностью, преимущественно у детей в возрасте 1-5 лет. Наиболее распространенные генотипы в период до внедрения вакцины были: G1P[8]; G9P[8]; G4P[8], а после внедрения вакцины: G4P[8]; G2P[4]; G1P[8]. Ротавирусная инфекция протекала как моно-РИ в 77,0% и микст-РИ в 23,0% случаев, причем последняя форма часто ассоциировалась с условно-патогенными бактериями, в обеих группах были зарегистрированы тяжёлые клинические формы заболевания.

Ключевые слова: ротавирус, стационарный эпидемиологический надзор, ротавирусная инфекция

Introducere. Boala diareică acută (BDA) reprezintă o problemă de importanță globală, în special pentru țările în curs de dezvoltare. Anual sunt înre-

gistrate circa 0,6 milioane decese și 114 milioane de episoade de diaree printre copiii sub 5 ani, cauzate de BDA [1, 10, 12]. Datele statistice la nivel global re-

levă, că 40,0% din cazurile spitalizate de BDA sunt provocate de rotavirus, iar odată cu majorarea vârstei persoanelor, expuse riscului de infectare, această cifră scade substanțial. În Republica Moldova anual se înregistrează circa 10 mii cazuri de boli diareice acute de etiologie nedeterminată, inclusiv cazuri letale la copii până la 5 ani, conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate în a.2016 a fost înregistrat un caz letal [2, 6, 8].

Rotavirusurile sunt cei mai importanți agenți cauzali ai bolii diareice acute deshidratante, fiind implicați în 12,0-71,0% din cazuri spitalizate de gastroenterită acută. Într-o zonă geografică circulă în același timp mai multe genotipuri, cele mai răspândite fiind G1P[8], G3P[8], G4P[8] și G2P[4]. Tipul predominant periodic se schimbă, datorită selecției naturale. Genotipurile rotavirusurilor sunt diverse în diferite zone geografice și nu prezintă excepție depistarea unor tipuri neobișnuite [3].

În ultimele 2 decenii nu a fost înregistrată nici o schimbare semnificativă a incidenței bolilor diareice în întreaga lume, inclusiv infecția rotavirală (IRV), dar numărul de decese atribuite diareii s-a înjumătățit ca urmare a îmbunătățirii nutriției și accesului la asistență medicală, terapiei de rehidratare orală și, în special, a imunizării copiilor contra acestei infecții [4, 9].

Necesitatea în crearea vaccinurilor rotavirale noi în lume, condiționează importanța evaluării răspândirii acestei infecții, estimării corecte a morbidității și letalității, cât și aprecierii impactului social cauzat de boală printre copiii sugari și de vârstă fragedă [5]. Datele obținute în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă a IRV a condiționat implementarea vaccinului rotaviral în Programul Național de imunizări în Republica Moldova din iulie 2012 [7, 11]. Acoperirea vaccinală cu vaccinul rotaviral în Republica Moldova rămâne sub nivelul necesar (95,0%), constituind 70,5% în a.2016. Anual în țară sunt înregistrate cazuri unice de IRV în rândul copiilor imunizați [13].

Pentru determinarea ponderii și caracteristicilor morbidității prin infecția rotavirală printre copiii cu vârsta de până la 5 ani în Republica Moldova, începând cu 01 iunie 2008, conform ordinului Ministerului Sănătății nr.252 din 20.06.2008, a fost implementat sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă la infecția rotavirală, parte componentă a studiului multicentric dirijat și finanțat de către Biroul European OMS.

Lucrarea dată a fost efectuată în cadrul acestui proiect și vizează evaluarea particularităților clinico-epidemiologice și molecular-genetice, de diagnostic și evoluție a morbidității prin infecția rotavirală la copii cu vârstă de până la 5 ani.

Material și metode. Studiul a fost realizat în conformitate cu protocolul de bază al OMS de apreciere a impactului gastroenteritelor, cauzate de rotavirusuri. Ca bază clinică pentru efectuarea cercetărilor a fost selectat Spitalul Clinic Municipal de boli contagioase de copii (mun. Chișinău), iar pentru efectuarea investigațiilor de laborator – laboratorul microbiologic al Centrului Național de Sănătate Publică.

Fiecare pacient a fost examinat conform Protocolului Clinic Național privind BDA la copil și standardelor medicale de investigații. Investigarea materiilor fecale s-a efectuat prin examen bacteriologic – coproculturi pentru enterobacterii patogene (EP) și condiționat patogene (ECP), virusologic – examenul imunofermentativ pentru depistarea antigenului rotaviral cu utilizarea test sistemelor ELISA (oferite de OMS), examen parazitologic.

Drept criterii de includere în studiu au servit: vârsta copilului mai mică de 5 ani, prezența diareii acute, durata diareii nefiind mai mare de 7 zile la momentul spitalizării.

Pentru excluderea cazului s-a utilizat cel puțin unul din criteriile indicate: vârsta copilului 5 ani și mai mult, durata diareii mai mare de 7 zile, copilul s-a aflat în staționar mai puțin de o zi (24 ore).

Rezultate și discuții. În perioada iunie 2008 – decembrie 2016, în supravegherea sentinelă la infecția rotavirală au fost incluși 8698 copii, din care 5083 în perioada pre-vaccinală și 3615 după implementarea vaccinului rotaviral. Pondere depistării antigenului rotaviral în materiile fecale ale copiilor internați cu BDA a constituit $40,1 \pm 1,4\%$ și $19,5 \pm 1,3\%$, respectiv pentru perioadele pre- și post-vaccinală, $p\text{-value} = < 0,00001$. IRV s-a caracterizat prin afectarea mai frecventă a copiilor cu vârsta de la 1 până la 5 ani, atât în perioada pre-vaccinală ($92,2 \pm 0,75\%$), cât și în perioada post-vaccinală ($96,3 \pm 0,62\%$). Pondere IRV în rândul copiilor cu vârsta mai mică de 1 an a scăzut considerabil în perioada post-vaccinală ($3,7 \pm 1,7\%$) față de cea pre-vaccinală ($7,8 \pm 1,9\%$) $p\text{-value} = < 0,0000001$.

Analiza morbidității prin IRV în dinamica anuală a stabilit, că lunile de sezon în perioada pre-vaccinală au fost decembrie–mai, iar în cea post-vaccinală – noiembrie–aprilie, totodată s-a micșorat ponderea numărului de cazuri prin IRV în structura morbidității cu BDA la copii până la 5 ani (figura 1).

În rezultatul efectuării investigațiilor molecular-genetice s-a reușit identificarea și secvențierea ARN-ului viral la 24,0% din copii cu IRV, determinându-se predominarea genotipurilor G1P[8]; G9P[8]; G4P[8] în perioada pre-vaccinală (06/2008–06/2012) și a genotipurilor G4P[8];

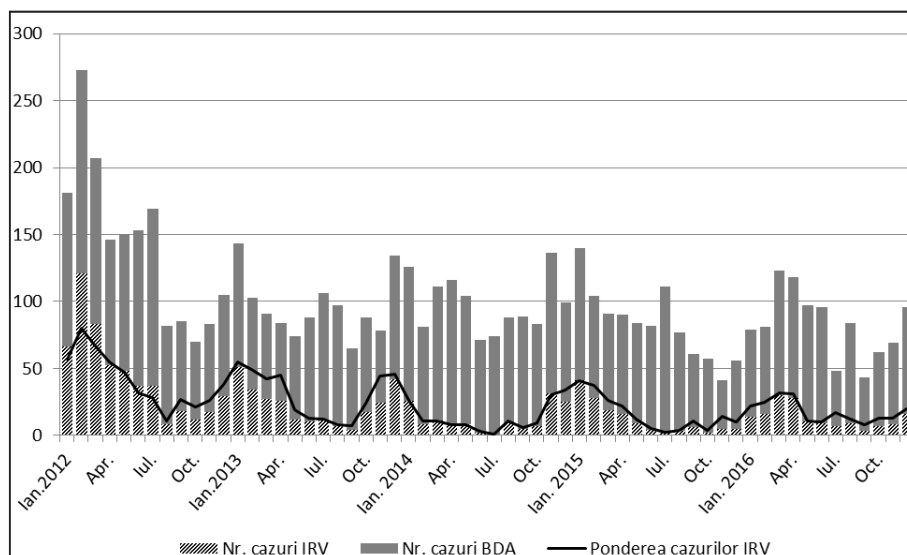


Figura 1. Distribuția cazurilor de BDA, IRV și ponderea infecției rotavirale la copiii până la 5 ani spitalizați, aa.2012–2016, supravegherea santinelă

G2P[4]; G1P[8] în cea post-vaccinală (07/2012–06/2016) (figura 2).

Pentru determinarea unor particularități clinico-evolutive ale IRV a fost analizată evoluția bolii la 157 copii spitalizați pe parcursul anului 2016. Majoritatea (102 sau 65,0%) copiilor erau de vârstă fragedă (0-3 ani), circa 1/3 (55 sau 35,0%) din pacienți aveau între 3 și 5 ani. Băieții au constituit 101 persoane (64,3%), fetițele – 56 persoane (35,7%), 19,1% copiii au contactat anterior cu persoane ce sufereau de disfuncție/infecție intestinală în familie sau la grădiniță. Cele mai multe cazuri au fost înregistrate în lunile de

iarnă-primăvară (decembrie-aprilie), fenomen caracteristic și pentru anii precedenți (aa.2012-2016).

IRV a debutat acut cu scaune diareice lichide la toți copiii, vome repetate la 96,2%, febră – la 94,0%, dureri în abdomen, slăbiciune generală – la 90,0% și meteorism – la 27,0% copii. Cei mai mulți pacienți au fost internați în stare gravă sau foarte gravă (79,6% și 3,8% respectiv) în primele 3 zile de la debutul bolii.

La momentul internării în spital diagnosticul de BDA s-a stabilit conform localizării topice a procesului inflamator: gastroenterită și enterită (63,0%), gas-

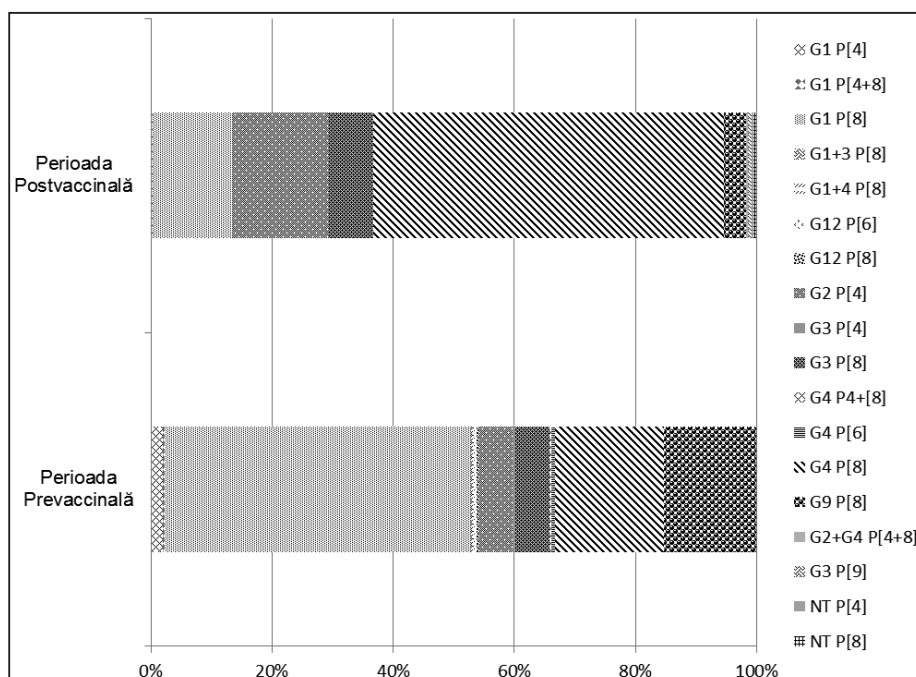


Figura 2. Rezultatele investigațiilor de genotipare a tulpinilor de rotavirus în perioada iunie 2008 – iunie 2016, Republica Moldova

troenterocolită și enterocolită (26,1%), toxiinfecție alimentară (8,9%), la 3 copii a fost apreciată hemocolită (1,9%). Pe parcurs, febra a atins valori maxime până la 39°C la 2/3 (77,1%) copii și s-a menținut circa trei zile. La 32 (20,4%) copii valorile temperaturii corporale au fost în limita 39,1-40,0°C. La 130 (86,1%) pacienți vomela s-au repetat până la 5-8 ori/zi, la 21 copii – chiar până la 20, cu durata până la 2-3 zile (90,7%). Toți copiii au avut diaree, manifestată prin scaune lichide, mai frecvent (68,0%) de culoare galbenă, de 3-9 ori/zi la 84,7% pacienți, 10-19 ori/zi – la 14,6% pacienți; cu o durată de până la 5 zile la 103 (65,6%), 6-7 zile – la 34 (21,7%), peste 7 zile – la 20 (12,7%) pacienți.

Hemoleucogramele pacienților cu IRV au prezentat anemie de gradul I-II (la 16,0%), leucocitoză (la 40,0%), neutrofilie (la 85,4%), devierea formulei leucocitare spre stânga (la 9,6%) și valorile VSH crescute (la 15,9%), leucopenie (la 1,9%).

Coproculturile la 121 (77,0%) pacienți au fost negative; la 36 (23,0%) pacienți au fost determinate enterobacterii condiționat patogene în titre diagnostice de 10^4 - 10^8 (*Escherichia spp.*, *Enterobacter spp.* etc.), ceea ce a permis stabilirea diagnosticului clinic final: mono-IRV la 121 copii (77,0%) și mixt-IRV – la 36 copii (23,0%).

Semne de deshidratare moderată au fost înregistrate la 110 (70,0%), severă – la 3 (2,0%) copii, inclusiv într-un caz asociate cu șoc hipovolemic gradul I. Alte complicații depistate pe parcursul evoluției IRV au fost: hepatita/nefrita toxică (24,9%); encefalopatia toxiinfecțioasă (16,6%); afecțiunea secundară a pancreasului (8,9%). La 73 pacienți (46,5%) boala a fost însoțită de maladii concomitente și de fon (bronhopneumonie, infecție a căilor urinare, pancreatită, viciu cardiac congenital etc.). IRV a decurs în formă severă la 47 (30,0%) și medie – la 110 (70,0%) pacienți.

Toți copiii cu IRV au fost tratați, aplicându-se rehidratarea orală, în 88,5% cazuri au fost administrate perfuzii endovenoase, preparate fermentative (pancreatină, mezim-forte), probiotice (multilac, linex, probiotic, lacto-G, subtil, lacidofil, iogurt). Preparate antimicrobiene au fost administrate în cazuri de IRV severă asociată cu infecție bacteriană sau/și prezența sindromului colitic. Cazuri letale nu au fost înregistrate, toți copiii au fost externați cu ameliorare.

Concluzii:

1. În anii 2012-2016, morbiditatea prin IRV în Republica Moldova a scăzut considerabil ca urmare a implementării vaccinului rotaviral, păstrându-se o incidență maximă în perioada rece a anului, cu afectarea preponderentă a copiilor cu vârsta de 1-5 ani.

2. Investigațiile molecular-genetice au demonstrat predominarea genotipurilor G1P[8]; G9P[8]; G4P[8] în perioada pre-vaccinală și a genotipurilor G4P[8]; G2P[4]; G1P[8] în cea post-vaccinală.

3. IRV a evoluat ca mono-IRV (77,0%) și mixt-IRV (23,0%), ultima fiind asociată mai frecvent cu enterobacterii condiționat patogene, în ambele grupuri fiind înregistrate forme severe.

4. Tratamentul tradițional recomandat de OMS s-a dovedit a fi eficace în IRV, rehidratare prin perfuzii endovenoase necesitând 88,5% de pacienți.

Bibliografie:

1. *Weekly epidemiological record*. 2013; 5, 88, 49-64.
2. *Supravegherea de Stat a Sănătății Publice În Republica Moldova*. Raport Național, 2015; 75-76.
3. Kapikian A.Z. *A rotavirus vaccine for prevention of severe diarrhoea of infants and young children: development, utilization and withdrawal*. Novartis Found Symp. 2001; 238:153-71.
4. Soriano-Gabarró M. et al. *Burden of rotavirus disease in European Union countries*. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(1 Suppl): S7_S11.
5. Penelope H. *Dennehy, Rotavirus Vaccines: an Overview*. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Jan; 21(1): 198-208.
6. Cojocaru R., Gheorghita S., Birca L., Juravliov T. et al. *Perfecționarea supravegherii și diagnosticului de laborator al infecției rotavirale în Republica Moldova*. Congresul Național de Microbiologie și Conferința Națională de Epidemiologie, Iași, 2011.
7. Gheorghita S., Birca L., Donos A., Wasley A., Birca I., Cojocaru R., Melnick A., Ciobanu S., Mosina L., Cortese M.M., Parashar U.D., Lopman B. *Impact of Rotavirus Vaccine Introduction and Vaccine Effectiveness in the Republic of Moldova*. *Clinical Infectious Diseases*. *Rotavirus Vaccine Impact in Moldova*, CID. 2016:62 (Suppl 2).
8. Juravliov T., Birca L., Rusu G., Spînu C., Gheorghita S., Cojocaru R. et al. *Infecția rotavirală la copii – etiologie, epidemiologie, tabloul clinic, diagnostic, tratament, profilaxie*. Recomandări metodice. Chișinău, 2014; 27 p.
9. Rusu G. *Boli infecțioase la copii*. Manual. Chișinău, 2012; 292 p.
10. Spînu C., Rusu G., Birca L. *Infecția rotavirală la copii – particularitățile clinico-epidemiologice, diagnostic, tratament, profilaxie*. Chișinău, 2005; 184 p.
11. WHO. *Generic protocols. (i) hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and (ii) a community based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children*. 2002, WHO/V&B/02.15.
12. Тимченко В.Н., Леванович В.В. *Острые кишечные инфекции в практике педиатра и семейного врача*. Санкт-Петербург, 2011; 544 с.
13. *Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova*. Raport Național, 2016; 52.