

Riialiina Fagerström

Virusmäärän ja kliinisten oireiden assosiaatio alle 1-vuotiaiden lasten RS-virusinfektioissa

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2025

Riialiina Fagerström

Virusmäärän ja kliinisten oireiden assosiaatio alle 1-vuotiaiden lasten RS-virusinfektioissa

Kliininen laitos

Kevätlukukausi 2025

Vastuhenkilö: Terho Heikkinen

*Turun yliopiston laaturjärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä.*



TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

FAGERSTRÖM, RIIALIINA: Virusmäärän ja kliinisten oireiden assosiaatio alle 1-vuotiaiden lasten RS-virusinfektioissa

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 12 s., 4 liites.

Lastentautioppi

Tammikuu 2025

---

RS-virus on alle 1-vuotiaiden lasten yleisin uloshengitysvaikeuden aiheuttaja, minkä lisäksi se on merkittävä lapsikuolleisuuden aiheuttaja maailmanlaajuisesti. Maassamme RS-virus aiheuttaa vuosittaisia epidemioita, jotka painottuvat talvikuukausiin. Taudinkuva vaihtelee lievästä flunssasta henkeä uhkaavaan alahengitystieinfektioon. Aikaisemmista tutkimuksista tiedetään, että isommilla lapsilla RS-viruksen määrä korreloi taudin vaikeusasteeseen. Koska alle 1-vuotiaat tarvitsevat RSV-infektion takia usein sairaalahoitoa, on tärkeää saada tietoa siitä, korreloiko virusmäärä kliinisten oireiden kanssa myös tässä ikäryhmässä. Tutkimustietoa alle 1-vuotiaiden RS-virusmäärän ja kliinisten oireiden assosiaatiosta on puutteellisesti. Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää, korreloiko virusmäärä alle 1-vuotiailla yskän, nuhan, kuumeen tai minkä tahansa oireen keston.

Tutkimuksen aineisto koostui Turun yliopistollisessa keskussairaalassa suoritettuun prospektiiviseen kohorttitutkimukseen osallistuneista lapsista vuosina 2017 ja 2018. Vanhemmat toivat lapsen tutkittavaksi, kun hänellä esiintyi kuumetta tai hengitystieoireita sekä täyttivät oirepäiväkirjaa. RSV-infektio vahvistettiin PCR-pohjaisella menetelmällä. Lopullinen tutkimukseen otettujen RSV-infektioituneiden lasten lukumäärä oli 116. Ct-arvo (cycle threshold) kuvaa sitä perimäaineksen monistusmäärää, jota laite tarvitsee havaitakseen viruksen. Lapset jaettiin Ct-arvojen mukaan eri ryhmiin, ja eroja oireiden kestossa vertailtiin.

Tutkimuksen keskeinen löydös oli, että tutkittavien joukosta ei voitu erottaa matalan ja korkean virusmäärän ryhmää. Näin voitiin isommilla lapsilla aikaisemmissa tutkimuksissa tehdä. Pienen virusmäärän omaavia lapsia oli vain muutamia. Tämä johti alle 1-vuotiaiden keskuudessa selkeän vertailuryhmän puuttumiseen. Tutkittavien Ct-luvuilla tehtyjen tilastollisten testien avulla ei saatu viitteitä kliinisten oireiden ja virusmäärän assosiaatiosta. Tarvitaan isompi tutkittavien joukko, jotta alle 1-vuotiailla voidaan luotettavasti tutkia asiaa.

Avainsanat: RS-virus, alahengitystieinfektio, lapset



## SISÄLLYS

|    |   |    |
|----|---|----|
| 1. | JOHDANTO.....   | 1  |
|    | 1.1 RS-virus .....  | 1  |
|    | 1.2 Rakenne ja lisääntyminen .....                          | 1  |
|    | 1.3 Epidemiologia .....                                     | 2  |
|    | 1.4 Patogeneesi .....                                       | 2  |
|    | 1.5 Taudinkuva .....  | 3  |
|    | 1.6 Diagnostiikka.....                                      | 4  |
|    | 1.7 Hoito ja ehkäisy.....                                   | 4  |
| 2. | TUTKIMUKSEN TARKOITUS .....                                 | 5  |
| 3. | AINEISTO JA MENETELMÄT .....                                | 6  |
| 4. | TULOKSET .....  | 7  |
|    | 4.1 Lasten RS-virusmäärän jakauma.....                      | 7  |
|    | 4.2 Kahden ryhmän välinen oireiden vertailu .....           | 7  |
|    | 4.3 Kolmen ryhmän välinen oireiden vertailu .....           | 8  |
|    | 4.4 Ryhmän 1 ja 3 välinen oireiden vertailu .....           | 8  |
|    | 4.5 Virusmäärän ja oireiden keston välinen korrelaatio..... | 9  |
| 5. | POHDINTA.....   | 9  |
|    | LÄHTEET .....   | 11 |
|    | LIITTEET.....   | 13 |

## 1. JOHDANTO

### 1.1 RS-virus

Akuutti alahengitystieinfektio on johtava lapsikuolleisuuden aiheuttaja maailmanlaajuisesti, ja yleisimpänä akuutin alahengitystieinfektion aiheuttajana lapsilla pidetään respiratory syncytial -virusta (RSV). RSV-infektion kliinisen ilmentymän kirjo on hyvin vaihteleva. Pikkulasten RSV-infektioihin liittyy vaarallisena alahengitystieinfektio (LRTI, lower respiratory tract infection), joka vaatii sairaalahoitoa. Virusta tunnetaan 2 tyyppiä, A ja B, joista yleensä toisen osuus populaatiossa dominoi epidemia-aikana. Tietyt, RSV:n aiheuttamalle vakavalle infektiolle altistavat riskiryhmät on tunnistettu. Silti tutkimustietoa siitä, mitkä tekijät ennustaisivat LRTI:n kehittymistä ja siten lapsen sairaalahoidon tarvetta tunnetaan puutteellisesti. Tietoa on puutteellisesti myös siitä, olisiko imeväisten virusmäärällä yhteyttä vakavaan tautiin sairastumiseen. (van Roekel ym. 2024.) Aikaisempien tutkimusten mukaan alle 10-vuotiailla lapsilla virusmäärä korreloi taudin vaikeusasteeseen ja keston, ja nämä lapset saattaisivat hyötyä virusmäärän pienentämisestä lääkkein (Uusitupa ym. 2020). RSV:n aiheuttama tautitaakka on suuri varsinkin alle 1-vuotiailla lapsilla, eikä sairastettu infektio anna suojaa uutta RSV-infektiota vastaan. RSV-infektio voidaan todeta mikrobiologisilla testeillä yhdessä kliinisten löydösten kanssa, ja viime aikoina RSV:tä vastaan on kehitetty uusia vasta-aineita. Tutkimus RSV:n käyttäytymisestä alle 1-vuotiailla on tärkeää, jotta saadaan näyttöä siitä, ketkä lääkkeistä hyötyisivät eniten.

### 1.2 Rakenne ja lisääntyminen

RS-virus on suuri vaipallinen, yksisäikeinen RNA virus, joka on kooltaan 100–300 nm. RS-virus kuuluu ortopneumovirusten sukuun, joka kuuluu yhdessä metapneumoviruksen kanssa pneumovirusten heimoon. RS-virusten muoto vaihtelee säikeisestä pyöreähköön. Genomissa on noin 15 000–19 000 emästä ja noin 6–10 geeniä. Viruksella on myös vaippa, joka sisältää hemagglutiniini- ja fuusioproteiineja. Niillä on keskeinen asema viruksen infektiivisyydessä ja patogeenisuudessa. Näiden rakenteiden konformaation tietäminen on tärkeää vasta-aineiden kehityksen kannalta. RS-viruksen glykoproteiini, pre-fusion proteini eli pre-F on tärkeä viruksen fuusioitumisessa isäntäsoluun. (Waris ja Heikkinen 2020.) Nimenomaan pre-F-proteiinia vastaan muodostuneilla vasta-aineilla on

merkittävä rooli RS-virusta kohtaan muodostuneessa immuunivasteessa. Pre-F-proteiiniin perustuvia rokote-ehdokkaista sekä monoklonaalisia vasta-aineita on viime aikoina kehitetty kiivaasti. (Mazur ym. 2023.)

Kun virus on tarttunut isäntäsoluun glykoproteiiniensa avulla, se fuusioituu solukalvoon F-proteiinin avulla ja vapauttaa perimärakenteensa solulimaan. Respiratory syncytial -nimitys tulee siitä, että infektoituneet solut muodostavat keskenään fuusioituneita jättiläsoluja, joita kutsutaan synsytioiksi. Isäntäsolun solulimassa alkaa viruksen genomien replikaatio. Uudet viruspartikkelit kootaan sytoplasmassa ja vapautuessaan ne saavat lipidivaipan. Viruksen itämisaikaa selittää hidas lisääntymissykli, n. 10-20 h. Lisääntyessään niissä tapahtuu myös runsaasti pistemutaatioita, mikä selittää sen, ettei elinikäistä immuniteettiä virusta kohtaan synny. Virukset eivät kuitenkaan ole kovin kestäviä, ja tuhoutuvat helposti pesuaineen avulla. (Waris ja Heikkinen 2020.)

### 1.3 Epidemiologia

RSV:tä esiintyy kaikkialla maailmassa, ja tutkimusten mukaan esimerkiksi vuonna 2019 RSV aiheutti 5-vuotiailla ja tätä nuoremmilla lapsilla n. 3,6 miljoonaa sairaalahoitajaksoa maailmanlaajuisesti. Valitettavasti RSV aiheutti tuolloin myös arviolta 100 000 kuolemaa tämän ikäisillä. RSV-infektioon sairastutaan tyypillisesti viimeistään 2 vuoden iässä, ja myöhemmällä iällä on tavallista sairastua infektiin, jopa useita kertoja. RSV on tyypillisesti aiheuttanut epidemioita, jotka alkavat myöhään syksyllä. Huiput esiintymisessä ovat pohjoisella pallonpuoliskolla tyypillisesti ajoittuneet joulukuun ja helmikuun väliin. Koronaviruksen (COVID-19) aiheuttaman pandemian myötä kaikkialla maailmassa koettiin laajat rajoitukset. Todennäköisesti tämä sekoitti monen viruksen, mukaan lukien RS-viruksen tyypillisen kausittaisen esiintymisen. Vuosina 2020–2021 RS-virusta tavattiin Euroopassa tavallista vähemmän, mutta monessa maassa havaittiin poikkeuksellinen esiintymispiikki kesällä. (van Roekel ym. 2024.)

### 1.4 Patogeneesi

RS-virus leviää pisaratartuntana, minkä lisäksi virus saattaa tarttua merkittävässä määrin myös aerosoliteitse. Virus itää 4–5 päivää ja sitä erittyy lapsilla noin viikon ajan. Lapset erittävät virusta aikuisia pidempään, ja joillain erityistä tapahtuu useita viikkoja toipumisen jälkeen. RS-virus tarttuu erityisesti ylähengitysteiden epiteeliin,

mutta leviää pikkulapsilla 1–3 päivän kuluessa alempiin hengitysteihin. RS-virus rajoittuu muuten terveillä lapsilla keuhkokudokseen, mutta immuunipuutteisilla voi muualle levitessään olla tappava. RS-viruksella on erityinen taipumus infektoida pienimpien keuhkoputkien haarojen, ilmatiehyiden epiteeliä. (Waris ja Heikkinen 2020.) Imeväisten keskuudessa riskitekijöitä RSV-infektion vakavalle muodolle ovat ennenaikainen synnytys (syntymä ennen raskausviikkoa 37), synnynnäiset keuhko- ja sydänsairaudet, alhainen syntymäpaino sekä immuunipuutokset. Ennenaikaisesti syntyneillä lapsilla altistavina tekijöinä ovat esimerkiksi keskimäärin vähemmän kypsynyt immuunijärjestelmä, pienemmät hengitystiet, vähentynyt vasta-aineiden siirtyminen istukan läpi sekä korkeampi riski bronkopulmonaariseen dysplasiaan. (Wang X. ym. 2024.)

### 1.5 Taudinkuva

RSV-infektiossa taudinkuva vaihtelee lievästä ylähengitystieinfektiosta henkeä uhkaavan alahengitystieinfektioon (LRTI). Yleisin LRTI:n muoto pikkulapsilla on bronkioliitti. Bronkioliitti on eurooppalaisen määritelmän mukaan alle 12 kuukauden ikäisellä ilmaantuva ensimmäinen uloshengitysvaikeus, ja sen yleisin aiheuttaja on RS-virus (Alahengitystieinfektiot (lapset): Käypä hoito -suositus 2024). Isommilla lapsilla ja aikuisilla kliinisen kuvan vakavuus korreloi RS-viruksen määrään. Virusmäärä vähenee taudin edetessä. Lapsilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että keskimäärin 5. päivänä infektoitumisesta virusmäärä alkaa merkittävästi laskea. PCR (polymerase chain reaction) pystyy kuitenkin havaitsemaan viruksen vielä jopa 10 vuorokauden kuluttua taudin alusta. (van Roekel ym. 2024.)

RSV-infektio alkaa usein lievänä ylähengitystieinfektiona: oireena on matalahkoa kuumetta, nuhaa ja tukkoisuutta. Joillakin lapsilla virus pääsee infektoimaan alempia hengitysteitä, minkä seurauksena on yskää, tihentynyttä hengitystä sekä apuhengityselimien käyttöä. Tällöin kyse on bronkioliitista. Auskultaatiossa voi kuulua rahinoita tai ekspiratorista vinkunaa. Bronkioliitti voi etenkin alle 1-vuotiailla aiheuttaa hengityskatkoksia, ja olla siten lapselle hengenvaarallinen.

Eniten kuolleisuutta ja sairaalahoitajaksoja RSV aiheuttaa matala- ja keskitulon maissa, mutta myös korkean tulotason maissa kuten Suomessa keskimäärin 2 % alle 1-vuotiaista lapsista joutuu sairaalahoitoon. Alle 3 kuukauden ikäisillä lapsilla

on suurin riski sairastua RSV-infektion vakavaan muotoon. Sairaalahoitajaksojen huippu RSV-infektioiden vuoksi esiintyy noin kuukauden ikäisillä lapsilla. Eniten sairaalahoitajaksoja RSV-infektio aiheuttaa lapsilla lokakuusta maaliskuuhun. (Uusitupa ym. 2024.)

Alle 1 kuukauden ikäisistä lähes 25 % RSV-infektion takia sairaalahoitoon joutuneista lapsista vaatii tehohoitoa. 1 vuoden ikäisillä vastaava arvio on noin 13 %. Noin puolella alle 1-vuotiaista taudinkuvaan liittyy akuutti välikorvatulehdus. (Uusitupa ym. 2024.) Ne lapset, jotka tiedetään olevan suuremmassa riskissä sairastua RSV-infektion vakavaan muotoon vaativat erityistä tarkkailua.

## 1.6 Diagnostiikka

RSV-infektiota ei voi erottaa muista flunssaa aiheuttavista viruksista pelkästään kliinisen kuvan perusteella, sillä kyseisiä oireita kuten yskää, nuhaa, kuumetta ja hengityksen vinkuvaa aiheuttavat monet muutkin virukset. Alle 1-vuotiailla bronkioliitti diagnosoidaan tyypillisen kliinisen kuvan perusteella. Paras käytössä oleva mikrobiologinen keino RSV-infektion varmistamiseksi on PCR-testi. Se perustuu emäshappojen amplifikaatioon ja on tarkemmin ottaen qRT-PCR-tekniikkaan perustuva. qRT-PCR tulee englannin kielen sanoista quantitative real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Näytteeksi sopii pumpulipuikolla tehty nenänielupyyhkäisy. Nykyään yleisessä käytössä on influenssa A- ja B-viruksen, RS-viruksen ja COVID-19-viruksen yhtäaikaiseen testaukseen tarkoitettu PCR-pohjainen vieritesti. (van Roekel ym. 2024.) Myös tieto meneillään olevasta epidemiasta tai tieto muista sairastuneista lähipiireissä voi antaa viitteitä RSV-infektiosta. Vasta-aineet eivät pikkulapsilla, varsinkaan alle 1-vuotiailla sovellu diagnostiikkaan niiden hitaan muodostumisen vuoksi. (Waris ja Heikkinen 2020.) Myös thoraxröntgenkuva voi tukea varsinkin vakavamman taudin diagnoosia, samoin koholla olevat tulehdusarvot. Tosin nämäkään eivät ole RSV-infektiolle spesifisiä.

## 1.7 Hoito ja ehkäisy

Pikkulapsen bronkioliitti on aihe lastenlääkärin arviolle sekä mahdollisesti sairaalahoidolle, varsinkin riskipotilaiden kohdalla. Merkit hapenpuutteesta ovat aihe lisähapen annolle. Joskus tarvitaan jopa mekaanista ventilaatiota sekä tehohoitoa. Tärkeää on huolehtia nestetasapainosta, riittävästä hapetuksesta sekä

ravitsemuksesta. Bronkioliitissa ei suositella käytettäväksi glukokortikoidia, adrenaliinia tai beetasympatomimeettejä. (Alahengitystieinfektiot (lapset): Käypä hoito -suositus 2024.)

Tällä hetkellä lasten RSV-infektioiden ehkäisemiseksi on käytettävissä monoklonaaliset vasta-aineet palivitsumabi ja nirsevimabi sekä äidin raskaudenaikainen rokote. Läpimurto RSV-infektion ehkäisyssä tehtiin, kun viruksen pre-F-proteiinin merkitys tunnistettiin. Äidin rokottamisella saadaan istukan läpi siirrettyä sikiölle vasta-aineita, jotka suojaavat vastasyntynyttä RSV-infektiolta ensimmäisten elinkuukausien aikana. Kyseinen rokote sisältää RSV:n pre-F-proteiinia, joka on tärkeä vasta-aineiden kehityksen kannalta: se on yksi tärkeimmistä proteiineista, jota kohtaan vasta-aineita syntyy elimistössä. Raskauden aikana annettava pre-F-rokote sisältää antigeenejä sekä virustyypeistä A että B. Rokotetta annetaan raskauden toisen kolmanneksen loppupuolella tai viimeistään viimeisellä kolmanneksella. Maailmanlaajuisten tutkimusten perusteella kyseisen rokotteen teho on noin 82 % ensimmäisten 90 elinpäivän aikana ja noin 69 % ensimmäisten 180 elinpäivän aikana. (Kampmann ym. 2023.) Nirsevimabi on monoklonaalinen vasta-aine RS-virusta vastaan, jonka kohdemolekyylinä toimii RSV:n pre-F-proteiini. Näin saadaan estettyä RSV:n fuusioituminen isäntäsoluun. Nirsevimabin teho on tutkimusten perusteella noin 75 % ensimmäisten 150 elinpäivän aikana. Nirsevimabia annostellaan injektiona kertaluonteisesti alle 1-vuotiaille lapsille. Sen myötä RSV-infektioon liittyviä sairaalahoitoja on vähennetty huomattavasti, jopa 83 %. Nirsevimabin puoliintumisaika on yli kolme kertaa pidempi verrattuna tyypillisten monoklonaalisten vasta-aineiden puoliintumisaikaan. Sen tehokkuutta tutkittaessa havaittiin, että käyttö johti vähentyneeseen antibioottien käyttöön. Tämä selittyy sillä, että vasta-aine estää RSV:n infektion ohella sen aiheuttamia komplikaatioita, kuten välikorvatulehdusta. (Simões ym. 2023.)

## 2. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Alle 1-vuotiaat lapset joutuvat äkillisen uloshengitysvaikeuden takia usein sairaalahoitoon, ja alle yksivuotiailla RS-virus on tämän yleisin aiheuttaja. Valtaosa lapsista hoidetaan kuitenkin avohoidossa, josta tutkimustietoa on puutteellisesti. Aiemmassa tutkimuksessa on osoitettu, että RSV-infektion diagnoosihetkellä lasten virusmäärät korreloivat taudinkeston siten, että korkeat virusmäärät

korreloivat pidempään taudinkeston (Uusitupa ym 2020). Tutkimustietoa alle 1-vuotiaiden lasten virusmäärien ja taudinkeston yhteydestä on kuitenkin vähän. Tutkimus on tärkeää, sillä RSV on etenkin alle 1-vuotiaiden lasten merkittävä uloshengitysvaikeuden aiheuttaja. Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää, korreloivatko alle 1-vuotiaiden lasten virusmäärät nenänielunäytteestä mitattuna taudinkeston.

### 3. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksen aineisto koostui lapsista, jotka osallistuivat Turun yliopistollisessa keskussairaalassa suoritettuun prospektiiviseen kohorttitutkimukseen syyskuun 2017 ja kesäkuun 2018 välisenä aikana. Tutkimukseen otettiin 431 kesä-elokuussa 2017 syntynyttä lasta, joilla ei ollut todettu vakavia synnynnäisiä sairauksia. Vanhempia oli ohjattu tuomaan lapsi tutkittavaksi aina kun lapsella esiintyi kuumetta tai hengitystieinfektioon viittaava oire. Vastaanotolla lapsi tutkittiin ja häneltä kerättiin nenänielunäyte, josta RSV määritettiin sekä RT-PCR-tekniikan että antigeenin tunnistuksen avulla. Lisäksi lasten vanhemmat täyttivät päivittäistä oirepäiväkirjaa koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksessa diagnosoitiin RSV-infektio yhteensä 134 lapsella, joista 116:lla oli myös täytetty oirepäiväkirja analyysijä varten. Analyyseissä vertailtiin tutkittavien yskän, nuhan, kuumeen ja minkä tahansa oireen kestoa. ”Mikä tahansa oire” määriteltiin laskemalla yhteen ne peräkkäiset päivät, jolloin lapsella oli kuumetta, nuhaa tai yskää ilman, että oireiden välillä olisi enemmän kuin 3 oireetonta päivää.

Ct-arvo eli cycle threshold vastaa sitä viruksen perimäaineksen monistussykliin määrää, jolla PCR-laitteen kynnysarvo ylittyy virusten havaitsemiseksi. Ct-arvo kuvaa siis käänteisesti virusmäärää: suurempi Ct-arvo kuvaa pienempää virusmäärää ja toisinpäin. Tutkittavien Ct-arvojen jakaumaa tarkasteltiin kuvaajan 1 avulla. Näin voitiin erottaa toisistaan pienemmän ja suuremman virusmäärän omaava joukko tilastollisia analyysijä varten. Ensimmäisiä tilastollisia analyysijä varten lapset jaettiin Ct-arvon perusteella kahteen ryhmään, korkean virusmäärän omaavien ryhmään (Ct < 20) ja matalan virusmäärän omaavien ryhmään (Ct ≥ 20). Kyseinen jako korkean ja matalan virusmäärän ryhmiin ei vastaa sitä, mitä yleisesti ajatellaan RSV-infektiossa olevan pieniä tai korkeita virusmääriä, vaan ne ovat tässä tutkimuksessa käytettyjä määritelmiä. Kahden riippumattoman otoksen t-testiä käytettiin vertailemaan kahden ryhmän välisiä eroja oireiden keskiarvossa ja

Mann-Whitneyn U-testiä vertailemaan mediaaneja. Seuraavia tilastollisia analyysejä varten lapset jaettiin kolmeen samankokoiseen ryhmään Ct-arvon mukaan (korkea, keskisuuri ja matala virusmäärä). Myöskään nämä ryhmät eivät vastaa yleisesti ajateltuja korkeita, keskisuuria ja matalia virusmääriä. Ryhmät määriteltiin tässä tutkimuksessa seuraavanlaisesti: ryhmään 1 kuuluivat ne korkean virusmäärän lapset, joiden Ct-luvut ovat välillä 14,13–17,31, ryhmään 2 ne keskisuuren virusmäärän lapset, joiden Ct-luvut ovat välillä 17,35–20,06 ja ryhmään 3 ne matalan virusmäärän omaavat lapset, joiden Ct-luvut sijoittivat välille 20,07–36,17. Yksisuuntaista varianssianalyysiä käytettiin ryhmien keskiarvojen vertailuun ja Kruskal-Wallis-testiä mediaanien vertailuun. Kokonaisuuden täydentymiseksi vertailtiin vielä korkean (ryhmä 1) ja matalan virusmäärän ryhmien (ryhmä 3) välisiä keskiarvoja ja mediaaneja. Ct-luvun ja yskän, nuhan, kuumeen ja minkä tahansa oireen keston välisiä korrelaatioita määritettiin käyttäen Spearmanin korrelaatiota.

## 4. TULOKSET

### 4.1 Lasten RS-virusmäärän jakauma

116 lasta täytti tämän analyysin kriteerit, ja näiden lapsien virusmäärää kuvaava Ct-arvojen jakauma on esitetty kuvassa 1. Lapsista, joilla todettiin mikrobiologisesti varmistettu RSV-infektio, oli 75 lapsella (64,7 %) Ct-luku välillä 14,00–19,99. Lapsista 41:llä (35,3 %) Ct-arvo oli 20,00 tai yli. Ne lapset, joilla Ct-arvo sijoittui välille 14,00–19,99 määriteltiin tässä tutkimuksessa korkean virusmäärän ryhmäksi. Vastaavasti ne lapset, joiden Ct-arvo oli 20,00 tai yli määriteltiin matalan virusmäärän ryhmäksi.

### 4.2 Kahden ryhmän välinen oireiden vertailu

Matalan virusmäärän ( $Ct \geq 20$ ) ja korkean virusmäärän ( $Ct < 20$ ) ryhmien välisten eroja vertailtiin oireiden keston suhteen. Yskän, nuhan, kuumeen ja minkä tahansa oireen kestojen suhteen tehdyt vertailut on esitetty taulukossa 1. Pienellä virusmäärällä yskän kesto oli keskimäärin 9,0 päivää, kun taas korkealla virusmäärällä se oli 10,5 päivää. Vastaavat mediaanit yskän kestossa olivat 9 ja 10 päivää. Nuhan kesto pienen virusmäärän ryhmässä oli keskimäärin 10,4 päivää ja suuren virusmäärän ryhmässä keskimäärin 10,2 päivää. Molempien ryhmien mediaanit nuhan kestossa olivat 10 päivää. Kuumeen kesto pienen virusmäärän

ryhmässä oli keskimäärin 1,3 päivää ja korkean virusmäärän ryhmässä 1,7 päivää. Molempien ryhmien mediaani kuumeen kestossa oli 1 päivä. Kun tarkastellaan minkä tahansa oireen kestoa, ei eroa juurikaan havaittu. Pienen virusmäärän ryhmässä se oli keskimäärin 11,9 päivää ja vastaavasti korkean virusmäärän ryhmässä 12,0 päivää. Molempien ryhmien mediaanit olivat minkä tahansa oireen suhteen 11 päivää. Keskiarvojen ja mediaanien vertailussa ei saavutettu tilastollisesti merkitseviä eroja minkään oireiden kestojen välillä.

#### 4.3 Kolmen ryhmän välinen oireiden vertailu

Tutkittavien lasten joukko (n=116) jaettiin seuraavaksi 3 yhtä suureen ryhmään Ct-arvojen mukaan. Ryhmä 1 oli tässä vertailussa korkean virusmäärän ryhmä (n=39), ryhmä 2 oli keskisuuren virusmäärän joukko (n=39) ja ryhmä 3 oli pienen virusmäärän ryhmä (n=38). Kolmen ryhmän välisten oireiden kestojä vertailtiin, ja tulokset on esitetty taulukossa 2. Ryhmissä 1, 2 ja 3 keskimääräiset yskän kestot olivat järjestyksessä 10,7, 10,2 ja 8,9 päivää. Ero yskän kestossa ei ollut merkitsevä minkään ryhmien välillä. Nuhan keskimääräiset kestot ryhmässä 1, 2 ja 3 olivat järjestyksessä 10,3, 10,6 ja 10,1 päivää. Ero nuhan kestossa ei ollut merkitsevä minkään kolmen ryhmän välillä. Kuumeen kestot olivat 1,7 (ryhmä 1), 1,6 (ryhmä 2) ja 1,2 (ryhmä 3) päivää. Ero kuumeen kestossa ei ollut merkitsevä minkään ryhmän välillä. Minkä tahansa oireen kesto ryhmässä 1, 2 ja 3 olivat järjestyksessä 12,7, 11,5 ja 11,6 päivää. Minkään ryhmän välillä ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

#### 4.4 Ryhmien 1 ja 3 välinen oireiden vertailu

Edellisessä kappaleessa määriteltyjen ryhmien 1 ja 3 välisiä eroja oireiden kestossa vertailtiin. Tulokset on esitetty taulukossa 3. Ryhmien 1 ja 3 keskimääräinen ero yskän kestossa oli 1,7 päivää. Ryhmien 1 ja 3 välisessä vertailussa yskän kestossa mediaanien suhteen havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero ( $p=0,043$ ). Ryhmän 1 ja ryhmän 3 välinen keskimääräinen ero nuhan kestossa oli 0,2 päivää. Vastaavasti ero kuumeen kestossa oli 0,5 päivää. Tilastollisia eroja nuhan, kuumeen tai minkä tahansa oireen keskiarvojen tai mediaanien vertailussa ei havaittu.

#### 4.5 Virusmäärän ja oireiden keston välinen korrelaatio

Lopuksi haluttiin selvittää, korreloiko tutkittavien lasten (n=116) virusmäärää kuvaava Ct-arvo oireiden keston. Tulokset on esitetty taulukossa 4. Ct-arvon ja yskän keston välinen korrelaatiokerroin oli -0,18. Tämä arvo on tilastollisesti merkitsevä (p=0,049). Ct-arvon ja nuhan keston välinen korrelaatiokerroin oli 0,020 (p=0,84). Ct-arvon ja kuumeen keston välinen korrelaatiokerroin oli -0,13 (p=0,16). Ct-arvon ja minkä tahansa oireen välinen korrelaatiokerroin oli -0,070 (p=0,45).

#### 5. POHDINTA

Tutkimuksen tarkoitus oli selvittää, korreloiko alle 1-vuotiailla pikkulapsilla RS-virusmäärä taudin keston. Tärkeimmät oireet RSV-infektiossa ovat kuume, yskä, nuha ja vaarallisimpana uloshengitysvaikeus. Tässä tutkimuksessa keskityttiin yskän, nuhan, kuumeen ja minkä tahansa oireen keston ja RS-virusmäärän väliseen yhteyteen. RS-virusmäärää kuvaa Ct-luku, joka on käänteisesti suhteessa virusmäärään. Tutkimus edustaa tosielämän asetelmaa avohoidossa todetuista ja hoidetuista RSV-infektioista pikkulapsilla. Kun tarkastellaan kuvaa 1, huomataan että suurin osa lapsista sijoittuu kuvaajan vasemmalle puolelle, eli suurimmalla osasta lapsilla Ct-luku oli matala edustaen korkeampaa virusmäärää. Selvästi pienempi osa lapsista sijoittuu kuvaajan oikealle puolelle. Tässä tutkimuksessa Ct-arvoa 20 käytettiin erottelemaan pienemmän ja suuremman virusmäärän omaavat ryhmät.

Aikaisemmassa tutkimuksessa todettiin, että alle 10-vuotiailla lapsilla korkeampi RS-virusmäärä oli yhteydessä pidempiin oireiden kestoihin (Uusitupa E. ym. 2020). Kyseisessä, vanhemmilla lapsilla tehdyssä tutkimuksessa jako pieneen ja suureen virusmäärään tehtiin luvuilla Ct < 27 ja Ct ≥ 27. Tämän perusteella huomataan, että isommilla lapsilla virusta on vähemmän. Tutkittavien joukosta voitiin erottaa selvästi pienemmän ja suuremman virusmäärän omaavat joukot. Kyseisessä tutkimuksessa oireiden keston ero oli tilastollisesti merkitsevä. Tässä tutkimuksessa Ct-lukua 27 ei voitu käyttää erottavana tekijänä, sillä matalamman virusmäärän ryhmään olisi jäänyt vain muutama tutkittava.

Kun pienemmän ja suuremman virusmäärän omaavien lapsien oireiden kestoja vertailtiin, eivät erot yskän, kuumeen, nuhan ja minkä tahansa oireen keskiarvo- ja mediaanikestoissa olleet tilastollisesti merkitseviä. Tärkeä tutkimuksen löydös on

kuitenkin se, että suurimmalla osalla alle 1-vuotiaista lapsista virusmäärät ovat suuria, eikä selvää jakoa virusmäärän suhteen voitu tehdä.

Tutkittavat jaettiin Ct-luvun mukaan kolmeen yhtä suureen ryhmään havaitsemaan mahdolliset hienovaraisemmat erot oireiden kestoissa. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei tullut esiin. Sen sijaan tässä hyödynnettyjen ryhmien ääripäiden (matala ja korkea virusmäärä) välisessä vertailussa yskän mediaanikeston suhteen eroa saatiin. Se tukee ajatusta siitä, että alle 1-vuotiailla virusmäärä saattaa olla yhteydessä oireiden keston, kunhan tutkittava joukko olisi tarpeeksi suuri.

Alle 1-vuotiailla lapsilla RS-virusta on siis lähes kaikilla paljon, eikä siksi eroa pienen ja suuren virusmäärän välillä ole helppo tutkia. Tutkimuksen heikkous on suhteellisen pieni otoskoko, sillä suuremmalla tutkimusjoukolla vertailuun olisi riittävästi lapsia, joilla virusmäärä on matala. Tässä tutkimusasetelmassa puuttui kunnollinen vertailuryhmä niistä lapsista, joilla olisi vain vähän virusta. Toisaalta ei voida myöskään poissulkea sitä mahdollisuutta, että alle 1-vuotiailla suurempi virusmäärä ei ennusta oireiden kestoa. Tutkimuksen heikkous on myös oireiden epätarkkuus, sillä tutkimuksen aineisto perustuu pitkälti vanhempien täyttämiin oirepäiväkirjoihin. Kliinistä rajaa on vaikea asettaa esimerkiksi sille, milloin lapsen yskä on täydellisesti ohi. Toisaalta parempaa objektiivista menetelmää ei ole ollut saatavilla. Lisää vastaavaa tutkimusta isommalla otoskolla tarvitaan. On myös aivan mahdollista, että virusmäärä ei yksiselitteisesti ennusta RSV-infektion oireiden kestoa pikkulapsilla, vaan myös muiden tekijöiden rooli, kuten immunologisten tekijöiden, voi olla merkittävä.

## LÄHTEET

Alahengitystieinfektiot (lapset). Käypä hoito -suositus. Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2024 (viitattu: 18.9.2024). Saatavilla Internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi).

Kampmann B., Madhi S., Munjal I. ym. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N. Engl. J. Med.* 2023, 388 (16), 1451–1464.

Mazur N., Terstappen J., Baral R. ym. Respiratory Syncytial Virus Prevention within Reach: The Vaccine and Monoclonal Antibody Landscape. *Lancet Infect. Dis.* 2023, 23 (1), e2–e21.

van Roekel C., Poukka E., Turunen T. ym. Effectiveness of Immunization Products Against Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Infection: Generic Protocol for a Test-Negative Case-Control Study. *J. Infect. Dis.* 2023, 229 (1), 92-99.

Simões, E., Mahdi S., Muller W. ym. Efficacy of Nirsevimab against Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections in Preterm and Term Infants, and Pharmacokinetic Extrapolation to Infants with Congenital Heart Disease and Chronic Lung Disease: A Pooled Analysis of Randomised Controlled Trials. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2023, 7 (3), 180-189.

Thomas E., Mattila J., Lehtinen P., Vuorinen T., Waris M., Heikkinen T. Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection During the First Year of Life. *J. Infect. Dis.* 2021, 223 (5), 811-817.

Uusitupa E., Waris M., Heikkinen T. Association of Viral Load With Disease Severity in Outpatient Children With Respiratory Syncytial Virus Infection. *J. Infect. Dis.* 2020, 222 (2), 298–304.

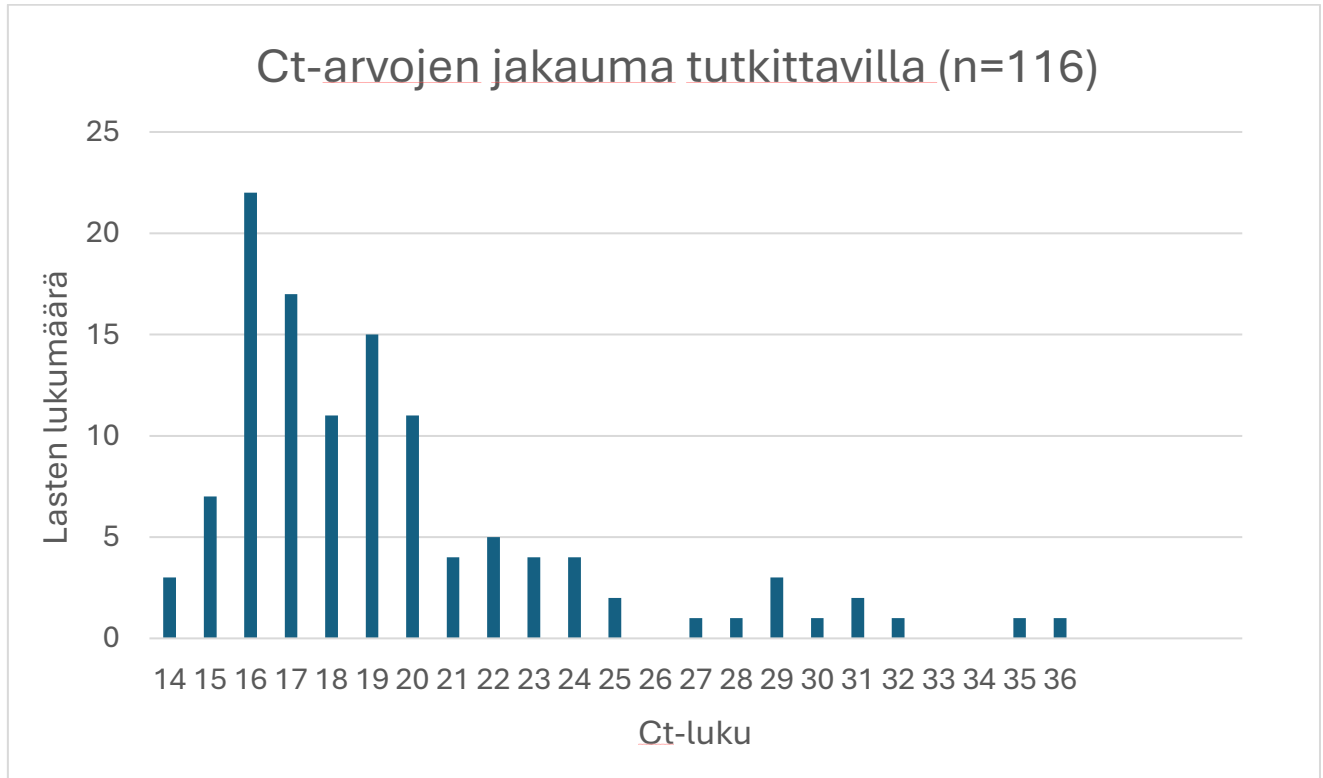
Uusitupa E., Waris M, Vuorinen T., Heikkinen T. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Children: A 10-Year Population-Based Analysis in Finland, 2008–2018. *Influenza Other Respir. Viruses* 2024, 18 (3), e13268.

Wang X., Li Y., Shi T. ym. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet*. 2024, 403 (10433), 1241-1253.

Waris M, Heikkinen T. Paramyksamovirukset ja pneumovirukset. Kirjassa: Heikkinen T, Järvinen A, Meri S, Vapalahti O, Vuopio J (toim.). *Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet*. 1, Mikrobiologia. Kustannus Oy Duodecim. Helsinki, 2020.

## LIITTEET

Kuva 1. Tutkittavien RSV-infektion Ct-arvojen jakauma.



Taulukko 1. Korkean ja matalan virusmäärän ryhmien erot yskän, nuhan, kuumeen ja minkä tahansa oireen kestossa.

| <b>Oire</b>              | <b>Ct &lt; 20<br/>(n = 75)</b> | <b>Ct ≥ 20<br/>(n = 41)</b> | <b>P</b> |
|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------|----------|
| <b>Yskä</b>              |                                |                             |          |
| Keskiarvo                | 10,5                           | 9,0                         | 0,11     |
| Mediaani                 | 10,0                           | 9,0                         | 0,058    |
| <b>Nuha</b>              |                                |                             |          |
| Keskiarvo                | 10,2                           | 10,4                        | 0,86     |
| Mediaani                 | 10,0                           | 10,0                        | 0,94     |
| <b>Kuume</b>             |                                |                             |          |
| Keskiarvo                | 1,7                            | 1,3                         | 0,28     |
| Mediaani                 | 1,0                            | 1,0                         | 0,45     |
| <b>Mikä tahansa oire</b> |                                |                             |          |
| Keskiarvo                | 12,0                           | 11,9                        | 0,90     |
| Mediaani                 | 11,0                           | 11,0                        | 0,69     |

Taulukko 2. Ryhmän 1, 2 ja 3 oireiden kestojen vertailu.

| Oire                     | Ryhmä<br>1 | Ryhmä<br>2 | Ryhmä<br>3 | P     |
|--------------------------|------------|------------|------------|-------|
| <b>Yskä</b>              |            |            |            |       |
| Keskiarvo                | 10,7       | 10,2       | 8,9        | 0,22  |
| Mediaani                 | 10,0       | 10,0       | 9,0        | 0,095 |
| <b>Nuha</b>              |            |            |            |       |
| Keskiarvo                | 10,3       | 10,6       | 10,1       | 0,79  |
| Mediaani                 | 10,0       | 10,0       | 10,0       | 0,85  |
| <b>Kuume</b>             |            |            |            |       |
| Keskiarvo                | 1,7        | 1,6        | 1,2        | 0,12  |
| Mediaani                 | 1,0        | 0,0        | 1,0        | 0,23  |
| <b>Mikä tahansa oire</b> |            |            |            |       |
| Keskiarvo                | 12,7       | 11,5       | 11,6       | 0,24  |
| Mediaani                 | 11,0       | 11,0       | 10,5       | 0,51  |

Taulukko 3. Ryhmän 1 ja 3 välisten oireiden kestojen vertailu.

| Oire                     | Ryhmä<br>1<br>(n=39) | Ryhmä<br>3<br>(n=38) | P     |
|--------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| <b>Yskä</b>              |                      |                      |       |
| Keskiarvo                | 10,7                 | 8,9                  | 0,13  |
| Mediaani                 | 10,0                 | 9,0                  | 0,043 |
| <b>Nuha</b>              |                      |                      |       |
| Keskiarvo                | 10,3                 | 10,1                 | 0,87  |
| Mediaani                 | 10,0                 | 10,0                 | 0,91  |
| <b>Kuume</b>             |                      |                      |       |
| Keskiarvo                | 1,7                  | 1,2                  | 0,72  |
| Mediaani                 | 1,0                  | 1,0                  | 0,12  |
| <b>Mikä tahansa oire</b> |                      |                      |       |
| Keskiarvo                | 12,7                 | 11,6                 | 0,32  |
| Mediaani                 | 11,0                 | 10,5                 | 0,26  |

Taulukko 4. Ct-arvojen ja oireiden keston välinen korrelaatio käyttäen Spearmanin korrelaatiota.

|                           | Yskä  | Nuha  | Kuume | Mikä tahansa oire |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------------------|
| <b>Korrelaatiokerroin</b> | -0,18 | 0,020 | -0,13 | -0,070            |
| <b>p</b>                  | 0,049 | 0,84  | 0,16  | 0,45              |