

Вакцинація відкриває нові перспективи захисту дітей від ротавірусних гастроентеритів

Ротавірусний гастроентерит – острое антропонозное вирусное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, поражающее слизистые оболочки тонкой кишки и ротоглотки. Наиболее подвержены заболеванию дети в возрасте от 6 мес до 2 лет, причем обратно пропорционально возрасту повышается риск развития тяжелой формы секреторной диареи и смерти по причине дегидратации организма [1]. Хотя ротавирус был выделен от больных с кишечным расстройством и описан сравнительно недавно (Р. Бишопом с соавт. в 1973 г.), в настоящее время имеются данные о том, что именно этот возбудитель ежегодно становится причиной 1/3 случаев диареи и рвоты у детей во всем мире (рис. 1).

В целом до достижения пятилетнего возраста более чем 95% детей хотя бы однократно переносят ротавирусную инфекцию [2], причем уровни заболеваемости ротавирусным гастроентеритом схожи в развитых и развивающихся странах. Этот факт косвенно свидетельствует о том, что общие гигиенические мероприятия, направленные на предупреждение распространения возбудителей водным, пищевым и бытовым путями, не гарантируют защиты населения от заражения ротавирусом [2]. Дальнейшие эпидемиологические исследования раскрыли истинное лицо инфекции, которую большинство врачей продолжают считать относительно безобидной и контролируемой. В мире ежегодно регистрируется более 114 млн случаев гастроентерита, 24 млн обращений в поликлинику, 2,4 млн госпитализаций и более 600 тыс. смертельных исходов (из них 80% – в развивающихся странах), связанных с ротавирусом [3].

В большинстве случаев заболевание действительно протекает в легкой форме и завершается выздоровлением при адекватной регидратации, однако размеры непрямых экономических потерь по одной только причине временной нетрудоспособности лиц, обеспечивающих уход за детьми, делают проблему ротавирусных гастроентеритов актуальной для национальных систем здравоохранения в развитых странах, не говоря уже об острой необходимости повлиять на ситуацию в регионах с низким доходом, где от ротавирусного обезвоживания каждую минуту умирает ребенок.

Возбудитель и пути передачи инфекции

Возбудитель – РНК-геномный вирус рода Rotavirus семейства Reoviridae. Своё родовое название он получил из-за сходства вирусных частиц (под электронным микроскопом) с колесами (от лат. rota – колесо), имеющими толстую втулку, короткие спицы и тонкий обод (рис. 2).

Белки VP7 и VP4 внешней оболочки вируса определяют его два основных серотипа: G и P соответственно, которые могут составлять несколько комбинаций (рис. 3). Эти антигены индуцируют выработку нейтрализующих антител в организме носителя и могут быть вовлечены в формирование иммунитета к ротавирусной инфекции [2]. В Европе, по данным лабораторных исследований, повсеместно доминируют штаммы вирусов G1P8, G2P4, G3P8 и G4P8, а в последние годы участились случаи выявления серотипа G9 [4]. Для заболеваемости ротавирусными гастроентеритами характерна выраженная осенне-зимняя сезонность.

Механизм передачи вируса – фекально-оральный. Выделение вирусных частиц с фекалиями начинается до клинической манифестации инфекции и продолжается еще некоторое время после выздоровления. Вирионы достаточно стойки к факторам внешней среды и сохраняют контагиозность на зараженных объектах и в воде в течение нескольких дней. Дети в основном заражаются бытовым и воздушно-капельным путем при прямых контактах с носителями ротавируса [2, 5]. Ротавирус высококонтагиозен и очень быстро распространяется в организованных детских коллективах [6]. По данным других авторов, ротавирус является одной из основных причин госпитальной (нозокомиальной) инфекции у детей [7].

Клиническая картина и лечение ротавирусного гастроентерита

Инкубационный период составляет 1-4 суток. При поступлении в тонкую кишку ротавирусы проникают в адсорбирующие клетки ворсинок ее проксимального отдела, где происходит репродукция возбудителей. Размножение вирусов сопровождается выраженным цитопатическим эффектом с атрофией ворсинчатого эпителия, вследствие чего нарушаются его пищеварительные и всасывательные функции, развивается секреторная диарея и рвота [8].

Заболевание начинается остро, с одновременным появлением тошноты, рвоты и диареи. При легком течении однократная или повторная рвота, как правило, прекращается уже в первые сутки или может не возникать вообще. Диарея длится до 5-7 дней. При легком течении заболевания стул кашицеобразный, не чаще 5-6 раз в сутки. В случаях средней тяжести и при тяжелом течении заболевания частота дефекаций нарастает до 10-15 раз в сутки и более, стул жидкий, обильный, зловонный, пенистый, желто-зеленого или мутного белого цвета. Примесь слизи и крови в испражнениях, а также тенезмы нехарактерны. Характерная черта ротавирусного гастроентерита, отличающая его от других кишечных инфекций, – одновременное развитие клинических проявлений со стороны верхних дыхательных путей в виде ринита, ринофарингита или фарингита. Катаральные явления отмечаются почти у 70% больных, причем, как правило, с 1-2-го дня заболевания. Примерно в трети случаев они могут предшествовать развитию кишечных расстройств.

При осмотре больных детей обращают на себя внимание выраженная адинамия и слышимые на расстоянии шумы кишечной перистальтики. Синдром интоксикации также характеризуется снижением аппетита, бледностью кожных покровов, появлением «мраморного рисунка» кожи у детей первого года жизни, приглушением сердечных тонов, появлением систолического шума над верхушкой сердца при умеренно или значительно выраженной интоксикации. Продолжительность интоксикации у большинства детей не превышает 3 дней. При пальпации живот умеренно болезнен в эпигастральной, пупочной и правой подвздошной областях; в зоне проекции слепой кишки отмечается грубое урчание. Боли в животе – необязательный синдром ротавирусного гастроэнтерита у детей, они появляются лишь у трети больных, однако их выраженность, схваткообразный характер, повторное возникновение и длительность (у части больных – до 7-го дня от начала кишечных расстройств) заставляют придавать им с учетом остальной симптоматики ротавирусного гастроэнтерита определенное диагностическое значение. Дети первого года жизни не локализуют боль, тогда как дети старше 3 лет обычно указывают на эпигастральную или околопупочную область. Печень и селезенка обычно не реагируют на ротавирусную инфекцию. Температура тела остается нормальной или повышается до субфебрильных цифр, однако тяжелое течение заболевания может сопровождаться лихорадкой [2].

У практически здоровых детей с адекватным пищевым статусом симптомы ротавирусного гастроэнтерита разрешаются самостоятельно к 4-8-мудню. Как правило, первый случай заболевания характеризуется наиболее тяжелым течением, а последующие эпизоды протекают легче. Дети грудного возраста, перенесшие 1-3 эпизода инфекции, приобретают практически 100% защиту от развития умеренной тяжести/тяжелой диареи и рвоты в дальнейшем, независимо от серотипа вируса [9]. Было показано, что уровень сывороточного иммуноглобулина А (IgA) в наибольшей степени коррелирует со степенью защиты [10]. Естественный иммунитет обеспечивает ускоренное выздоровление от гастроэнтерита, но не защищает от реинфицирования и заболевания легкой тяжести [11].

Серологическая диагностика носит ретроспективный характер, критерием подтверждения диагноза считается не менее чем 4-кратное нарастание титров антител в парных сыворотках, взятых в первые дни заболевания и через 2 недели.

Этиотропная терапия ротавирусной инфекции не разработана. Лечение патогенетическое и симптоматическое, направлено на восполнение потерь жидкости и электролитов, в основном – путем оральной регидратации [12]. Однако в связи с тем, что при ротавирусной инфекции часто возникает рвота, родители или лица, обеспечивающие уход за детьми, испытывают

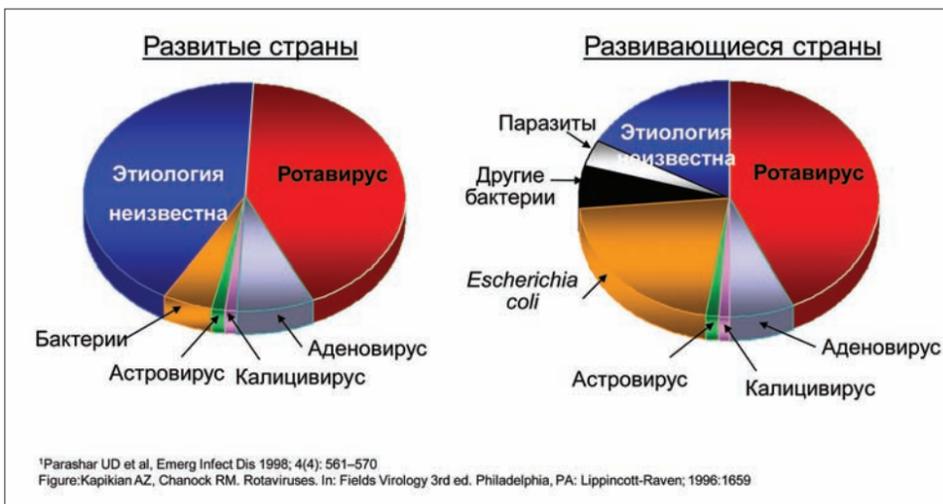


Рис. 1. Распространенность ротавирусных гастроэнтеритов среди младенцев и детей младшего возраста

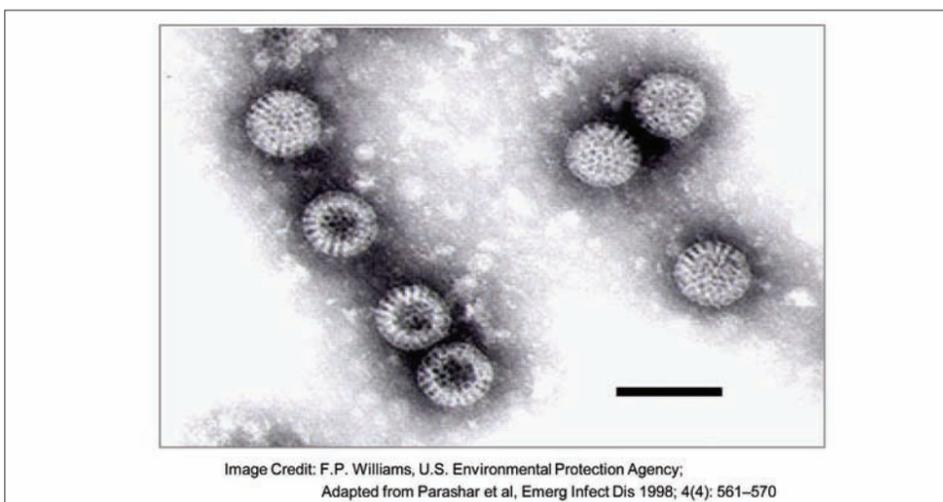


Рис. 2. Вирионы ротавируса под электронным микроскопом

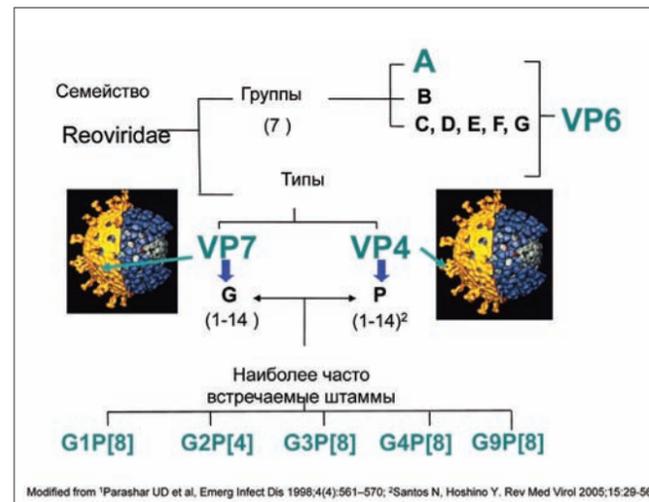


Рис. 8. Классификация ротавирусов

определенные трудности при введении детям орального регидратационного раствора в домашних условиях, и это снижает его эффективность [13].

Последствия нелеченной тяжелой ротавирусной инфекции – выраженная дегидратация, электролитный дисбаланс и смерть вследствие гиповолемического шока [14].

Перспективы профилактики и контроля над ротавирусной инфекцией. Возможности вакцинации

Выше уже говорилось о том, что обеспечение населения чистой питьевой водой и гигиенические мероприятия в организованных детских коллективах и медицинских учреждениях не приводят к значительному сокращению распространения ротавирусной инфекции [2]. Но этот факт известен немногим работникам и организаторам здравоохранения, особенно в развивающихся странах. Такой опасный информационный пробел препятствует развитию эффективных стратегий контроля над ротавирусной инфекцией [15].

В настоящее время перспективы профилактики ротавирусных гастроэнтеритов связывают с широким внедрением

К преимуществам вакцины Ротарикс™ следует отнести двукратность введения (курс вакцинации – 2 дозы по 1 мл), удобство применения при помощи перорального аппликатора, входящего в комплект, а также совместимость с другими моновалентными и комбинированными вакцинами: для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша с цельноклеточным коклюшным компонентом (АКДС) или ацеллюлярным коклюшным компонентом (АаКДС), вакциной для профилактики заболеваний, обусловленных *Haemophilus influenzae* типа b (Хиб), инактивированной вакциной для профилактики полиомиелита (ИПВ), вакциной для профилактики гепатита В (ГепВ), конъюгированной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции и конъюгированной вакциной для профилактики заболеваний, обусловленных менингококком серогруппы С. Результаты исследований показали, что одновременное введение этих вакцин с ротавирусной вакциной не влияло на их иммуногенность и безопасность [22]. Также отсутствуют ограничения по водному и пищевому режиму ребенка до и после введения ротавирусной вакцины.

против любых, в том числе тяжелых гастроэнтеритов, вызванных ротавирусами. В Европе тяжесть гастроэнтерита определяли по 20-балльной шкале, предложенной Т. Vesikari с соавт., которая оценивает клиническую картину ротавирусного гастроэнтерита в совокупности, учитывая тяжесть и длительность диареи и рвоты, лихорадки и обезвоживания, а также необходимость в лечении.

Европейские исследования III фазы показали, что после введения двух доз вакцины Ротарикс™ эффективность вакцинации в течение первого года жизни детей составляла 87,1% против любых гастроэнтеритов ротавирусной этиологии, 95,8% – против тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов (11 баллов по шкале Vesikari), 91,8% – против ротавирусных гастроэнтеритов, требующих оказания медицинской помощи, и 100% – против ротавирусных гастроэнтеритов, требующих госпитализации. Кроме того, вакцинация обеспечивала 75% снижение числа госпитализаций по поводу гастроэнтерита любой этиологии, что имеет большое экономическое значение для здравоохранения [23].

Хотя вакцинальный комплекс состоит из двух доз Ротарикс™, вакцина эффективна уже после введения первой дозы. По данным европейских исследований эффективность защиты против ротавирусных гастроэнтеритов любой тяжести в период между введением первой и второй доз составляла 89,9% [23].

Отдельно изучалась серотип-специфическая эффективность вакцины в отношении предупреждения тяжелой ротавирусной инфекции. Было показано, что Ротарикс™ обеспечивает адекватную перекрестную защиту как от вируса G1 серотипа, так и от невакцинных штаммов G2, G3, G4 и G9 (рис. 4).

В рамках исследований III фазы более 31 тыс. детей получили полный курс иммунизации вакциной Ротарикс™, при этом не было выявлено увеличение риска возникновения кишечной инвазии – частота развития была сравнимой в группах Ротарикс™ и плацебо [24].

Среди наиболее частых побочных эффектов (встречавшихся в более чем 1 случае из 10) у детей были отмечены раздражительность и потеря аппетита, которые возникали до 14-го дня после вакцинации. Однако по частоте развития этих нежелательных явлений группы Ротарикс™ и плацебо не отличались [20].

Отдельно следует отметить противопоказания к ротавирусной вакцинации:

- известная гиперчувствительность к вакцине или ее компонентам;
- кишечная инвазия в анамнезе;
- наличие неустраненных врожденных аномалий кишечника, которые могут предположительно к развитию инвазии;
- иммунодефицитное состояние или подозрение на него [20].

Как и для других вакцин, введение Ротарикс™ должно быть отсрочено (до возраста не более 6 мес) у детей с острыми заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой, а также при наличии диареи и рвоты [20].

Позиция международных организаций в отношении роли вакцинации в стратегиях профилактики ротавирусной инфекции

В настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует повсеместную вакцинацию против ротавирусной инфекции с включением ее в национальные программы иммунизации детей. Для примера, в США ротавирусная вакцинация уже включена в календарь иммунизации детей.

Современные рекомендации стратегической консультационной группы экспертов ВОЗ (SAGE) расширяют опубликованные в 2005 г. рекомендации по внедрению ротавирусной вакцинации в благополучных странах Америки и Европы, где первые клинические исследования продемонстрировали безопасность и эффективность этого метода в популяциях с низким и средним уровнем смертности от данной патологии. Вместе с тем новые исследования свидетельствуют о высокой защитной эффективности вакцинации и в регионах мира с минимальным охватом населения медицинской помощью, плохими санитарными условиями и высокой младенческой смертностью, что послужило основанием рекомендовать ротавирусную иммунизацию всем странам мира [25]. Это решение в первую очередь поможет защитить от смертельной опасности миллионы детей в развивающихся странах Африки и Азии, где ежегодно регистрируется более 500 тыс. летальных исходов диареи, вызванной ротавирусами.

Поскольку ротавирус не является единственной причиной инфекционной диареи, эксперты ВОЗ подчеркивают, что вакцинация должна проводиться как часть комплексной стратегии гигиенического контроля над распространением кишечных патогенов, а также повышения качества медицинской помощи и расширения охвата ею населения.

В 2006 г. Всемирный альянс по вакцинам и иммунизации (GAVI) включил Ротарикс™ в список вакцин, которые будут поставлять в развивающиеся страны по более доступной цене. Этот шаг существенно сокращает традиционный 15-20-летний разрыв между внедрением новых иммунобиологических препаратов в экономически развитых странах и их доступностью развивающемуся миру [25].

Литература

1. Linhares and Bresee, Pan Amer J Public Health. – 2000. – 8(5): 305-330.
2. Parashar U.D. et al., Emerg. Infect. Dis. – 1998. – 4(4): 561-570.
3. Glass et al., Lancet. – 2006. – 368: 323-332.
4. Santos N., Hoshino Y. Rev Med Virol. – 2005, Jan-Feb. – 15(1): 29-56.
5. Dennehy et al., PIDJ. – 1996. – 15(11): 1012-1018.
6. Fischer T.K., et al. Vaccine 22S. – 2004. – S49 -S54.
7. Gleizes O. et al PIDJ. – 2006. – 25: S12-21.
8. Zuckerman et al., eds. Principles and Practice of Clinical Virology. 2nd ed. London: John Wiley & Sons. – 1990: 182.
9. Velazquez et al., N Eng J Med 1996 335 1022-1028; Velazquez et al., J Infect Dis. – 2000. – 182: 1602-1609.
10. Velazquez et al., J Infect Dis. – 2000. – 182: 1602-1609.
11. Offit, Novartis Found Symp. – 2001. – 238: 106-113.
12. Kapikian A. and Chanock R. Rotaviruses. In: Fields B et al., editors. Fields Virology, 3rd ed. – 1996. – P. 1657-1708.
13. Ahmed F. Риск развития дегидратации у детей по причине диареи: исследование методом случая-контроля. Journal of Tropical Pediatrics. – 2002. – 48(5): 259-263.
14. D'Agostino J. Clin Pediatr. – 2006. – 45:203-212.
15. Bresee J., Fang Z., Wang B. et al. Первый отчет сети по эпиднадзору за ротавирусной инфекцией в Азиатском регионе. Emerging Infectious Diseases. – 2004. – 10(6): 988-995.
16. De Zoysa J. and Feachem R.G. Bull. World Health Organisation. – 1985. – 63(3): 569-583.
17. Leung AKC et al. Adv. Ther. – 2005. – 22(5): 476-487.
18. Murphy et al., N Engl J Med. – 2001. – 344: 564-72. Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.
19. Offit P.A., Sem. Pediatr. Infect. Dis. – 2002. – 13: 190-195.
20. Rotarix™ SPC (Europe), Dec 2006;
21. RotaTeq™ SPC (Europe), July 2006.
22. Tejedor J.C. T. et al. ESPID, Basel, Switzerland May 3-5, 2006 Abstract 456.
23. Vesikari T et al. ESPID, Basel, Switzerland May 3-5, 2006, Abstract 75.
24. Ruiz-Palacios G. et al. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 11-22.
25. WHO Weekly Epidemiological Review June 5, 2009.

Статья подготовлена при поддержке компании «ГлаксосмитКляйн», RTRX/10/UA/05.10.2009/2616

Подготовил Дмитрий Молчанов



Эффективность вакцины в отношении серотип-специфической тяжелой ротавирусной инфекции (оценивалась за период начиная от 2 недель после введения второй дозы до окончания первого сезонного пика заболеваемости)

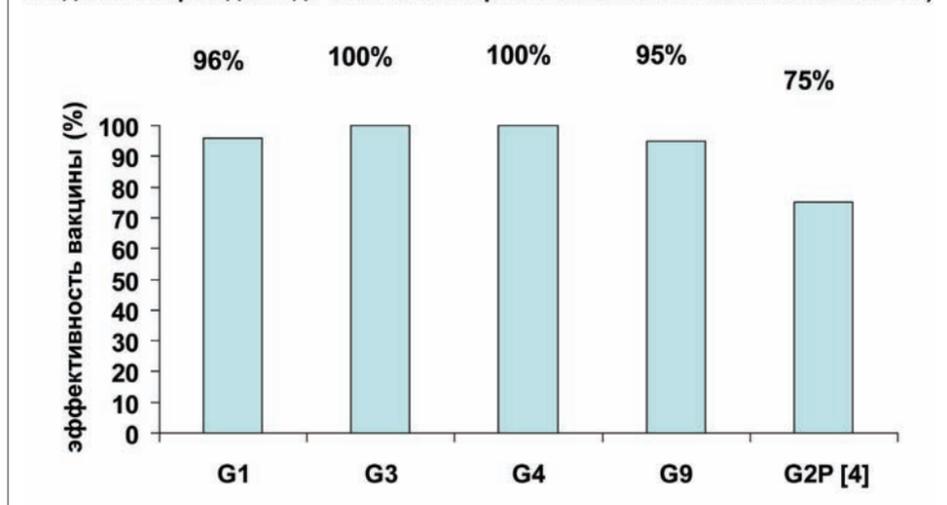


Рис. 4. Вакцина Ротарикс™ обеспечивает перекрестную защиту от наиболее распространенных штаммов ротавирусов

вакцинации. Ротавирусная вакцинация способна обеспечить раннюю защиту от инфекции, сравнимую с естественным приобретенным иммунитетом, уменьшить тяжесть и сократить длительность повторных эпизодов ротавирусных гастроэнтеритов, предупредить большинство случаев госпитализации и смерти, снизить уровень заболеваемости и уменьшить размеры социально-экономического ущерба от данной патологии. Еще до создания вакцины исследователи заявляли о том, что вакцинация станет наиболее эффективным методом защиты детей от тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов [2] и ее следует проводить до 6-месячного возраста, поскольку распространенность и тяжесть этой инфекции наибольшие в возрастной группе 6 мес – 2 года [16, 17].

Создание вакцины Ротарикс™, ее характеристики и преимущества

История создания ротавирусной вакцины началась в 1970-х годах.

В настоящее время в странах Европы и в Украине зарегистрирована вакцина Ротарикс™ (GlaxoSmithKline).

Ротарикс™ – оральная моновалентная вакцина, содержащая живые ослабленные человеческие вирусы штамма G1P8 и обеспечивающая выработку перекрестного иммунитета к наиболее распространенным в Европе серотипам ротавируса G1, G2, G3, G4 и G9.

Курс вакцинации против ротавирусной инфекции состоит из двух доз. Первая может быть назначена ребенку, начиная с 6-недельного возраста. Интервал между введениями первой и второй доз должен быть не меньше 4 недель. Курс вакцинации следует завершить до достижения ребенком 6-месячного возраста.

Впечатляющий масштаб клинических исследований с участием более 60 тыс. детей из разных стран мира и подтвержденный в них высокий уровень защиты от ротавирусной инфекции, а также отличный профиль безопасности вакцины Ротарикс™ послужили основанием к присуждению данному продукту престижной премии Галена в 2006 г. А в настоящее время во многих странах мира продолжаются пострегистрационные исследования, направленные на дальнейшее изучение эффективности и безопасности вакцины Ротарикс™.

Доказанная эффективность и безопасность применения у детей

Механизм иммунной защиты организма вакциной Ротарикс™ от развития ротавирусных гастроэнтеритов до конца не установлен. Взаимосвязь между уровнем антител к ротавирусам после вакцинации и уровнем защиты продолжает изучаться. В то же время в Европе и Латинской Америке были проведены специальные плацебо-контролируемые исследования для оценки защитной эффективности вакцины