

Ротавирусная инфекция

Глобальная опасность ротавирусной инфекции у детей и перспективы профилактики.

Зав. каф.,
проф., д.м.н.
Мазанкова Л.Н.



Ротавирусная инфекция – бремя для мирового здравоохранения

2 и 3 августа 2010 г. в Йоханнесбурге, ЮАР состоялся **9-ый** Международный ротавирусный симпозиум, организованный СДС (Центр по контролю и профилактике заболеваний, США), Институтом вакцин Сэбина (США), Международным центром Фогарти (Национальный институт здоровья, США), Университетом **Witwatersrand** (ЮАР), ВОЗ и др. **1 раз в 2 года.**

В программе симпозиума:

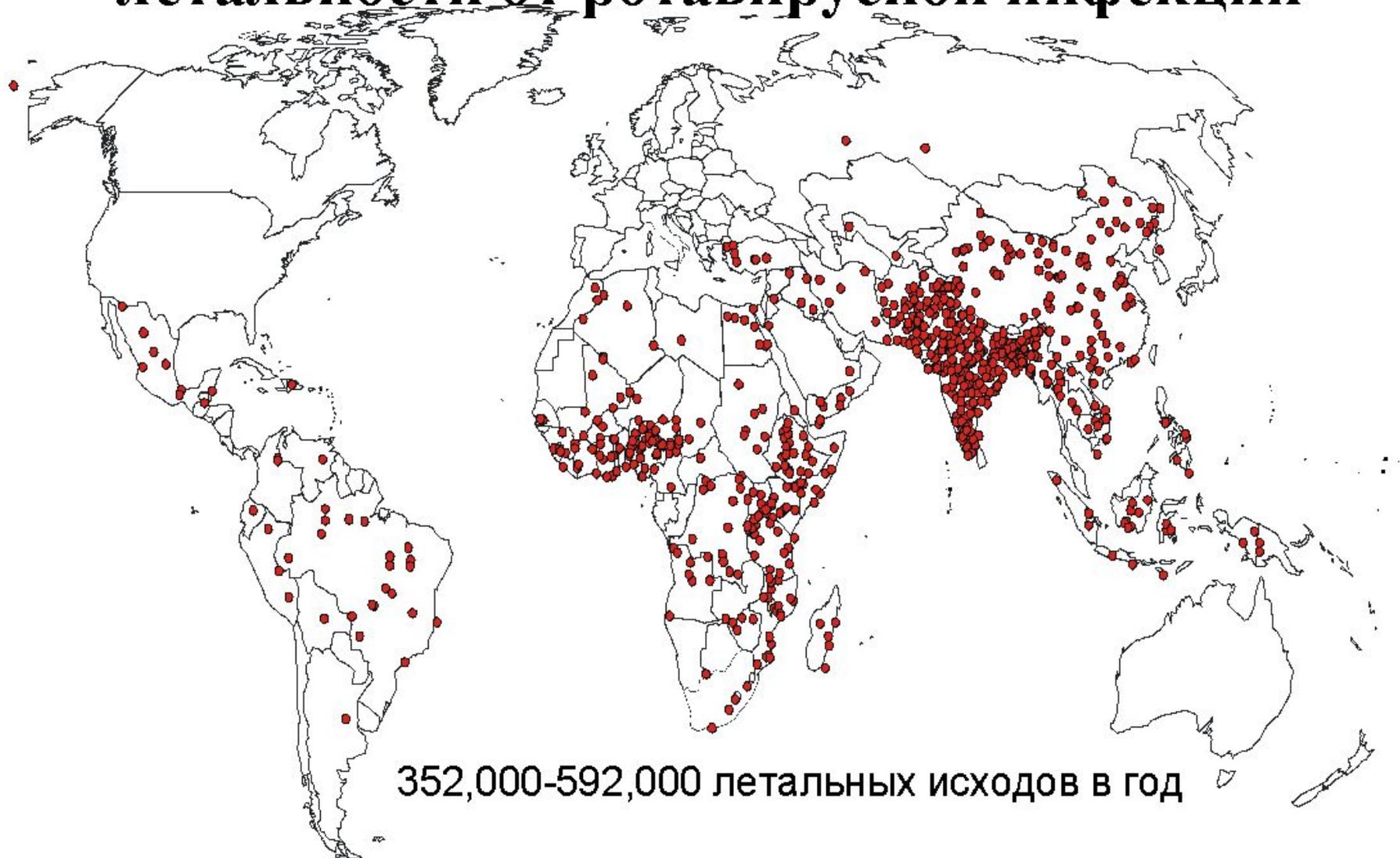
- обмен новейшими результатами научно-исследовательской и клинической деятельности;
- информация о результатах последних клинических исследований;
- обсуждение новых идей в борьбе с ротавирусной инфекцией.

В России с 2004 года не могут пройти регистрацию **2** вакцины против ротавирусной инфекции, спасшие сотни тысяч детских жизней в других частях мира

Ротавирусная инфекция

- Ведущая причина инфекционной диареи, которая сопровождается дегидратацией у новорожденных и детей дошкольного возраста
- Практически каждый ребенок к 2-3 годам сталкивается с ротавирусами и переносит ротавирусную инфекцию различной степени тяжести
- В глобальном масштабе каждый день от ротавирусной инфекции погибает 1200 детей (по данным ВОЗ 2007 года). В основном высокая смертность от РВИ регистрируется в развивающихся странах. Главная причина – недоступность или несвоевременность регидратационной терапии.

Территориальное распределение летальности от ротавирусной инфекции



Umesh D. Parashar, Erik G. Hummelman, Joseph S. Bresee, Mark A. Miller, and Roger I. Glass
Global Illness and Deaths Caused by Rotavirus Disease in Children. *Emerg Infect Dis.* 2003 May;9(5):565-72.

Этиология ротавирусной инфекции

- Возбудитель – семейства Reoviridae род Ротавирусы
- Геном - двуцепочечной РНК из 11 сегментов, каждый кодирует один белок - основа возникновения реассортантных штаммов.
- Наружная оболочка вириона построена из структурных белков **VP4** и **VP7**, которые несут типоспецифические антигенные детерминанты, индуцирующие образование нейтрализующих антител. Белок **VP7** гликозилирован - определяет **G-серотип** вируса: идентифицировано 14 G-серотипов ротавирусов. Белок **VP4** расщепляется протеазой трипсином - поэтому он определяет **P-тип** вируса
- Внутренний капсид - структурный белок - **VP6**, который определяет группу (I и II) и подгруппу вируса. Описано 7 групп (A - G), для человека патогенны группы A-C, большинство заболеваний обусловлено A). Его определяют тест-системы
- Вирусы групп B и C способны инфицировать людей. Например, ротавирусы группы B обусловили вспышку у взрослых в КНР. Ротавирусы группы C – первично инфицируют свиней, но также опасны для детей.
- Структурные белки VP1, VP2, VP3 образуют сердцевину вириона и синтезируются с неструктурными белками NSP1, NSP2, NSP3, NSP5 в процессе репликации вируса.

Механизмы передачи инфекции

- *Фекально-оральный - доминирующий (от бессимптомных выделителей и больных)*
- *Воздушно-капельный* (при исследовании изолятов от госпитализированных пациентов с ротавирусным гастроэнтеритом в 3-5% случаев выявлялась ко-инфекция более чем одним типом РВ)
- *Контактно-бытовой* (через контаминированные руки)
- *Водный*
 - Огромное количество вирионов выделяется с фекалиями
 - Контаминируют объекты окружающей среды
 - остаются инфекционными в течение нескольких дней
 - *Выделение вируса начинается до развития симптомов и продолжается после разрешения заболевания*
 - *Вирусы резистентны к факторам внешней среды (дезинфекция- хлорин и хлорин-диоксид содержащие)*
- **Передача вируса не зависит от уровня санитарного благополучия**
- **характерна сезонность с зимне-весенним пиком**

Неуправляемый эпидпроцесс!

- **Повсеместность территориального распространения;**
- **Выраженная зимняя или зимне-весенняя сезонность;**
- **Поражение лиц всех возрастных групп;**
- **Высокий удельный вес среди заболевших детей в возрасте от 1 года до 3 лет;**
- **Высокая контагиозность и преобладание водного и бытового путей передачи инфекции;**
- **Локальность домашних очагов, ограниченных одной семьей;**
- **Возможность бессимптомного вирусоносительства среди детей и взрослых;**
- **Возможность внутрибольничного распространения инфекции.**



Различные варианты развития вирусных диарей



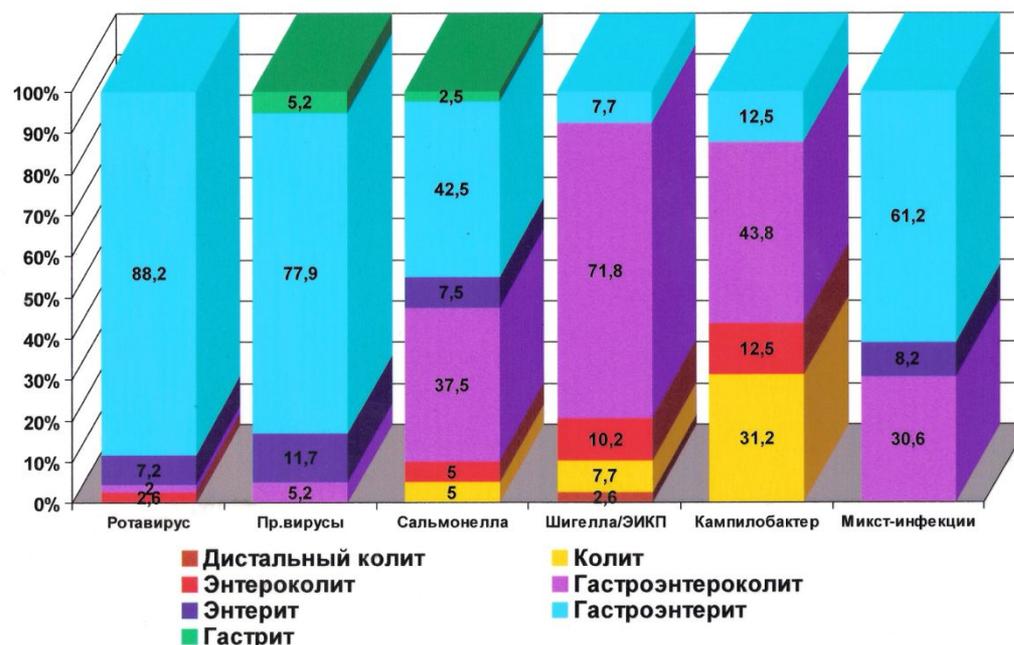
Клинические варианты:

- Вирусоносительство
- Инаппарантные формы
- Острая манифестная форма
- гастрит
- гастроэнтерит
- энтерит
- микст-инфекция
- респираторная форма?

Исходы:

- Выздоровление
- Затяжное течение
- Постинфекционное вирусоносительство
- Постинфекционный синдром мальабсорбции
- Хроническая инфекция

Топический диагноз в этиологической структуре ОКИ



Перспективы диагностики ротавирусной инфекции

- Выявление антигена вируса в фекалиях методом ИФА
- Электронная микроскопия позволяет выявить характерные структуры (вирионы) при исследовании образцов фекалий
- Для типирования ротавирусов могут быть использованы следующие методические подходы:
 - Использование специфических праймеров
 - Прямое секвенирование 4 и 7 сегментов РНК РВ
 - Флуоресцентная детекция со специфическими зондами
 - Использование биочипов

Принципы комплексной терапии ротавирусной инфекции у детей

- **Диетотерапия** (низколактозные смеси, смеси на основе изолятов соевого белка, смеси на основе гидролизата сывороточного белка)
- Пероральная **регидратация** и(или) инфузионная регидратационная и **дезинтоксикационная терапия**
- **Этиотропная терапия** (пробиотики, энтеросорбенты, иммуноглобулины, по показаниям – антибактериальные препараты.)
- **Патогенетическая и симптоматическая терапия** (ферментотерапия, коррекция микробиоценоза, восстановление обменных нарушений, цитомукопротекция и пр.)
- **Иммунотерапия:** иммунные и иммунобактериальные препараты в острый период и период реконвалесценции
(КИП, Кипферон)

- **Коррекция вторичной лактазной недостаточности**

- НА ГРУДНОМ ВСКАРМЛИВАНИИ

Лактаза-энзим, Лактаза-беби – 1-3 мес. (под контролем углеводов и биохимического анализа кала 1 раз в 10 дней)

- НА БЕЗЛАКТОЗНОЙ ДИЕТЕ

Комплексные ферменты – 1 месяц



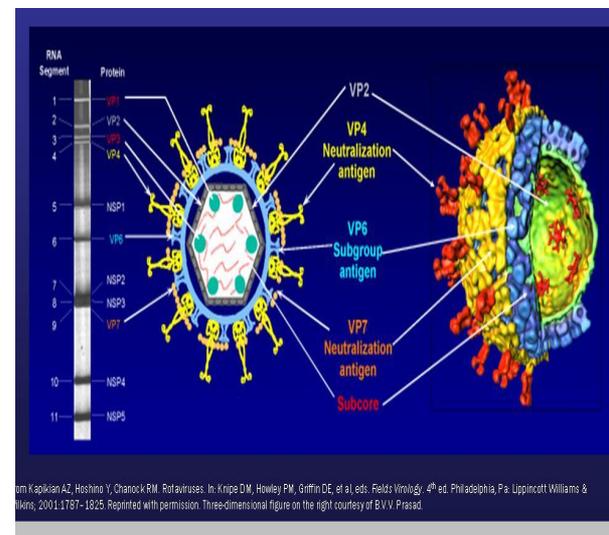
- **Пробиотики**

Безлактозные пробиотики (Примадофилус) до 4-х недель



Ротавирусная инфекция – необходимость вакцинации?

Эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей (возможность респираторного и пищевого путей передачи, устойчивость возбудителей во внешней среде, длительное выделение возбудителя в периоде реконвалесценции, носительство вируса детьми и взрослыми, включая медицинский персонал) должны учитываться при лечении таких больных в амбулаторных и стационарных условиях и разработки методов вакцинопрофилактики.



Нужно ли прививать против РИ ?

ЗА

- ❖ Распространенность
- ❖ Заболевание «демократическое»
- ❖ Тяжелые формы, требующие госпитализации
- ❖ Летальные исходы (с мире 10,0% летальных исходов в структуре детских смертей)
- ❖ Формирование хронической гастроэнтерологической патологии
- ❖ Экономические затраты
- ❖ Наличие эффективных вакцин

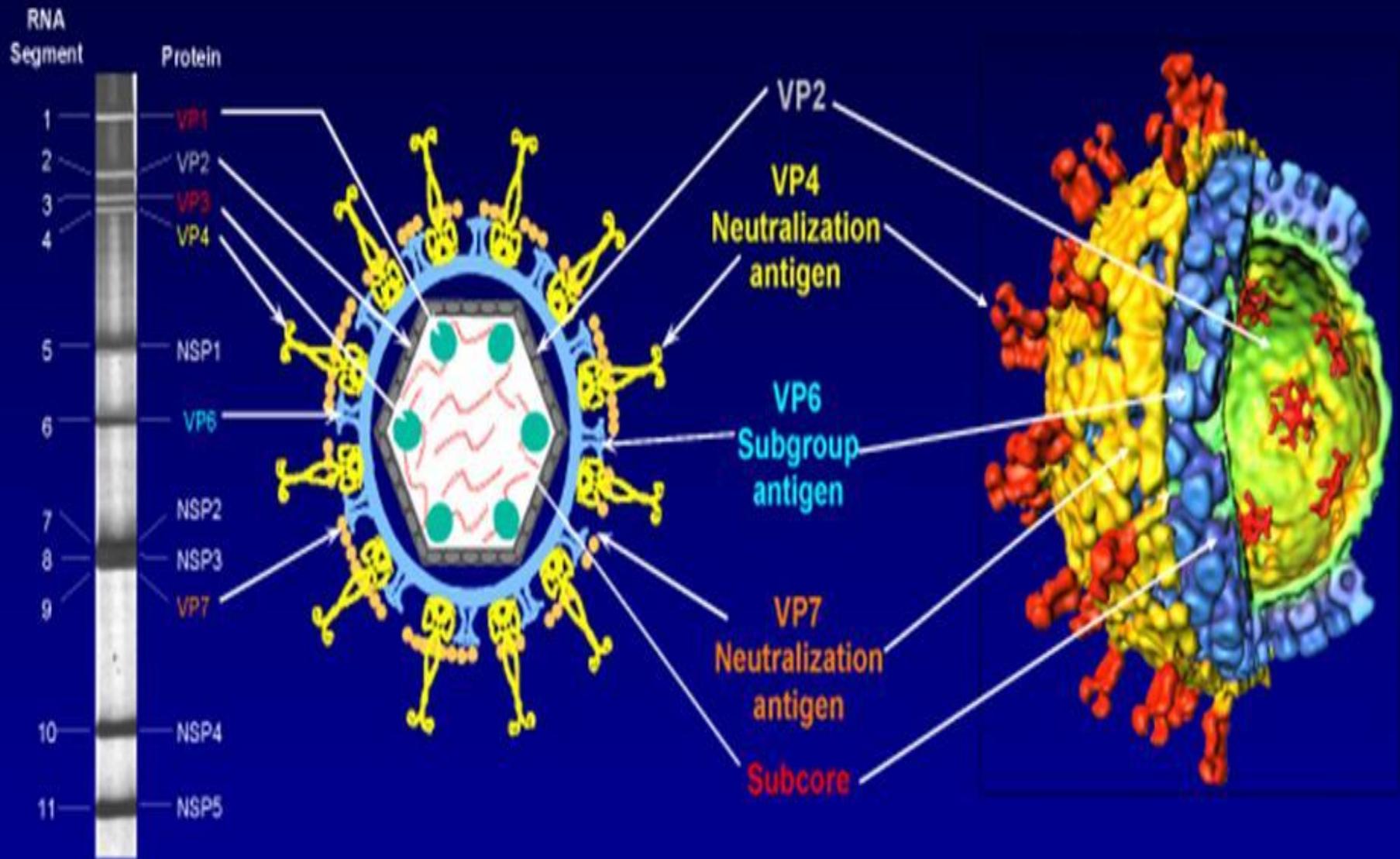
Возражения

- Заболевание у детей в экономически развитых странах летальных исходов практически не дает – это вакцина для стран с низким социально-экономическим уровнем
- Стоимость вакцин
- Вакцина живая – возможность ВАЗ у привитых и контактных?
- Безопасность сочетания с ОПВ

Стратегия профилактики ротавирусной инфекции в Европе (экспертная группа PROTECT).

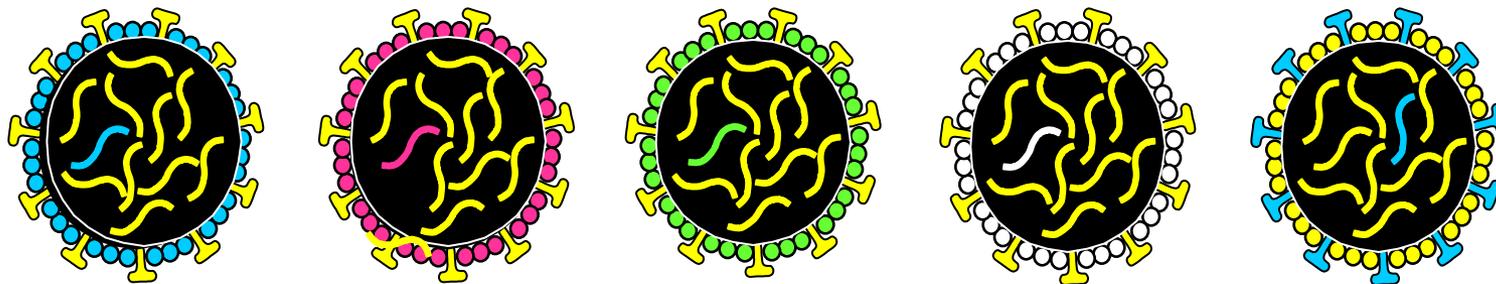
проходят регистрацию 2 вакцины

- Атенуированная пероральная вакцина на основе человеческого штамма ротавируса G1[P8] (RIX4414) с перекрестной защитой в отношении серотипов вирусов G2, G3, G4, G9 с 2-дозовой схемой введения - интервалом ≥ 4 недель между прививками, начиная с 6-й недели жизни до 24 недель жизни
- Реассортантная пероральная вакцина на основе человеческого и бычьего штаммов РВ (WC3) с активностью в отношении штаммов ротавируса G1, G2, G3, G4 с 3-дозовой схемой введения (первая доза с 6-12 недель жизни, все 3 дозы к 26 неделям жизни).



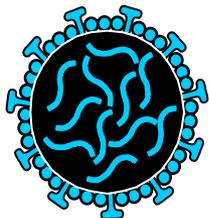
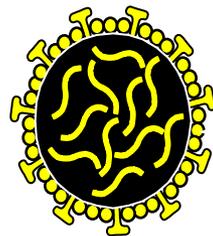
Общее описание новой оральной пятивалентной ротавирусной вакцины (ПРВ)

- Производитель – компания Мерк энд Ко., Инк., торговое наименование РотаТек™ (ротавирусная вакцина, живая, оральная, пятивалентная, MSD)
- Живая, оральная пятивалентная вакцина, содержит 5 ротавирусов
- Вирусы размножаются в клетках Vero с использованием стандартных методов работы с культурами клеток
- Вирусы входят в состав буферного стабилизирующего раствора



Описание ротавирусов

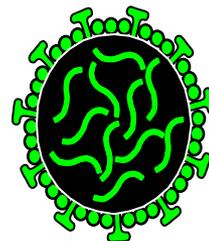
Ротавирус
из тканей жвачных
животных (WC3)



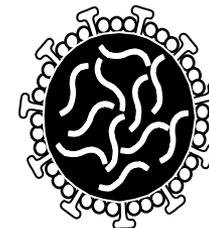
G1,P1A Ротавирус
(WI79) из тканей
человека



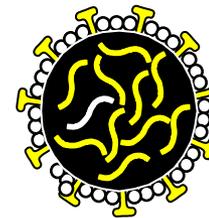
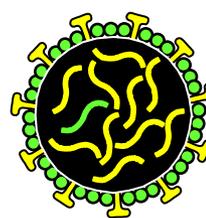
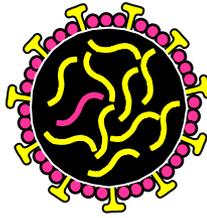
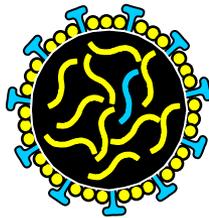
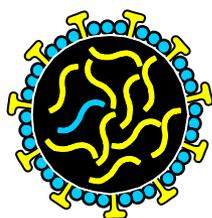
G2 Ротавирус (SC2)
из тканей
человека



G3 Ротавирус (WI78)
из тканей человека



G4 Ротавирус (BrB)
из тканей человека



Вакцинные штаммы из тканей человека и жвачных
животных

RotaTeq[®]



- Апробирована в 2006 году
- Содержит 5 реассортантов ротавируса (пентавалентная вакцина)
- Вакцинные штаммы вируса суспендированы в солевом буфере (цитрат и фосфат) и стабилизированы
- Не содержит консервантов и ртути
- В течение 2 лет вакцина оказалась эффективной против тяжелой ротавирусной инфекции в 95 % ($p < 0,05$)

Рекомендации по применению

RotaTeq[®]



- ✓ Поголовная иммунизация всех младенцев, при отсутствии противопоказаний
- ✓ Назначается в 2,4 и 6-месячном возрасте
- ✓ Минимальный возраст для введения первой дозы вакцины – 6 недель
- ✓ Первая доза должна быть введена между 6 и 12 неделями жизни
- ✓ Позже 12 недель жизни вакцина не применяется

- Обе вакцины рассматривают как одинаково безопасные и эффективные, но различные по составу антигенов
- Защита против тяжелой ротавирусной инфекции обеспечивается в 90-100%
- Защита против любой по тяжести ротавирусной инфекции обеспечивается в 74-85%
- Защитный уровень антител после вакцинации регистрируется в течение 2 лет
- Принятие решения о внесении в календарь прививок развивающихся стран вакцинации против ротавирусной инфекции должно рассматриваться вне рентабельности

	Rotarix™(Бельгия)	Rotateq™(США)
Изготовитель	Glaxo-SmithKline (GSK)	Merck
Происхождение	Человеческая, моновалент	Бычья, пентавалентная
Форма выпуска	Лиофилиз-я, восстановл-я	Жидкая
Введение	Орально, аппликатор	Орально, тубик
Хранение	2-8°C	2-8°C
Дозировка	2 дозы	3 дозы
Совместимость	ОПВ, АКБДС, АКЦДС, гепВ, Нib, пневмококк.	ИПВ, АКБДС, АКЦДС, гепВ, Нib, пневмококк.
Исследования фазы II	США, Канада, Мексика, Венесуэла, Бразилия, Бельгия, Германия, Финляндия, ЮАР, Сингапур	США, Финляндия (n>3 тыс.)
Эффективность, любые диареи	70%	70%
Эффективность, острая диарея	90%	100%
Исследования фазы III (предварит-е слепое исследование, n>60 тыс. каждое)	11 стран Лат. Америки, Финляндия (+Сингапур, Тайвань, Гонконг)	США, Мексика, Коста-Рика, Гватемала, Ямайка, Пуэрто-Рико, Бельгия, Финляндия, Германия, Италия, Тайвань
Безопасность	Предварительные результаты ожидаются	

- РВ-вакцинация должна быть предложена всем детям Европы
- Обе РВ-вакцины могут вводиться отдельно или вместе с другими вакцинами и интегрироваться в программы иммунизации стран Европы
- В странах Европы – там, где еще применяют ОПВ, ее введение вместе с РВ-вакцинами нежелательно
- 1-я доза РВ-вакцины должна вводиться в возрасте 6 - 12 недель, а курс иммунизации должен заканчиваться к возрасту 6 месяцев
- Специальные группы детей (недоношенные, ВИЧ+) должны прививаться в календарные сроки (как здоровые дети) по решению наблюдающего врача
- Детям с выраженным иммунодефицитом РВ-вакцинация не проводится
- Рекомендуется иметь систему наблюдения за нежелательными явлениями в поствакцинальном периоде РВ - вакцинации

ВОЗ настоятельно рекомендует:



- Включение вакцинации против ротавирусной инфекции в национальные программы иммунизации областей и стран, инфраструктура и финансовые механизмы которых являются доступными, чтобы осуществить использование вакцины.
- Включение вакцинации против ротавирусной инфекции в Национальные календари прививок в странах Америки и Европы привело к значительному снижению числа смертей от тяжелой диареи и уменьшению числа тяжелых форм у детей.