

## РЕДАКЦИОННЫЕ СТАТЬИ

## Перспектива появления новых антиротавирусных вакцин

Roger I. Glass, M.D., Ph.D. and Umesh D. Parashar, M.B., B.S., M.P.H.

От ротавирусных инфекций в год умирают около полумиллиона детей в развивающихся странах; эти инфекции служат причиной одной трети случаев госпитализации по поводу диареи во всем мире.<sup>1</sup> В 1999 г. попытки снизить огромный ущерб здоровью, обусловленные гастроэнтеритом, на глобальном уровне потерпели внезапное и непредвиденное фиаско. Первую зарегистрированную антиротавирусную вакцину (РотаШилд) изъяли из продаж в США менее чем через год после ее появления из-за нечастого, но опасного для жизни побочного эффекта — инвагинации кишечника, — который развивался в 1 случае на 10 000 вакцинированных.<sup>2</sup>

За этим последовали дебаты по поводу потенциального применения этой вакцины в развивающихся странах, где польза (в особенности снижение смертности от ротавирусных инфекций) явно превосходит потенциальный риск вакцинации.<sup>3,4</sup> Однако вскоре стало понятно, что применение вакцины, запрещенной в США, в развивающихся странах не обосновано, и требуются новые вакцины. Производство первой зарегистрированной антиротавирусной вакцины было приостановлено, при этом рассеялась надежда на вакцину, способную предотвратить тяжелые случаи диареи у детей по всему миру. Несмотря на то, что другие живые антиротавирусные вакцины для приема внутрь тоже могли вызывать инвагинацию кишечника и для оценки безопасности проводили крупномасштабные клинические испытания, за решение задачи взялись две компании.

В этот номер «Журнала» включены ответы об обнадеживающих результатах крупных клинических испытаний двух новых антиротавирусных вакцин, производители которых приступили к клиническим испытаниям, невзирая на многие трудности и риски.<sup>5,6</sup> Два новых продукта — Ротатек (Rotateq) от компании «Мерк» и Ротарикс (Rotarix) от «ГлаксосмитКлайн» — являются живыми вак-

цинами для приема внутрь и применения у детей грудного возраста одновременно с иммунизацией против дифтерии, коклюша и столбняка, но они отличаются по концепции, штаммам и составу. Ротарикс — моновалентная вакцина, которую получают из самого распространенного у человека штамма ротавируса G1P [8] и аттенуируют путем серийного культивирования, — предназначена для двукратного приема с интервалом в 1—2 месяца. Вакцинный штамм хорошо реплицируется в кишечнике, выделяется более чем у 50% больных после приема первой дозы и (как при естественных ротавирусных инфекциях) обеспечивает перекрестную защиту от большинства других серотипов. В отличие от первой, вторая вакцина — Ротатек — пентавалентная вакцина, полученная из свиного штамма WC3 и содержащая пять реассортивных человеческих и свиных вирусов. WC3 является естественно аттенуированной для человека, но не дает широкой перекрестной защиты, поскольку каждый реассортивный вирус содержит один ген, кодирующий главный белок наружной оболочки вируса, который встречается у большинства самых распространенных у человека серотипов. У человека свиной вирус реплицируется гораздо медленнее, поэтому для иммунизации ребенка требуются более высокие титры. Кроме того, вакцинные штаммы редко выделяются с калом; требуется трехкратное применение вакцины с месячными интервалами.

Несмотря на различия, обе вакцины продемонстрировали впечатляющий профиль эффективности. Вполне вероятно, что небольшие выявленные различия в эффективности в отношении тяжелых ротавирусных инфекций (85% для Ротарикса и 98% для Ротатека) объясняются различиями в классификации тяжести инфекций и изученных популяциях. Компания «ГлаксосмитКлайн» провела клинические испытания преимущественно

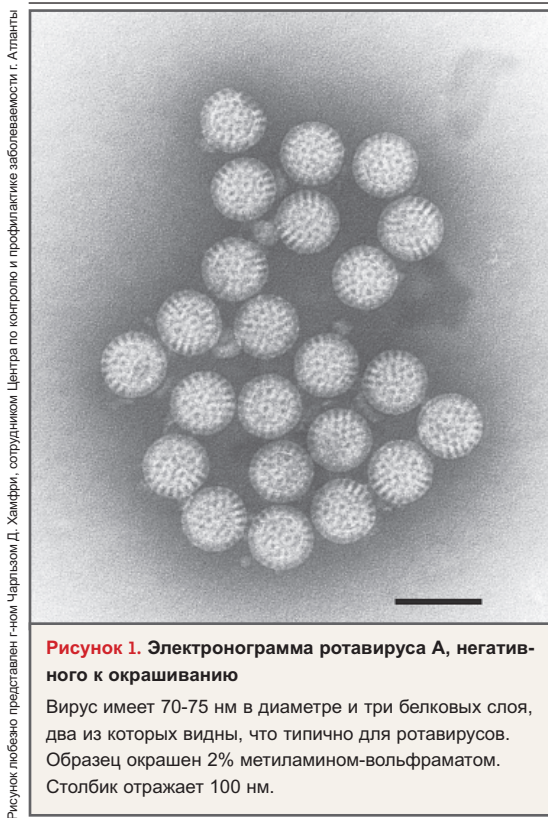


Рисунок любезно предоставлен г-ном Чарльзом Д. Хамфри, сотрудником Центра по контролю и профилактике заболеваний г. Атланты

с участием детей грудного возраста из семей с низкими и средними доходами Латинской Америки, а вакцину компании «Мерк» испытывали в США и Финляндии. Особенно замечательна находка, весьма значимая для здравоохранения (и экономического ущерба от этих инфекций), — явное уменьшение частоты госпитализации по поводу диареи любой этиологии, при этом уменьшение превысило ожидания с учетом числа выявленных случаев ротавирусной инфекции. В Латинской Америке применение вакцины Ротарикс уменьшило частоту госпитализации детей в возрасте до 1 года на 42%, в США и Финляндии иммунизация вакциной Ротатек снизила частоту госпитализации детей в возрасте до 1 года на 63%. Эти исследования, где часть случаев диареи отнесена на счет ротавирусной инфекции, указывают, что причиной тяжелой диареи ротавирусы могут являться чаще, чем считалось в предыдущих исследованиях. В Латинской Америке снижение частоты госпитализации на 42% может предсказывать аналогичное снижение смертности, что приведет непосредственно к

увеличению выживаемости у детей. В США применение Ротатек уменьшало число пропущенных рабочих дней из-за ротавирусной инфекции почти на 87%, что приносит явную экономическую пользу семье.<sup>7,8</sup>

Возможно, еще важнее тот факт, что обе вакцины продемонстрировали обнадеживающий профиль безопасности, особенно в отношении инвагинации кишечника. В каждом из клинических испытаний участвовали больше 60 000 детей, благодаря чему эти доклинические исследования безопасности вакцин стали самыми крупными. К счастью, в обоих клинических испытаниях статистически значимых различий в частоте инвагинации кишечника между группами, где применяли вакцины или плацебо, не обнаружено. Это наводит на мысль, что инвагинация кишечника является осложнением, присущим скорее вакцине РотаШилд, чем всем живым антиротавирусным вакцинами. Однако, как указывают эпидемиологические исследования, инвагинация кишечника у детей до 3-месячного возраста не встречается, и у детей, иммунизированных вакциной РотаШилд, риск инвагинации кишечника в первые 3 месяца жизни был гораздо ниже (примерно 1 случай на 30 000), чем в более позднем возрасте (меньше 1 случая на 8 000).<sup>9</sup> Поскольку первые дозы обеих новых вакцин давали детям грудного возраста младше 3 месяцев, отсутствие повышенного риска инвагинации кишечника может отражать менее опасный возраст участников, на которых испытывали вакцины. Эти клинические испытания оставили открытым вопрос о том, может ли та или другая вакцина вызывать инвагинацию кишечника в случае применения в более позднем возрасте или в более крупной группе детей грудного возраста. Учитывая сомнительную законность применения вакцины РотаШилд, а также беспокойство по поводу инвагинации кишечника у общественности и врачей, необходимо внедрить эффективную систему надзора после регистрации вакцины для выявления этого редкого осложнения. Прежде чем эти вакцины оправдают себя как безопасные для здоровья, необходимо иммунизировать ими сотни тысяч детей.

Поскольку эти вакцины зарегистрированы и применяются в США, европейских и многих других странах, следующим заслужива-

ющим внимания аспектом в глобальном масштабе должно стать уменьшение числа обращений к врачу и госпитализации, а также экономическая эффективность в промышленно-развитых странах и детская смертность в развивающихся странах.<sup>10</sup> Однако до применения антиротавирусных вакцин во всей полноте следует решить ряд задач. В промышленно-развитых странах это вопросы стоимости, приемлемости, просвещения общественности и риск инвагинации кишечника, и только затем можно будет почувствовать полный эффект вакцинации. Ключевая общемировая задача — ответ на вопрос, способны ли эти вакцины дать такой же эффект у детей из беднейших слоев в развивающихся странах. Живые вакцины для перорального приема должны реплицироваться и проходить обработку в кишечнике грудного ребенка с тем, чтобы вызвать адекватный иммунный ответ и обеспечить защиту. Репликация в большой степени зависит от дозы вакцины и факторов организма, которые могут нейтрализовать вирус, — материнских антител, грудного вскармливания, сопутствующей бактериальной или вирусной инфекции и недоедания. Кроме того, хотя обе вакцины обеспечивали защиту от широкого спектра серотипов в популяции детей, участвовавших в клинических испытаниях, вакцина Ротарикс оказалась менее эффективной в отношении штаммов G2, и пока неясно, как будут действовать вакцины там, где более распространены штаммы, отличные от вакцинных. Обе вакцины должны проявить эффективность в сложных условиях развивающихся стран, если мы намереваемся достичь цели в виде максимального снижения смертности от диареи в глобальном масштабе. К счастью, клинические испытания вакцины Ротарикс начались в Южной Африке и в ближайшем будущем начнутся в Бангладеш и Малави. В отчете по вакцине Ротатек исследователи указывают на необходимость проведения компанией «Мерк» аналогичных клинических испытаний в развивающихся странах, однако о таких планах пока неизвестно.

В ожидании результатов таких клинических испытаний Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации, Всемирная Организация Здравоохранения и Фонд Мелинды Гейтс поощряют и поддерживают скорейшее внед-

рение антиротавирусных вакцин в беднейших странах мира, где ротавирусные инфекции являются смертельно опасными. Как только эффективность этих вакцин будет доказана на примере этих стран, глобальными задачами должны стать выработка механизмов внедрения вакцин, обеспечение их непрерывной и доступной поставки, а также введение этих вакцин в общепринятую программу иммунизации. Два отчета, представленные в нашем журнале, документально свидетельствуют о результатах крупных клинических испытаний, проведенных до регистрации вакцин с целью подтверждения безопасности и эффективности этих новых вакцин в отношении диареи — второго по частоте заболевания у детей. Как только вакцины пройдут регистрацию и начнут применяться в США и Европе, нам следует ожидать существенного уменьшения частоты госпитализации в холодное время года, частоты обращений к врачу и числа пропущенных родителями рабочих дней из-за диареи у детей. После успешного внедрения антиротавирусных вакцин в промышленно-развитых странах перед органами здравоохранения встанет задача поставки этих спасительных вакцин в развивающиеся страны по доступной цене. Будем надеяться, что после долгого ожидания наконец-то пришло время антиротавирусных вакцин.

Точки зрения, высказанные в статье, принадлежат авторам и не обязательно отражают мнение Центра по контролю заболеваемости США.

Конфликт интересов в отношении данной статьи отсутствует.

Из Центра по контролю заболеваемости, штат Атланта, США.

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9:565-72.
2. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72. [Erratum, *N Engl J Med* 2001;344:1564.]
3. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: summary of a workshop. *Pediatrics* 2002;110:e67.
4. Weijer C. The future of research into rotavirus vaccine. *BMJ* 2000;321:525-6.
5. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
6. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
7. Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, Holman RC, Parashar UD, Glass RI. Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998;279:1371-6.
8. Lee BP, Azimi PH, Staat MA, et al. Nonmedical costs associ-

ated with rotavirus disease requiring hospitalization. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:984-8.

9. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: the role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S36-S43.

10. Glass RI, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Parashar UD, Steele AD. Rotavirus vaccines: targeting the developing world. *J Infect Dis* 2005;192:Suppl 1:S160-S166.

*Copyright © 2006 Massachusetts Medical Society.*