

С. О. Соловйов, О. П. Трохименко, І. В. Дзюблик

## ПЕРШИЙ ДОСВІД ПРОГНОЗУВАННЯ ГЕНОТИП-СПЕЦИФІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИРОТАВІРУСНОЇ ВАКЦИНИ

Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П. Л. Шупика МОЗ України

### Вступ

З появою нових вакцин для специфічної профілактики ротавірусної інфекції у дітей раннього віку, які можуть бути введені до календаря щеплень, розробка відповідних методик дослідження ефективності вакцинації стає все більш і більш життєво важливою.

Нова жива моновалентна атенуйована протиротавірусна вакцина на основі атенуйованого штаму ротавірусів людини RIX4114 з генотипом G1P [8], який є найбільш поширеним у світі [1], може індукувати перехресну імунну відповідь не тільки проти аналогічних ротавірусних штамів, що циркулюють у природі (тобто з генотипом G1P [8]), але також і проти вірусів з меншою гомологією рецепторних білків, чий G/P-генотип відрізняється від вакцинного штаму [2]. Вакцина ліцензована у 35 країнах світу, і зокрема в Європейському Союзі [3]. Її ефективність, оцінена в клінічних дослідженнях серед латиноамериканського та європейського населення, була досить високою [4; 5].

Незважаючи на те, що протиротавірусну вакцину на основі штаму RIX4114 сьогодні розглядають як найбільш ефективну вакцину, здатну зменшити кількість тяжких випадків ротавірусних дегідратуючих діарей з летальними наслідками у дітей молодшого віку та загальну кількість випадків, які потребують госпіталізації, все ж зберігається непевність щодо того, наскільки ефективною

ця вакцина буде в Україні, де вона зареєстрована та включена в календар профілактичних щеплень України, затверджений Наказом МОЗ України № 765 від 09.09.2010 р. (Розділ 4. Рекомендовані щеплення) [6].

Для живих атенуйованих вакцин була розроблена методика оцінки їх генотип-специфічної ефективності [7; 8]. Вказана методика базується на прямому методі прогнозування специфічної ефективності такого типу вакцини для населення будь-якої країни світу або окремих її регіонів, де до цього часу ефективність протиротавірусних вакцин не підтверджена клінічними випробуваннями. Прогнозування генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини на основі даних поширеності ротавірусів дозволить адекватно оцінити можливий ефект її впровадження на території України або в окремих регіонах (областях), де реєструється високий рівень захворюваності на ротавірусну інфекцію (РВІ) серед дітей і дорослих [8; 9].

**Мета** роботи — прогнозування генотип-специфічної ефективності атенуйованої протиротавірусної вакцини, що містить штам ротавірусу RIX4114, на основі молекулярно-біологічних досліджень циркуляції ротавірусів серед дітей, хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ), в Києві й Одеській області.

### Матеріали та методи дослідження

Для молекулярно-біологічного дослідження використано

клінічний матеріал (фекалії від дітей раннього віку з діагнозом ГКІ невизначеної етіології) за період 2006–2009 рр. Була досліджена вибірка у кількості 393 зразки клінічного матеріалу з Києва (Вірусологічна лабораторія з діагностикою ВІЛ/СНІДу Центральної СЕС Києва) та 201 зразок Одеської області (Центральна імуновірусологічна лабораторія з діагностикою СНІДу Одеської обласної СЕС). Індикацію ротавірусів у клінічному матеріалі здійснювали імуноферментним аналізом (ІФА) з використанням тест-систем Ridascreen®ELISA (R-Biopharm, Німеччина) та методом полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) з використанням тест-системи АмпліСенс®Rotavirus-Eph (ФГУН ЦНДІ епідеміології Росспоживнагляду, Росія) з детекцією продуктів ампліфікації методом електрофорезу в агарозному гелі. Генотипування ротавірусів у позитивних пробах (170 проб) проводили адаптованим методом [P]G генотипування ротавірусів групи А за А. Т. Подколзиним.

Математичне моделювання прогнозованої генотип-специфічної ефективності вакцини проводили за методом [7; 8]. Метод розрахунку ефективності вакцини на основі штаму RIX4114 базується на даних клінічних спостережень у дітей з 11 латиноамериканських країн, де було показано різний ступінь її ефективності проти гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari < 11 (нетяжкий випадок) та ≥ 11 балів (тяжкий



випадок), спричиненого рота-вірусами з генотипами G1P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8] та G2P[4], ізольованими з фекалій цих дітей [4]. Усі ізольовані штами були згруповані відповідно до різних ступенів гомології з вакцинним штамом G1P[8], а саме: збігалися за G- і P-генотипами; збігалися тільки за одним із G- або P-генотипом; не збігалися за жодним із генотипів.

При оцінці методу прогнозування генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини використовуються дані щодо циркуляції трьох вказаних вище підгруп штамів ротавірусів за гомологією до вакцинного штаму як значущі. Розрахунок генотип-специфічної ефективності протиротавірусної вакцини проти ГКІ ротавірусної етіології з тяжкістю за шкалою Vesikari <11 та ≥ 11 балів проводять за формулою:

$$E_n = \sum_{i=1}^{3 \text{ групи}} \chi_r \times E_{r-c},$$

де  $E_n$  — повна ефективність вакцини;  $\chi_r$  — частка групи штамів певної гомології;  $E_{r-c}$  — генотип-специфічна ефективність вакцини проти штамів певної гомології.

У формулі використовують попередньо розраховані частки групи штамів певної гомології в інтервалі (0,1) та дані щодо генотип-специфічної ефективності вакцини проти штамів ротавірусів певної гомології, отримані при клінічних дослідженнях вакцини в 11 латиноамериканських країнах і Фінляндії [4; 5].

### Результати дослідження та їх обговорення

Було досліджено циркуляцію генотипів ротавірусів у двох регіонах України: Києві й Одеській області, які вирізняються серед інших регіонів великою щільністю та інтенсивною міграцією населення. Встановлено, що в цих регіонах протягом кожного епідемічного сезону (2006–2009 рр.) домінуючими були

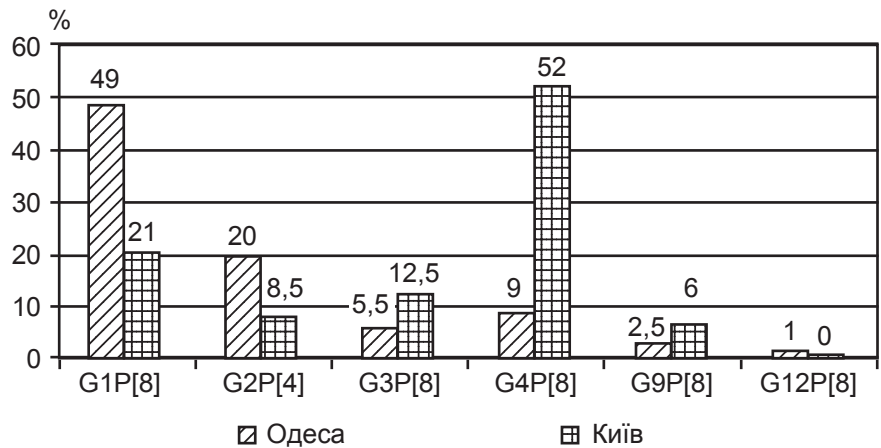


Рис. 1. G-, P-генотипи ротавірусів групи А, виділених на території Києва та Одеської області, виявлені мультиплексною ПЛР у зразках фекалій (N = 170) дітей із гострою діареєю в 2006–2007 рр.

ротавіруси з генотипами G1P[8] (Одеська область) та G4P[8] (Київ). Поширені також ротавіруси з генотипами G3P[8], G2P[4] та генетичні варіанти ротавірусів G9P[8]. Результати дослідження подані на рис. 1.

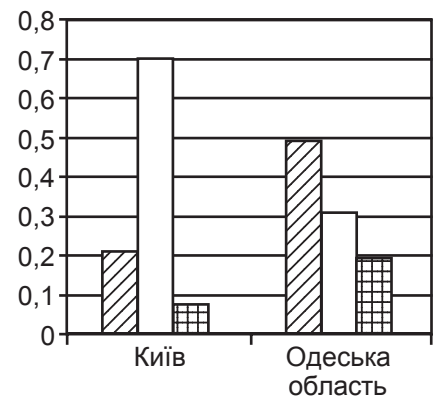
Результати молекулярно-генетичного дослідження циркуляції ротавірусів серед населення зазначених вище двох регіонів були згруповані в кожному випадку за гомологією до вакцинного штаму ротавірусів G1P[8] RIX4114 та визначена частка кожної групи серед усіх позитивних знахідок (рис. 2). Ці підгрупи відповідають різним ступеням гомології з вакцинним штамом G1P[8]: збігаються за G- і P-генотипами, збігаються тільки за G- або P-генотипом або не збігаються за жодним із генотипів.

Використовуючи дані щодо циркуляції трьох підгруп штамів ротавірусів за гомологією до вакцинного штаму як значущі в Києві та Одеській області, за методом [7; 8] на основі одержаних результатів було розраховано прогнозну генотип-специфічну ефективність протиротавірусної вакцини проти ГКІ, спричинених ротавірусами, з тяжкістю за шкалою Vesikari <11 та ≥11 балів.

При розрахунках прогнозована ефективність вакцини

для Києва була встановлена на рівні – 0,843 проти ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari <11 балів та 0,841 проти важкого ротавірусного гастроентериту з тяжкістю за шкалою Vesikari ≥11 балів (табл. 1). Для Одеської області ефективність становила 0,803 та 0,804 відповідно (табл. 2).

За даними літератури відомо, що наведена методика прогнозування специфічної ефективності вакцини була пе-



- ▨ Група штамів, які гомологічні за обома G- та P-генотипами
- Група штамів, які гомологічні за G- або P-генотипом
- ▤ Група штамів, які не мають гомології за обома G- та P-генотипами

Рис. 2. Частки груп ротавірусів певної гомології вакцинному штамму RIX4114 відносно всіх циркулюючих штамів ротавірусів



Таблиця 1

Очікувана ефективність протиротавірусної вакцини на території Києва

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Поширення генотипів на території Києва	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти ротавірусного гастроентериту [4]		Результат	
		Тяжкість за шкалою Vesikari <11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari ≥11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari <11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari ≥11 балів
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,21	0,918	0,908	0,193	0,19
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,705	0,873	0,869	0,615	0,613
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,085	0,410	0,454	0,035	0,038
Сумарна ефективність				<b>0,843</b>	<b>0,841</b>

Таблиця 2

Очікувана ефективність протиротавірусної вакцини на території Одеської області

Антигенні білки, гомологічні білкам вакцинного штаму G1P[8]	Поширення генотипів на території Одеської області	Генотип-специфічна ефективність вакцини проти ротавірусного гастроентериту [4]		Результат	
		Тяжкість за шкалою Vesikari <11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari ≥11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari <11 балів	Тяжкість за шкалою Vesikari ≥11 балів
Гомологічні за обома G- та P-генотипами	0,49	0,918	0,908	0,45	0,445
Гомологічні за G- або P-генотипом	0,31	0,873	0,869	0,271	0,269
Не мають гомології за обома G- та P-генотипами	0,2	0,410	0,454	0,082	0,09
Сумарна ефективність				<b>0,803</b>	<b>0,804</b>

ревірена з використанням даних фази II клінічних досліджень вакцини. Використовуючи метод на основі даних по-

ширення генотипів ротавірусів, було оцінено очікувану ефективність вакцини на рівні 0,859, тимчасом як за даними

клінічних досліджень фактична спостережувана повна ефективність у цій групі для повної дози вакцини була 0,86 (95 % довірчий інтервал: 0,63–0,96), що підтверджує адекватність використовуваної методики [4; 5].

### Висновки

Вперше були проведені молекулярно-біологічні дослідження штамів ротавірусів в Україні, дані яких були використані для прогнозування ефективності живої атенуйованої протиротавірусної вакцини на основі штаму RIX4114 за умови її використання на певній території (Київ і Одеська область). У результаті була оцінена повна генотип-специфічна ефективність вакцини в даних регіонах. Така методика виявилась адекватною порівняно з даними клінічних досліджень вакцини в латиноамериканських країнах і Фінляндії, тому може бути використана надалі для прогнозування генотип-специфічної ефективності вакцини на території України в цілому. Отримані результати можуть бути корисними при оцінці стратегічних рішень щодо масового використання протиротавірусної вакцини як в окремих регіонах, так і в масштабах усієї країни.

Автори висловлюють щирю подяку начальнику централізованої імуновірусологічної лабораторії з діагностикою СНІДу Одеської обласної СЕС Котлік Людмилі Сергіївні та завідувачці вірусологічної лабораторії з діагностикою ВІЛ/СНІДу Центральної СЕС Києва Миколенко Ніні Іванівні за сприяння у проведенні досліджень згідно з угодою про наукове співробітництво між НМАПО імені П. Л. Шупика й Одеською обласною санітарною епідеміологічною службою.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Santos N. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its



implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine / N. Santos, Y. Hoshino // *Rev Med. Virol.* – 2005, Jan–Feb. – Vol. 15 (1). – P. 29–56.

2. *Rotavirus vaccines: targeting the developing world* / R. I. Glass, J. S. Bresee, R. Turcios [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2005, Sep 1. – Vol. 192, Suppl 1. – S. 160–166.

3. *Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges* / R. Glass, U. Parashar, J. Bresee [et al.] // *Lancet.* – 2006, July, 22. – Vol. 368. – P. 323–332.

4. *Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants* / B. Salinas, I. Perez Schael, A. C. Linhares [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005, Sep. – Vol. 24 (9). – P. 807–816.

5. *Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants* / T. Vesikari, A. Karvonen, L. Puustinen [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004, Oct. – Vol. 23 (10). – P. 937–943.

6. *Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів* : Наказ МОЗ України № 765 від 09.09.2010. – К., 2010.

7. *Rose J. Simulating the impacts of mass vaccination with live attenuated human rotavirus vaccine in a developing country* : Thesis/dissertation for the Doctor of Philosophy degree [Електронний ресурс] / J. Rose. – Case Western Reserve University, 2010. – Режим доступу : <http://etd.ohiolink.edu/send-pdf.cgi/Rose%Johnnie.pdf?case1259956594>

8. *Rose J. Projecting Vaccine Efficacy: Accounting for Geographic Strain Variations* / J. Rose // *Pharmacoeconomics.* – 2008. – Vol. 26 (3). – P. 185–189.

9. *Ротавірусна інфекція у дітей України* / І. В. Дзюблик, О. В. Обертинська, І. Г. Костенко [та ін.] // *Профілактична медицина.* – 2009. – № 2. – С. 22–27.

10. *Virus diseases of guts in children* / I. Dzyublik, O. Nadraga, O. Obertynska [et al.] // *Collection of scientific works of staff members of P. L. Shupyk. NMAHE.* – K. (Ukraine), 2008. – Vol. 17 (2). – P. 620–632

10. *Подколзин А. Т. Адаптированная к практическому применению методика [P]G генотипирования ротавирусов группы А / А. Т. Подколзин // Молекулярная диагностика.* – М., 2007. – Т. 3

УДК 616.12-008.331.1-056.52:616.23-007.272-092:612.017.1

К. О. Ситник, О. М. Ковальова

## ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК БІОМАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ З ОБСТРУКТИВНИМИ ЗМІНАМИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ПІДВИЩЕНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Харківський національний медичний університет

Гіпертонічна хвороба є одним із найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань дорослого населення. Згідно зі статистичними даними, у 2009 р. в Україні захворюваність на артеріальну гіпертензію (АГ) становила 36,3 %. Крім того, на частку АГ припадає близько 0,1 % усіх випадків смерті від патології органів кровообігу [1]. За даними епідеміологічних досліджень відомо, що погіршення респіраторної функції легень є досить сильним предиктором розвитку кардіальної смертності, як і гіперхолестеринемія, АГ, ожиріння та ін. [2; 3].

Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що висока частота асоціації хронічних об-

структивних захворювань легень (ХОЗЛ) та серцево-судинних захворювань є не просто результатом більш точної діагностики, а відображає взаємозв'язки між цими нозологіями, свідчить про наявність спільних ланок патогенезу, що потребує ретельного вивчення та нових підходів у терапії. За даними дослідників, частота поєднання АГ і ХОЗЛ коливається у широкому проміжку, досягаючи 76,3 %, та у середньому становить 34,3 % [4].

Існує ціла низка факторів ризику, що відіграють важливу роль у формуванні, перебігу та прогресуванні як АГ, так і ХОЗЛ. До спільних факторів прогресування цих захворювань належать: тютюнопаління, сис-

темне запалення, ожиріння. Тривалий час жировій тканині відводилася лише енергозберігаюча роль, але за результатами досліджень останніх років, її визнано ендокринно активною системою, що здатна синтезувати цілу низку метаболічно активних субстанцій. Найбільшу увагу науковців привертають ФНП- $\alpha$ , IL-6, інгібітор активатора плазміногену-1, трансформуючий фактор росту тощо. Саме ФНП- $\alpha$  та IL-6 разом з серореактивним пептидом (СРП), фібриногеном, нейтрофілами периферійної крові та інші є біомаркерами запалення при ХОЗЛ [5]. Доволі часто підвищення їх рівня спостерігається не лише у легеневій зоні, а й у периферійній крові,

