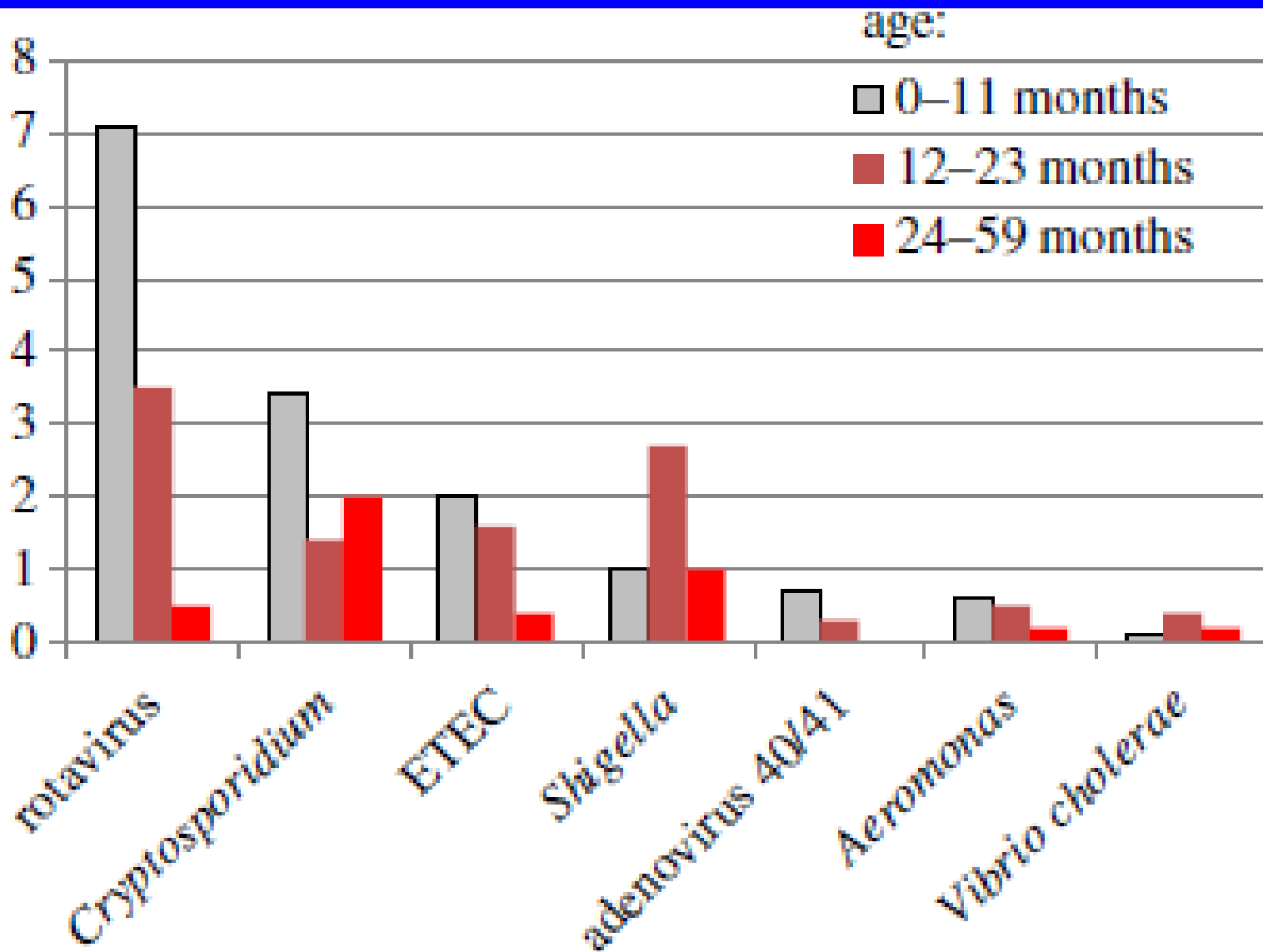


**Vaccin Rotavirus và bệnh đường ruột  
do môi trường ở trẻ em  
(VC RT- Environmental enteropathy)**

**PGS.TS.BS Hà Văn Thiệu  
Bộ môn Nhi- Đại học Y khoa PNT**

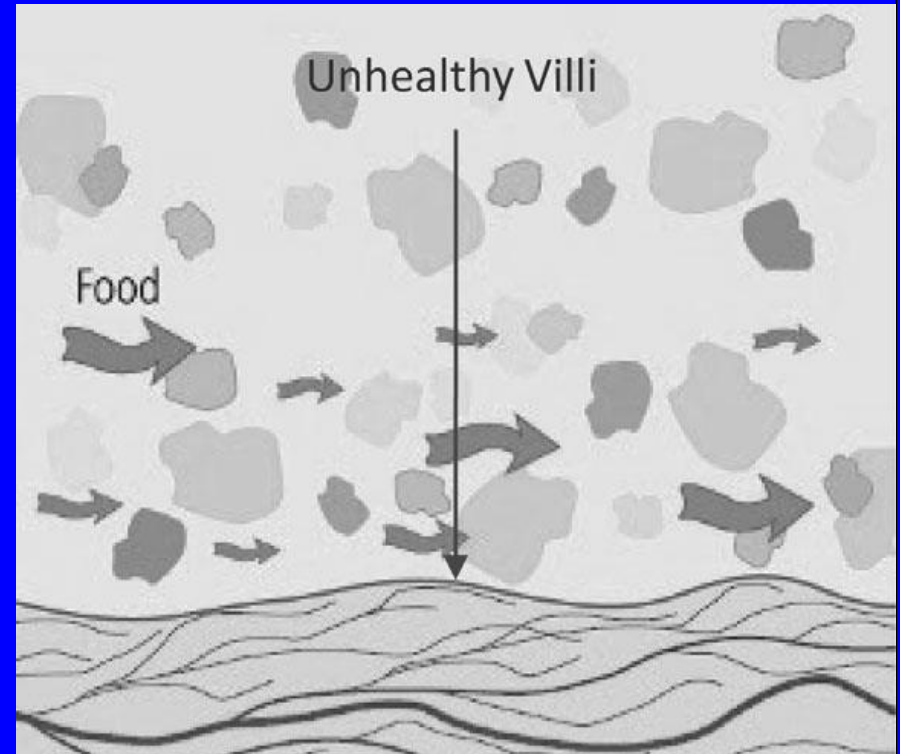
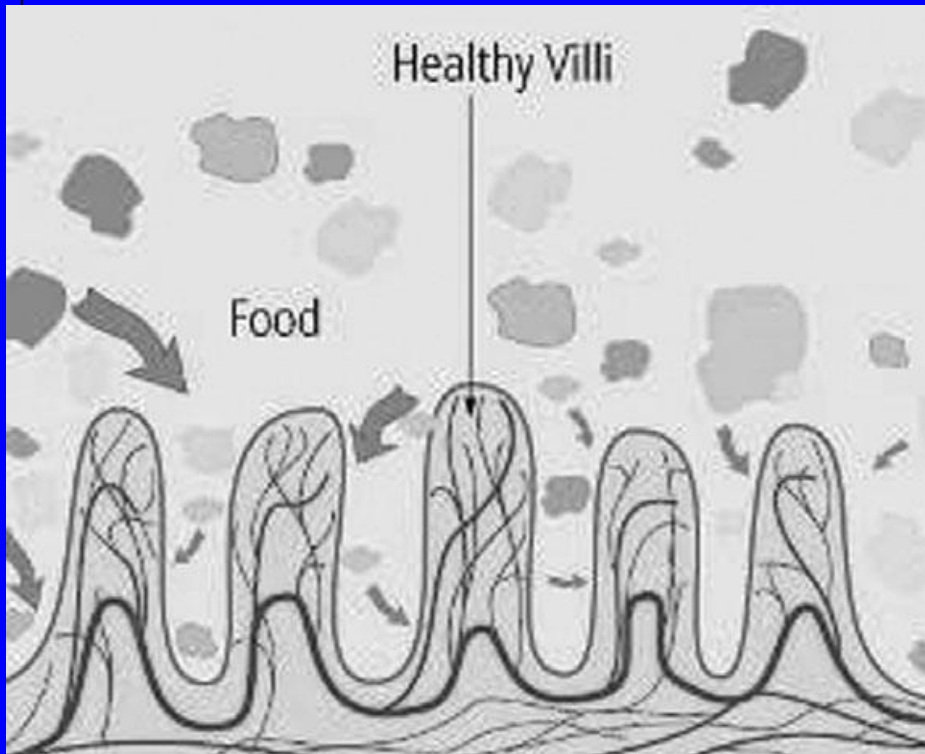
# Nhiễm trùng tại ruột trẻ em < 5 tuổi



## Environmental enteropathy (EE)

- EE lần đầu tiên được mô tả là “bệnh đường ruột nhiệt đới” vào những năm 1960.
- EE biểu hiện bằng tình trạng: Viêm mạn tính, teo nhung mao, tăng sản tuyến ruột và suy giảm chức năng hàng rào ruột.

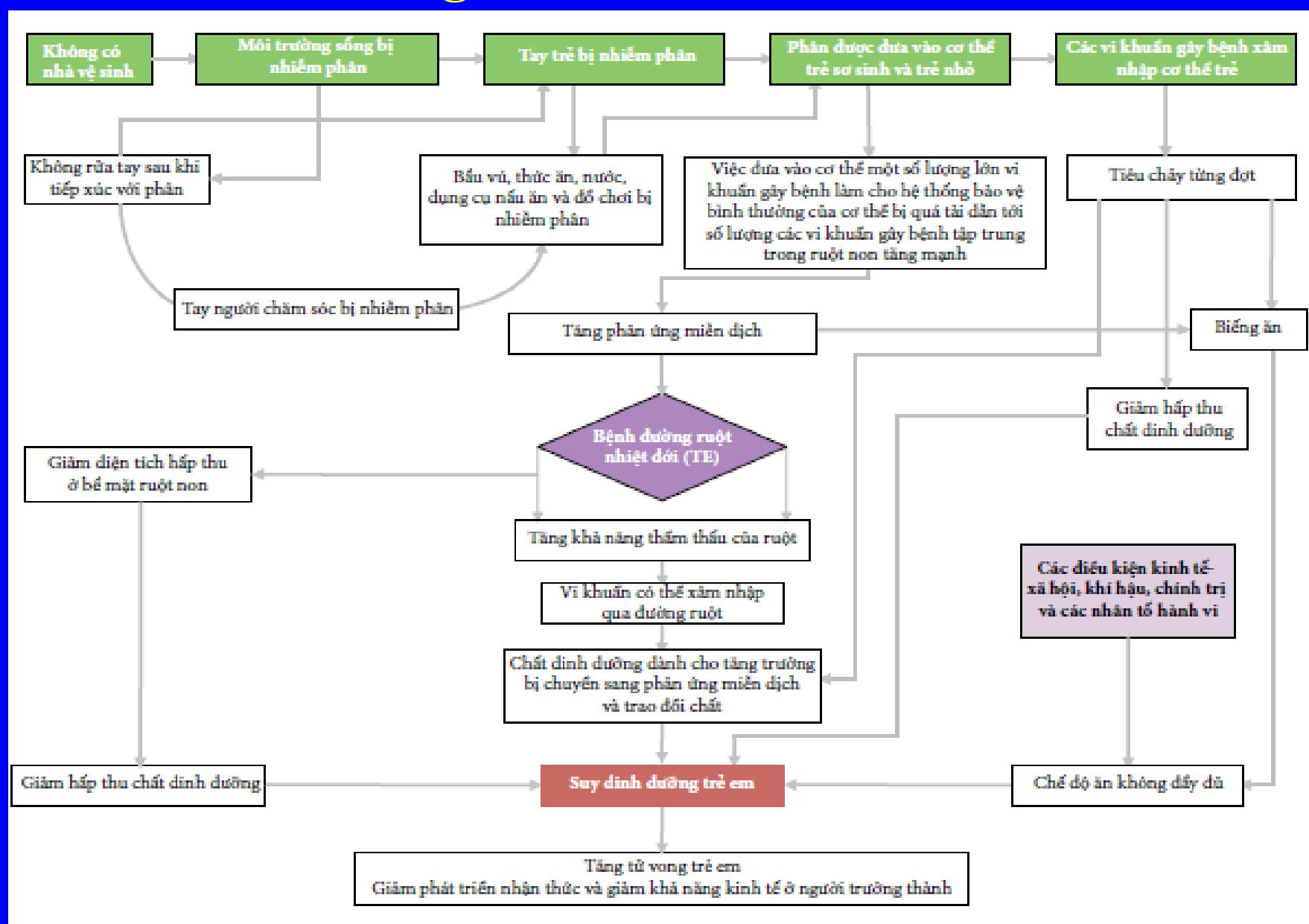
# Niêm mạc ruột non



Bề mặt RN nhiều chỗ lồi nhỏ, ngón tay (lông nhung), làm tăng diện tích bề mặt RN, hỗ trợ việc hấp thu dinh dưỡng

EE thay đổi cấu trúc RN, giảm chiều dài lông nhung, cấu trúc phẳng

# Con đường dẫn tới EE và SDD trẻ em



## Nguyên nhân EE

- EE được đưa ra giả thuyết là do tiếp xúc liên tục với thực phẩm, nước trong điều kiện vệ sinh kém;
- Nhiễm khuẩn tái đi tái lại, hoặc bị nhiễm khuẩn tiền LS liên tục, làm cho trẻ bị ức chế tăng trưởng.

## Environmental enteric dysfunction and growth

- Increased intestinal permeability
- Bacterial translocation
- Intestinal inflammation
- Systemic inflammation
- Dysbiosis
- Nutrient malabsorption

# Biomarker

## Biomarkers of environmental enteric dysfunction (EED)

<u>Intestinal permeability</u>	<u>Epithelial damage/repair</u>	<u>Microbial translocation</u>	<u>Gut inflammation</u>	<u>Host response to EED</u>
<ul style="list-style-type: none"><li>• L:M ratio</li><li>• L:R ratio</li><li>• %L excretion</li><li>• %M, %R excretion</li><li>• Serum zonulin</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fecal AAT</li><li>• Fecal Reg1<math>\beta</math></li><li>• Plasma I-FABP</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• LPS</li><li>• LPS IgA, IgG, EndoCAb</li><li>• LBP</li><li>• Flic IgA, IgG</li><li>• sCD14</li><li>• Bacterial DNA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fecal MPO</li><li>• Fecal CAL</li><li>• Fecal NEO</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fecal mRNA transcripts</li></ul>

### Microbiome dysfunction

- Microbiome immaturity score (MAZ)
- Hydrogen glucose breath test (SIBO)

### Systemic inflammation

- Plasma CRP
- Plasma AGP
- Plasma Kyn, Trp, K:T ratio
- Plasma IgG and IgA

### Growth hormone resistance

- GH
- IGF-1
- FGF-21
- SIRT1



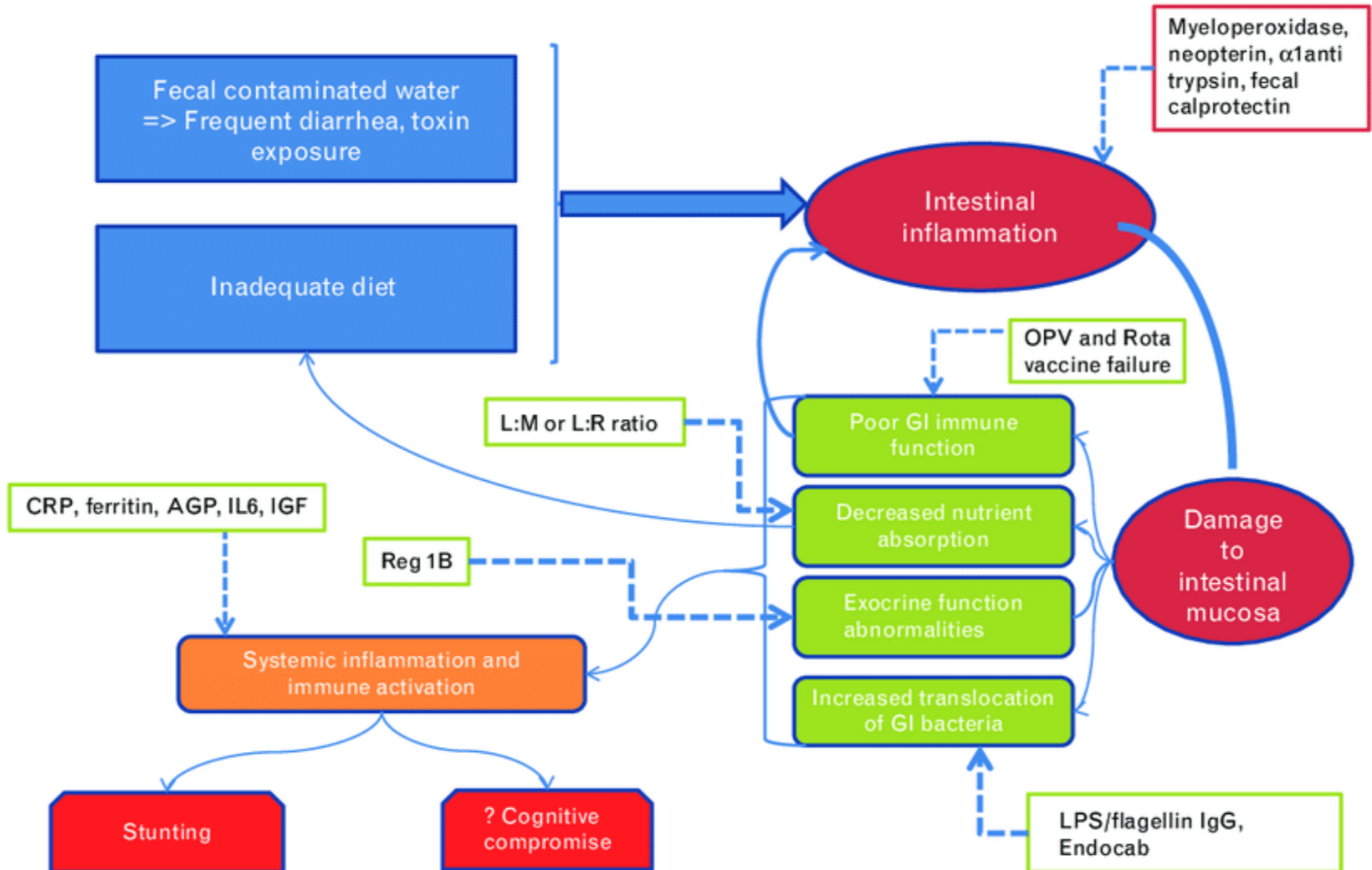
## Biomarker nghiên cứu EE

Biomarker	Indicative of
Reg1 (fecal)	Intestinal epithelial health
IGF-1 (plasma)	Growth and proliferation
Calprotectin (fecal)	Enteric inflammation
Myeloperoxidase (fecal)	Enteric inflammation
Neopterin (fecal)	Enteric inflammation
Alpha-1 anti-trypsin (fecal)	Intestinal barrier disruption
Lipopolysaccharide (plasma)	Intestinal barrier disruption
Lactulose:mannitol (urine)	Intestinal barrier disruption
sCD 14 (plasma)	Systemic inflammation
CRP	Systemic inflammation
ferritin	Systemic inflammation
IL-6	Systemic inflammation
IL-1b	Systemic inflammation

CRP, c-reactive protein; IGF, insulin-like growth factor; IL, interleukin.

# Các marker liên quan EE

Model framework of EE with associated biomarkers



# Chẩn đoán

## Lactulose:Mannitol nước tiểu (L:M)

- Uống dung dịch lactulose và mannitol.
  - Mannitol là một monosacarit và được hấp thụ hoàn toàn bởi ruột non.
  - Lactulose là một disacarit và chỉ được hấp thu một phần.
- 2 giờ sau khi uống, lấy nước tiểu và sắc ký được sử dụng để đánh giá mức độ đường.

Ở những bệnh nhân có niêm mạc ruột bị rò rỉ, Lactulose được hấp thụ, và do đó lactulose trong nước tiểu sẽ cao hơn và dẫn đến tỷ lệ L:M cao hơn

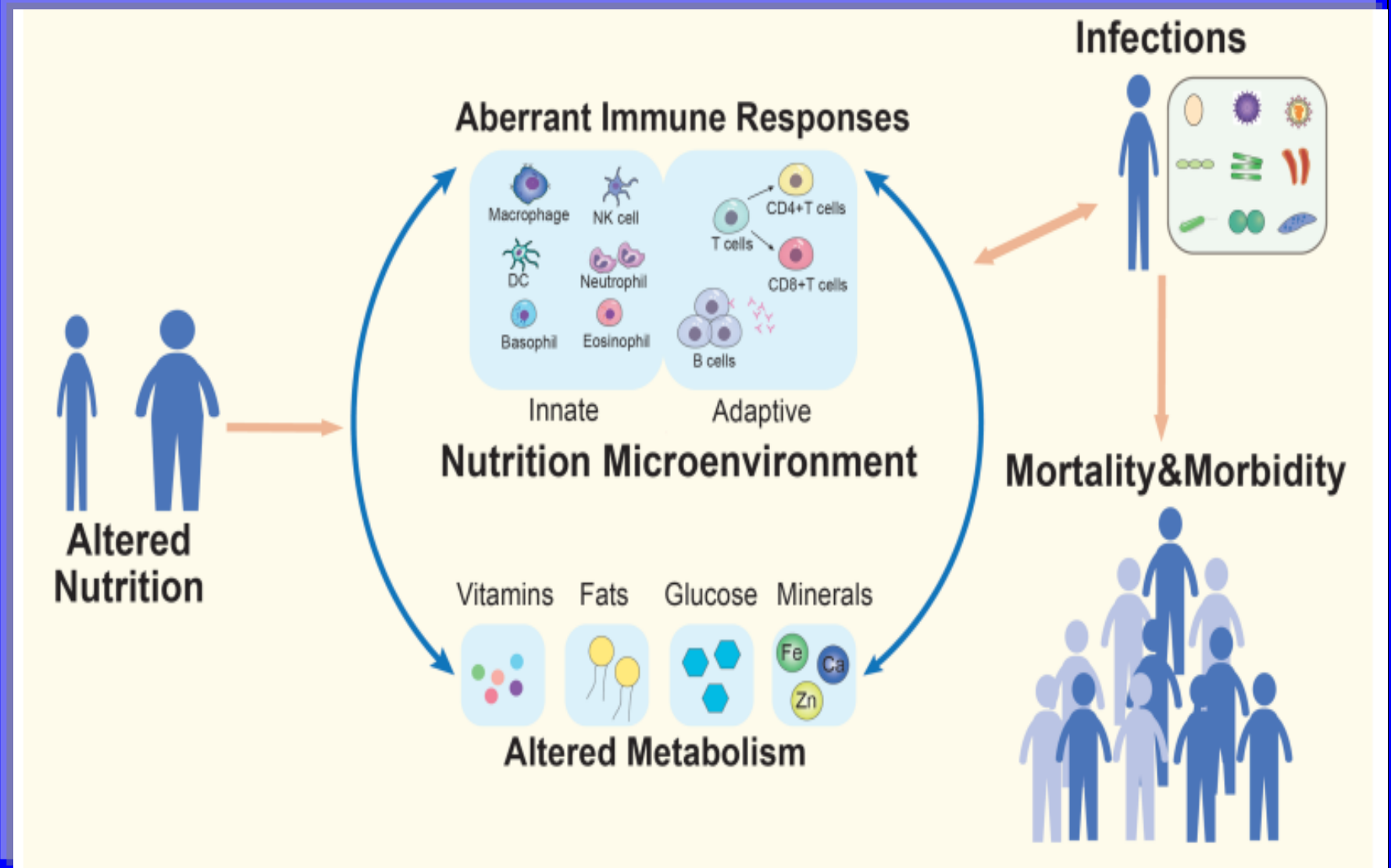
# Vaccin Rotavirus

# Characteristics of currently available rotavirus vaccines.

Trade name	Manufacturer	Year of WHO pre-qualification	Doses	Composition	Form	Vaccine efficacy*	Post-licensure vaccine effectiveness* (VE)
Globally licensed							
Rotarix	GSK	2009	3	G1P[8]	Liquid	LMC: 90% MMC: 78% HMC: 54%[15]	LMC: 83% MMC: 67% HMC: 58%[16]
RotaTeq	Merck	2008	2	G1, G2, G3, G4, P[8]	Liquid	LMC: 94% MMC: 81% HMC: 44%[15]	LMC: 85% HMC: 45%[16]
Rotavac	Bharat Biologicals	2018	3	G9P[11]	Liquid (frozen) and nonfrozen liquid (Rotavac 5D)	India: 54%[15]	VE studies are ongoing [9]
Rotasiil	Serum Institute of India	2018 (lyophilized) 2021 (liquid)	3	G1, G2, G3, G4, G9	Lyophilised and liquid forms available	India & Niger: 44%[15]	VE studies are ongoing
Nationally licensed							
Rotavin-M1	POLYVAC	N/A	3	G1P[8]	Liquid (frozen) and nonfrozen liquid (Rotavin)	None published; IgA seroconversion 73%[53]	VE studies are ongoing
Lanzhou Lamb Rotavirus Vaccine	Lanzhou Institute of Biological Products	N/A	1 annually age 2 months to 3 years	G10P[15]	Liquid	Any severity: 57% Severe RVGE: 70% Inpatient RVGe: 74%[63]	35%—73% [52, 60, 61]

LMC=low-mortality countries; MMC=medium-mortality countries; HMC=high mortality countries;

# Sự liên quan miễn dịch

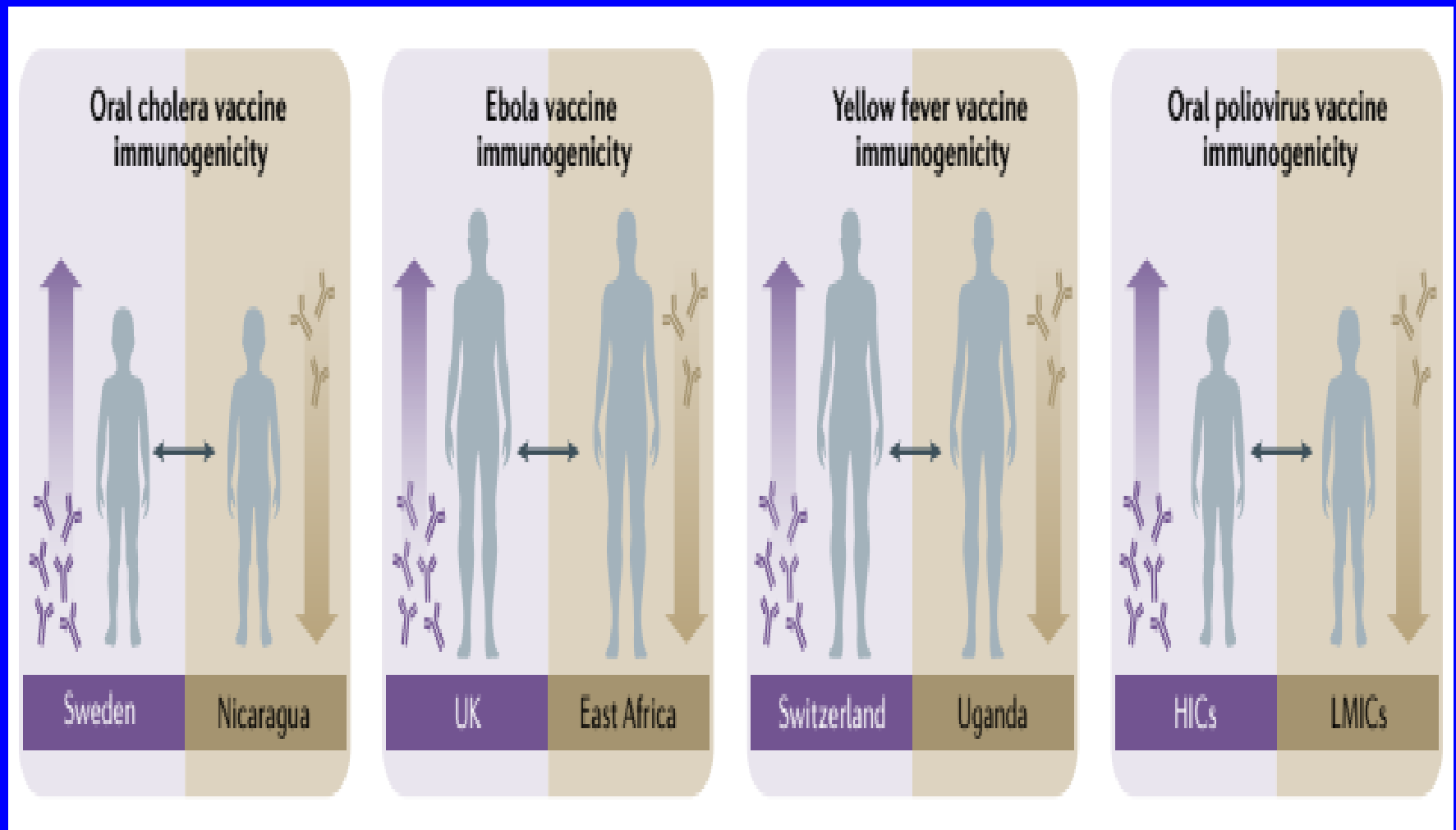


Infectious Microbes & Diseases (2021)

# VC Rotavirus- Hiệu quả

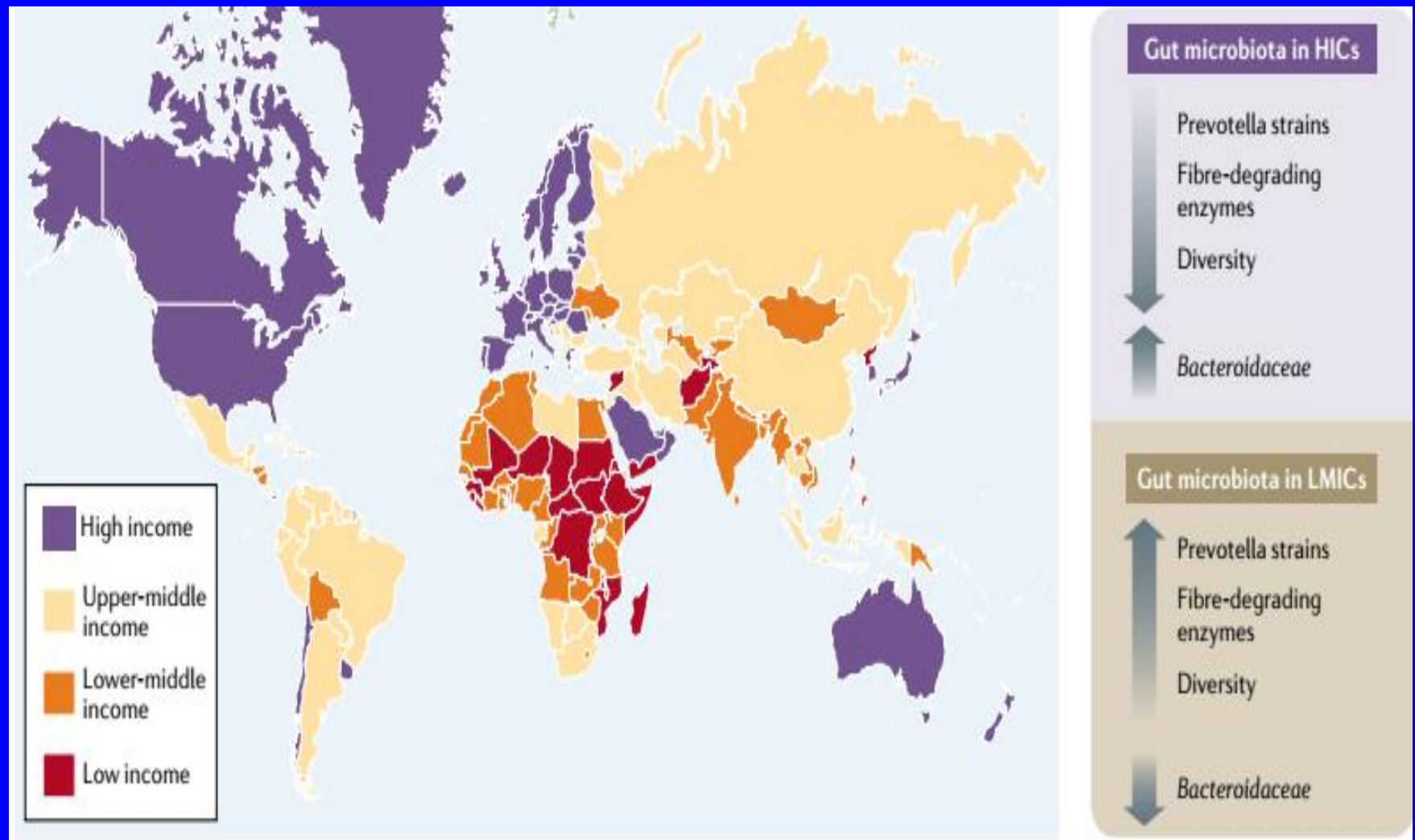
Loại Vắc cin- Hiệu quả	Sau 1 năm (%)			Sau 2 năm (%)		
	LMC	MMC	HMC	LMC	MMC	HMC
Rotarix						
- Ngăn ngừa TC nặng do RT	93	79	58	90	77	35
- Ngăn ngừa TC nặng do mọi nguyên nhân	52	36	27	51	26	17
RotaTeq, ngăn ngừa TC nặng do RT	97	79	57	96	79	44
Rotasiil, ngăn ngừa TC nặng do RT			48			44
Rotavac						
- Ngăn ngừa TC nặng do RT			57			54
- Ngăn ngừa TC nặng do mọi nguyên nhân			16			

# Vaccin và tính sinh miễn dịch

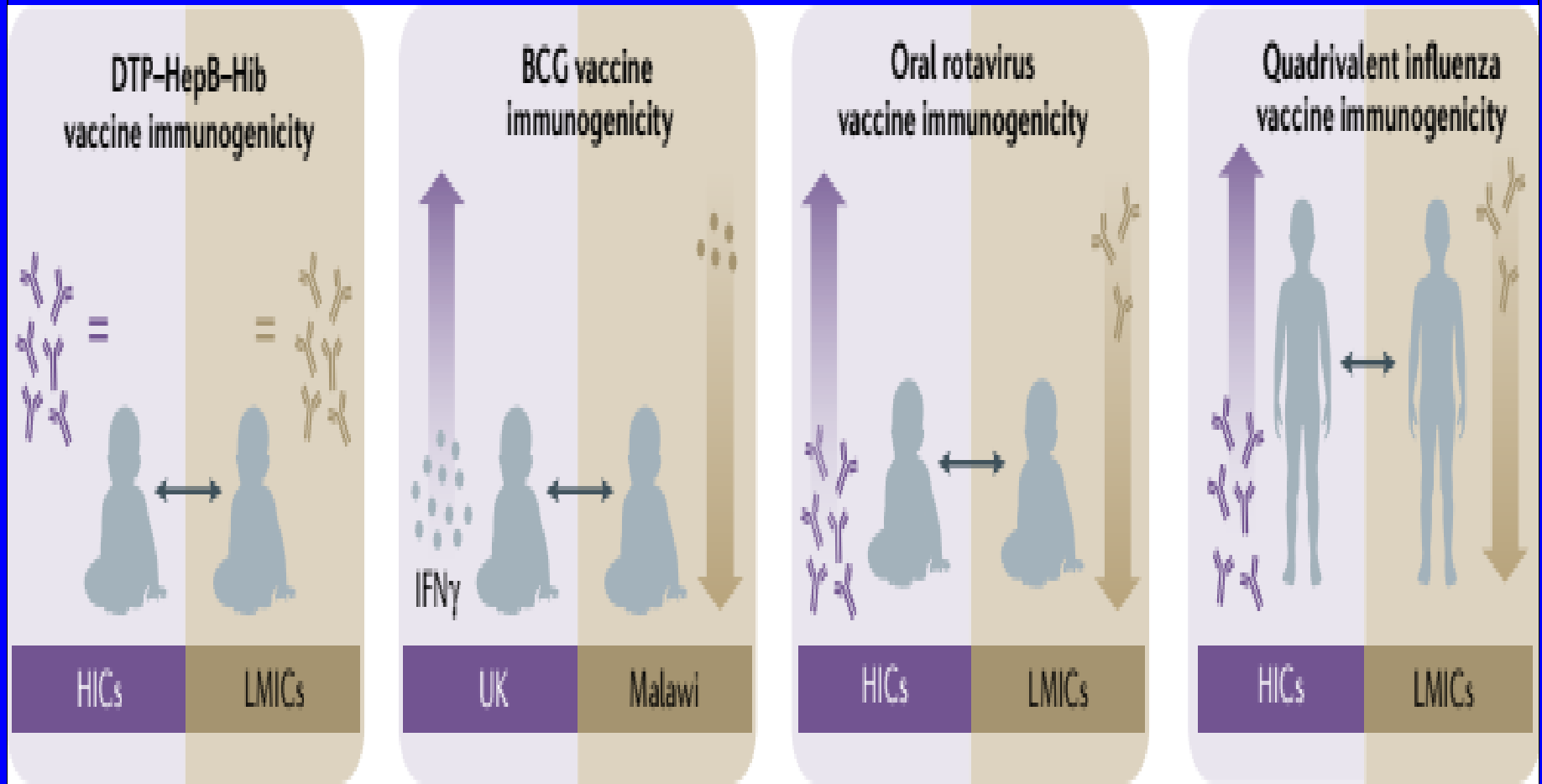




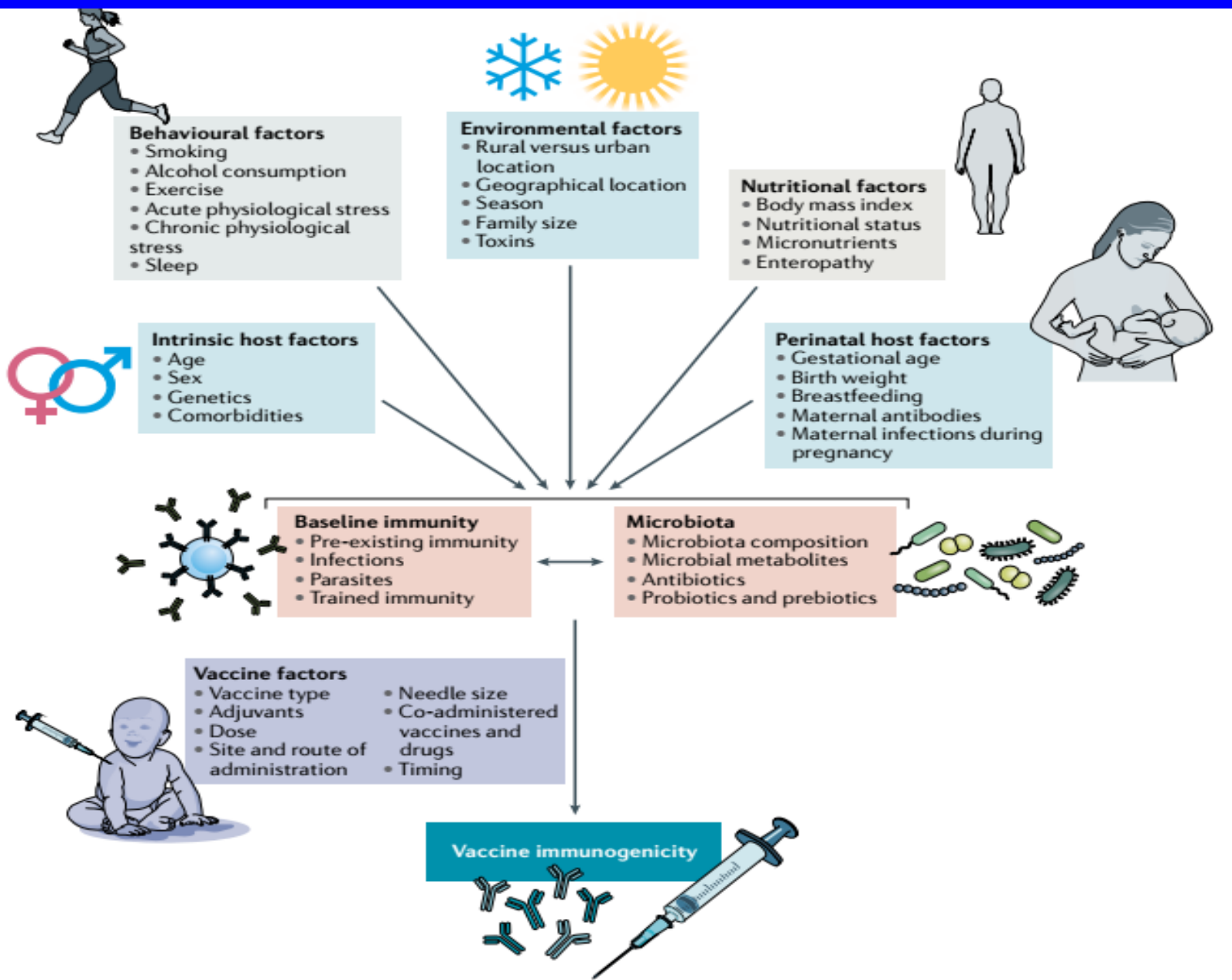
# Vaccin và tính sinh miễn dịch



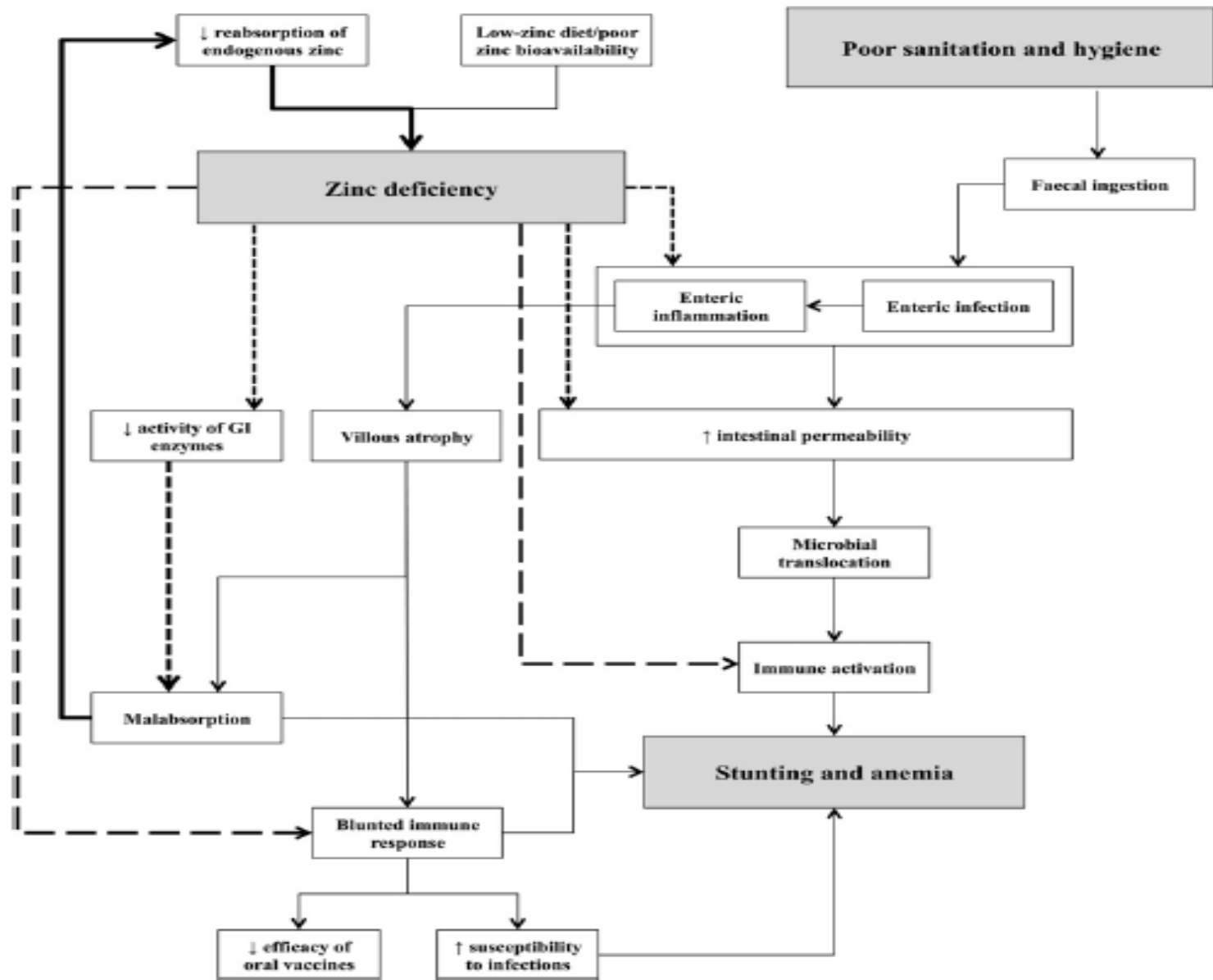
# Vaccin và tính sinh miễn dịch



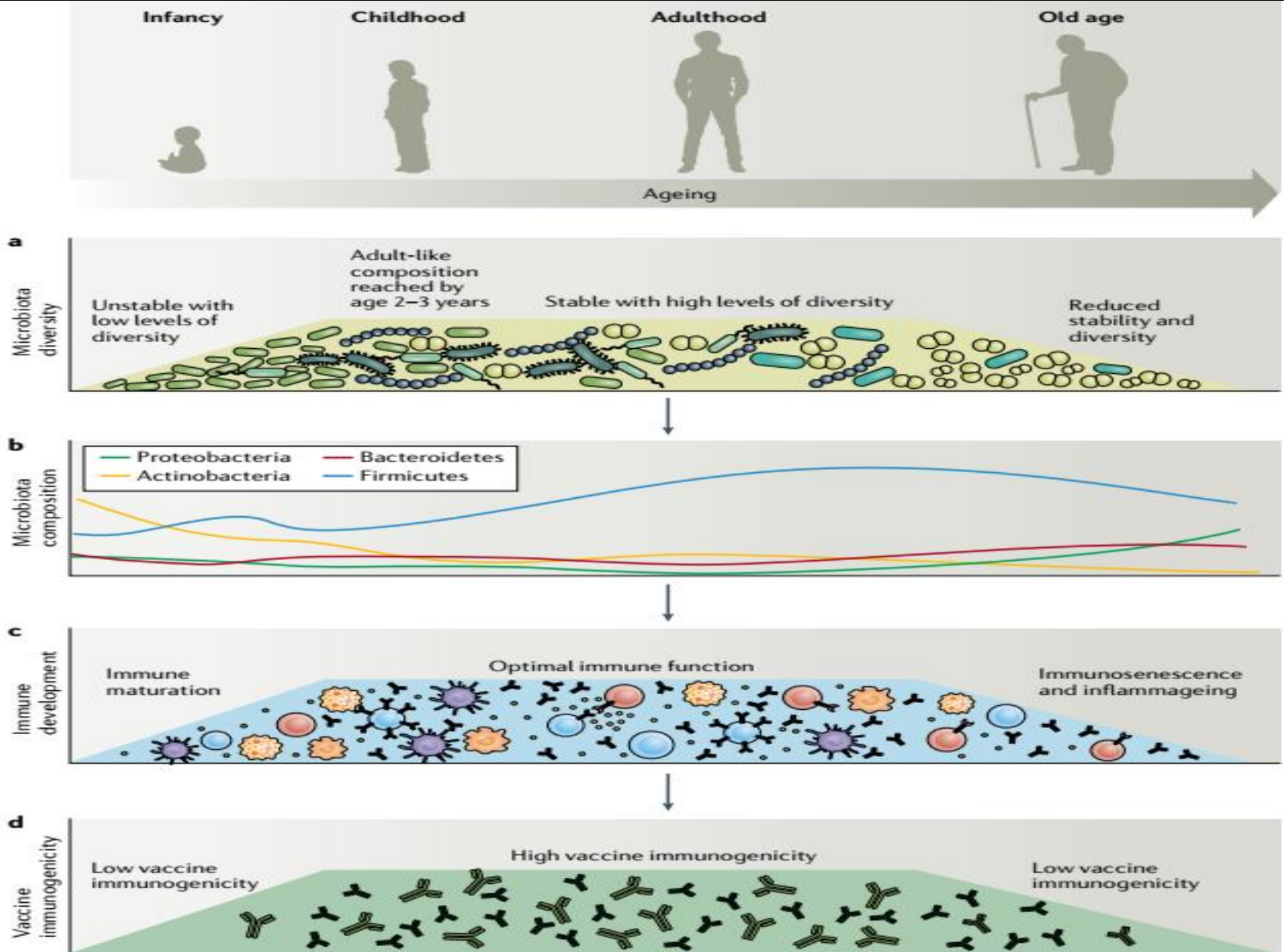
# Yếu tố ảnh hưởng hiệu quả Vaccin



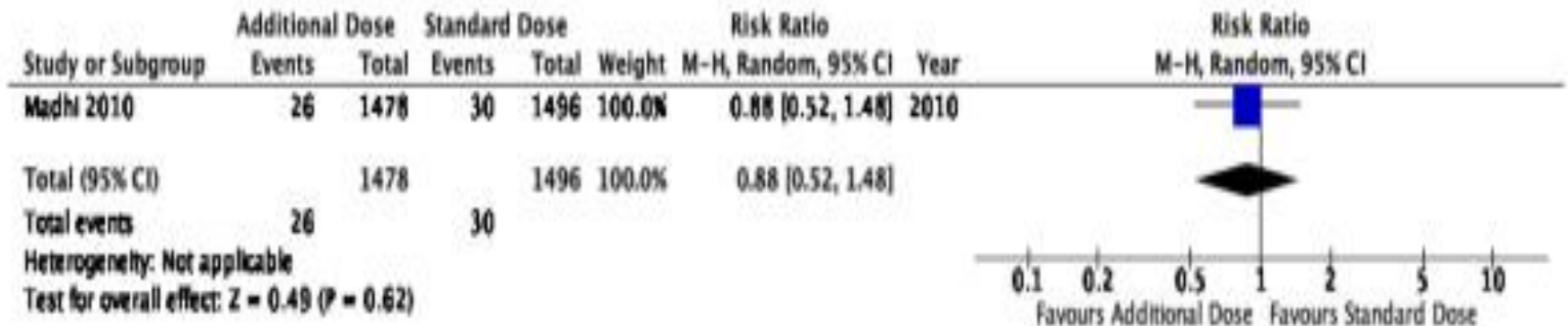
# Sơ đồ. Interactions between zinc deficiency, vaccin and EE



# Sự khác nhau microbiota và tính sinh miễn dịch ở các độ tuổi



**Figure 3.** Proportion of children with at least one episode of severe rotavirus gastroenteritis in additional dose vs standard dose schedule; first year of life.



# Đại cương

A recent systematic review reported vaccine efficacy in Asia and Africa to be just 48 to 57% in the first year following vaccination, and 29% to 54% in the second year.

**Interpretation** Administering an additional dose of oral rotavirus vaccines is likely to result in an improved vaccine immune response, including when administered as a booster dose to older children. Evidence of an impact on diarrhoeal disease is needed before additional dose rotavirus vaccine schedules can be recommended as vaccine policy.

**Table 6. Survival Analysis Results for Infants in Low Child Mortality Settings Further Stratified Into Very Low and Moderately Low Child Mortality During Follow-up to 1 Year of Age**

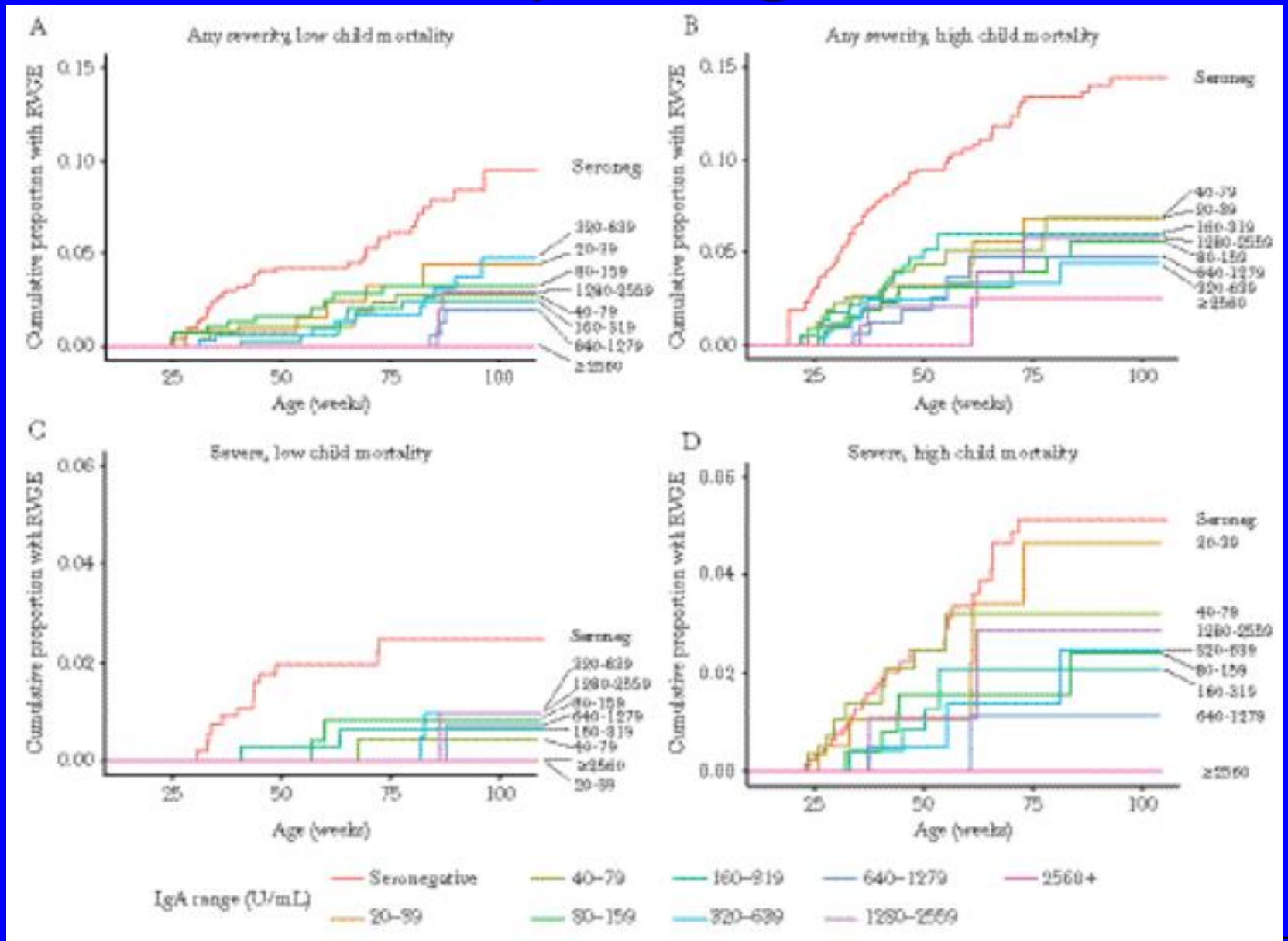
IgA Threshold, U/mL	n (%)	Any Severity of Rotavirus Gastroenteritis				Severe Rotavirus Gastroenteritis			
		Events, n (%)	Time at Risk, wk	Cumulative Hazard per 100 (95% CI)	HR <sup>a</sup> (95% CI)	Events, n (%)	Time at Risk, wk	Cumulative Hazard per 100 (95% CI)	HR <sup>a</sup> (95% CI)
Very low child mortality (any severity n = 1733; severe n = 1704)									
Seronegative	306 (17.7)	6 (0.3)	7958	2.74 (1.28–5.20)	1.00 (ref)	1 (0.1)	7825	0.34 (0.00–1.01)	1.00 (ref)
≥20	1427 (82.3)	3 (0.2)	37 742	0.33 (0.00–0.74)	0.11 (0.03–0.42)	0 (0.0)	37 218	0.00 (NA)	0.00 (NA)
Moderately low child mortality (any severity n = 815; severe n = 777)									
Seronegative	269 (33.0)	16 (2.0)	7228	6.45 (3.29–9.62)	1.00 (ref)	10 (1.3)	6852	4.20 (1.60–6.80)	1.00 (ref)
≥20	546 (67.0)	8 (1.0)	15 107	1.59 (0.48–2.69)	0.25 (0.11–0.59)	1 (0.1)	14 595	0.19 (0.00–0.57)	0.05 (0.01–0.41)

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IgA, antirotavirus immunoglobulin A; NA, not applicable.

<sup>a</sup>Models include study as a frailty term.



# Đại cương



**Table 3. Individual, Country, and Follow-up Characteristics of Infants From 9 Trials Conducted in 16 Countries Beginning in 2000–2010**

Characteristic	All Countries	Low Child Mortality Settings	High Child Mortality Settings
Individuals included, No.	5074	2548	2526
Individual-level characteristics			
Age at postvaccine serology sample, wk, mean (SD)	23 (3)	25 (4)	21 (1)
Female, n (%)	2513 (50)	1255 (49)	1258 (50)
Neither stunted nor severely stunted, n (%)	4493 (89)	2434 (96)	2059 (82)
Individual rate of nonrotavirus gastroenteritis, episodes/100 mo, median (IQR)	0 (0–11)	0 (0–7)	0 (0–12)
Severity of first episode of rotavirus gastroenteritis during follow-up, n (%)			
Mild/moderate	153 (65)	57 (72)	96 (61)
Severe	84 (35)	22 (28)	62 (39)
Country-level characteristics			
GDP, 2004 in USD, median (IQR)	4745 (4721–27 405)	27 405 (4271–34 166)	4545 (274–4745)
Follow-up			
Age at event, wk, median (IQR)	41 (31–62)	62 (35–78)	37 (29–48)
Age at censoring, wk, median (IQR)	81 (52–94)	85 (75–96)	54 (52–93)
Time from postvaccine serology sample to event/censoring, wk, median (IQR)	53 (30–72)	60 (47–74)	33 (30–71)
Participation in follow-up 1 period, n (%)	5074 (100)	2548 (100)	2526 (100)
Duration of participation in follow-up 1, wk, median (IQR)	29 (25–31)	26 (24–29)	31 (29–31)
Participation in follow-up 2 period, n (%)	3804 (80)	2248 (88)	1556 (61)
Duration of participation in follow-up 2, wk, median (IQR)	36 (24–44)	36 (26–45)	37 (3–43)

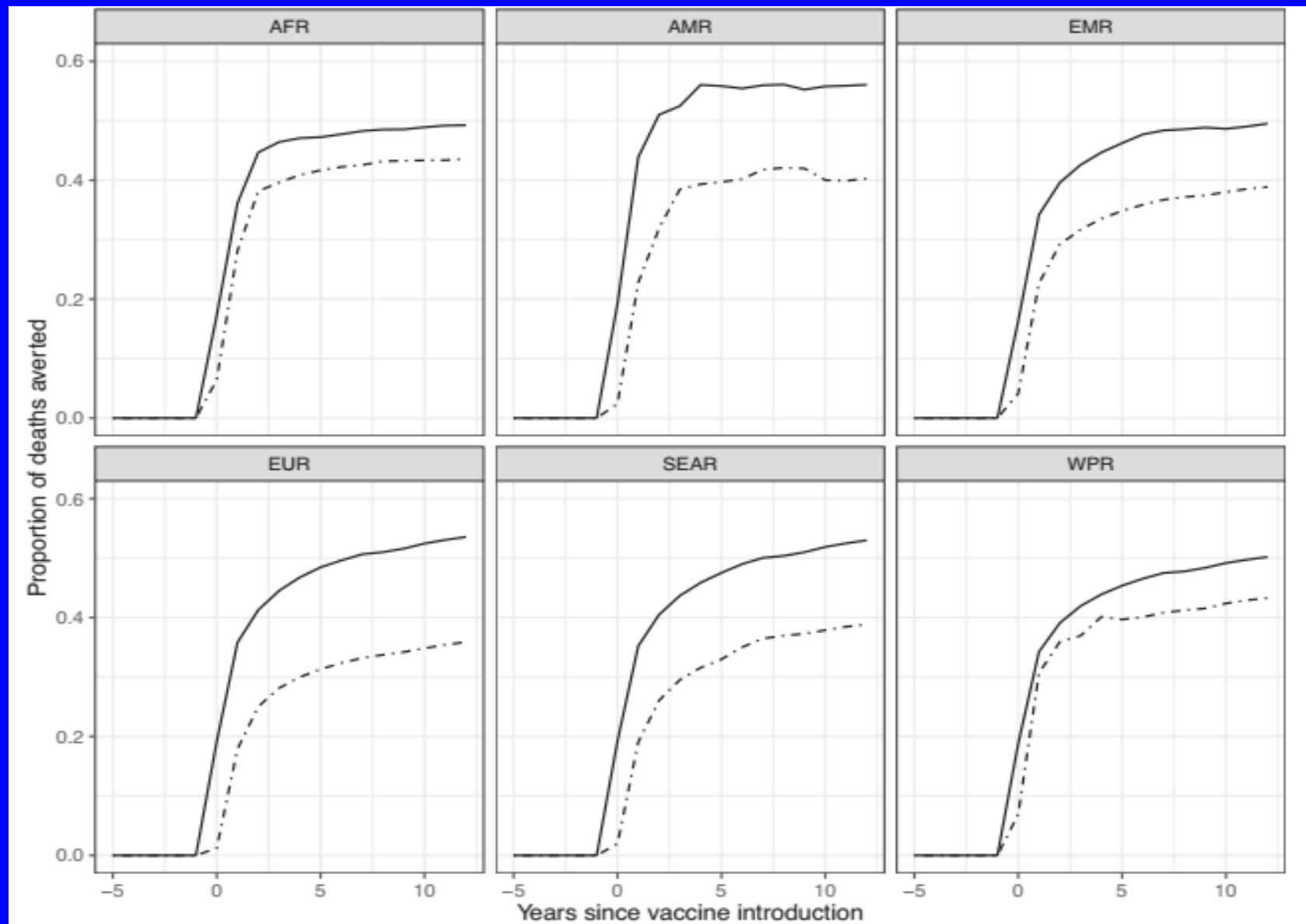
Abbreviations: GDP, gross domestic product; IQR, interquartile range.

# Tác dụng của VC khác nhau các vùng

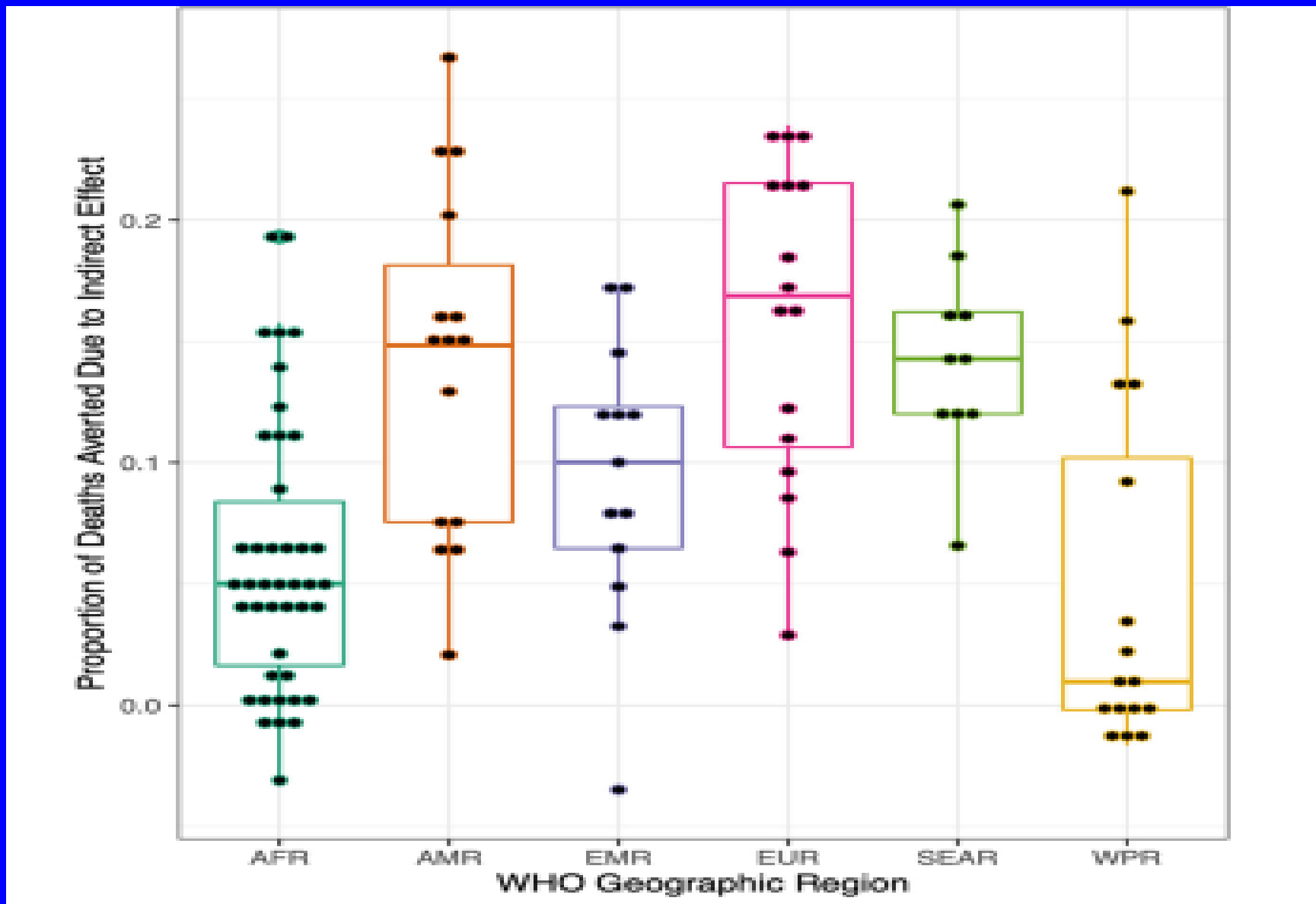
Region	Overall effect (%) (Country-level range)	Population direct effect (%) (Country-level range)	Indirect effect (%) (Country-level range)	Proportion of overall effect due to indirect Effect (IE/OE) (%) (Country-level range)
AFR	48.5 (38.2-59.4)	43.2 (33.5-54.7)	5.0 (-3.1-19.4)	10.8 (-6.4-33.5)
AMR	56.1 (42.6-61.7)	42.1 (28.0-51.8)	14.8 (2.1-26.7)	27.2 (3.9-45.1)
EMR	48.6 (38.3-62.1)	37.2 (30.6-52.2)	10.0 (-3.5-17.3)	21.0 (-8.5-29.6)
EUR	51.0 (47.0-61.2)	33.7 (27.1-50.2)	16.9 (2.9-23.9)	33.1 (5.9-46.8)
SEAR	50.4 (43.9-55.9)	36.9 (27.5-41.6)	14.3 (6.6-20.6)	27.1 (13.9-39.8)
WPR	47.8 (4.4-60.6)	41.2 (3.9-60.2)	0.97 (-1.7-21.2)	5.1 (-3.5-41.9)

Region of the Americas (AMR), Europe (EUR), Southeast Asia (SEAR), Eastern Mediterranean (EMR), Africa (AFR), Western Pacific (WPR)

# Hình. Annual median direct and indirect effect by WHO geographic region



Hình. Distribution of country-level indirect effect values at 8 years post-vaccine introduction



**Table 2.** Linear association between predicted indirect effect percent (outcome) and birth rate, under-5 mortality rate, and rotavirus vaccine coverage at 0-, 5-, and 8-years post-vaccine introduction (predictors).

	Years post-introduction of rotavirus vaccine					
	0 years		5 years		8 years	
	Unadjusted coefficient <sup>a</sup> (95% C.I.)	Adjusted coefficient (95% C.I.)	Unadjusted coefficient (95% C.I.)	Adjusted coefficient (95% C.I.)	Unadjusted coefficient (95% C.I.)	Adjusted coefficient (95% C.I.)
<b>Birth rate<sup>b</sup></b>	-0.35 (-0.45, -0.25)	-0.49 (-0.63, -0.36)	-0.51 (-0.62, -0.40)	-0.64 (-0.83, -0.45)	-0.52 (-0.63, -0.41)	-0.66 (-0.84, -0.48)
<b>Under-5 mortality rate<sup>c</sup></b>	-0.08 (-0.11, -0.05)	0.02 (-0.02, 0.05)	-0.10 (-0.14, -0.06)	0.06 (0.01, 0.12)	-0.10 (-0.14, -0.07)	0.07 (0.02, 0.12)
<b>Vaccine Coverage (%)</b>	0.08 (0.04, 0.11)	0.11 (0.09, 0.14)	0.16 (0.08, 0.24)	0.10 (0.04, 0.17)	0.18 (0.10, 0.26)	0.12 (0.05, 0.19)

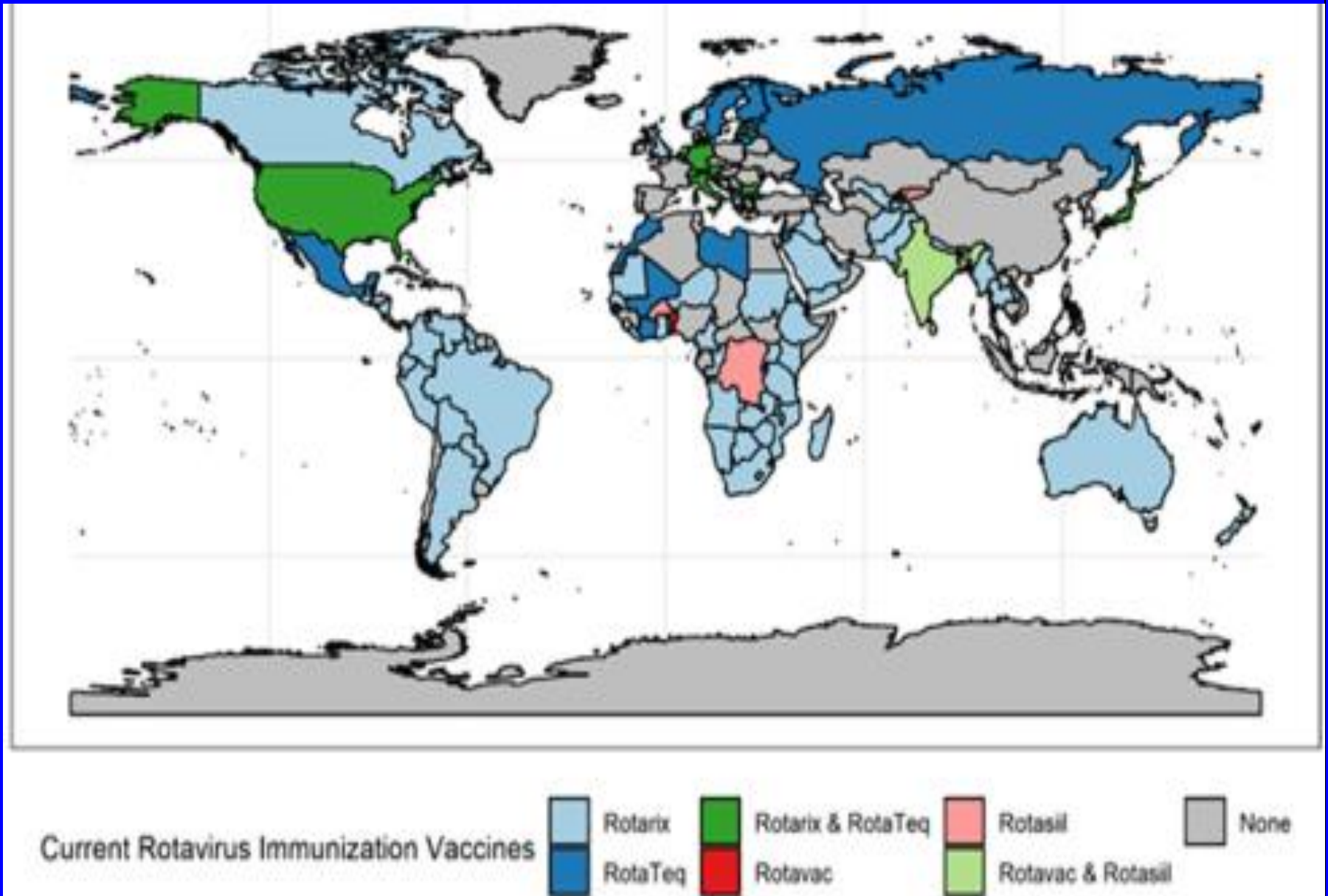
<sup>a</sup>All coefficients use the estimated indirect effect (in percent) as the outcome. For example the coefficient for vaccine coverage is the percent increase in the indirect effect per 1% increase in vaccine coverage.

<sup>b</sup>rate per 1000 people.

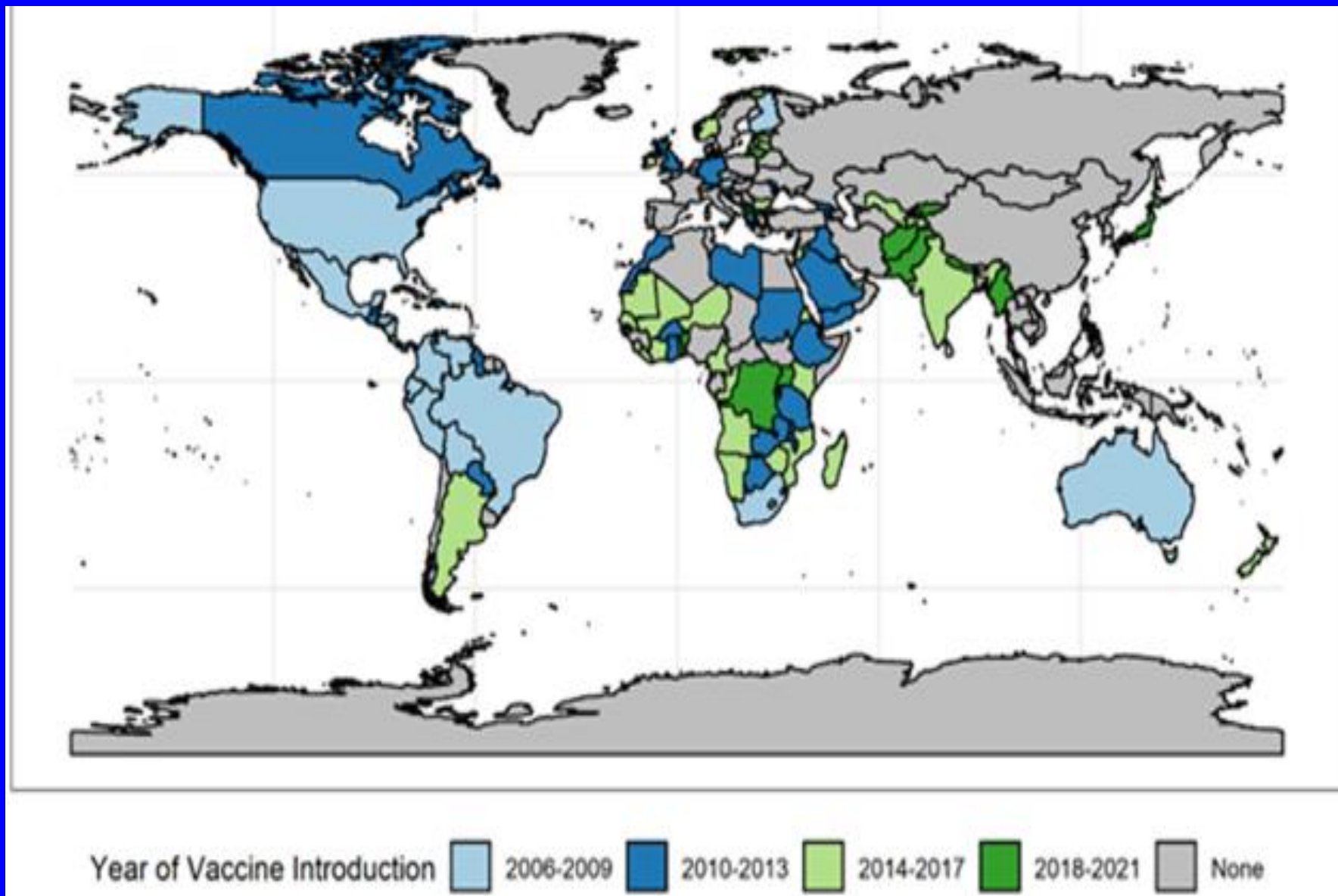
<sup>c</sup>rate per 1000 births.

Adjusted models include all variables in the table (birth rate, under-5 mortality rate, and vaccine coverage).

# Map of rotavirus vaccine introduction worldwide



# Year of vaccine introduction (B) in national immunization programs



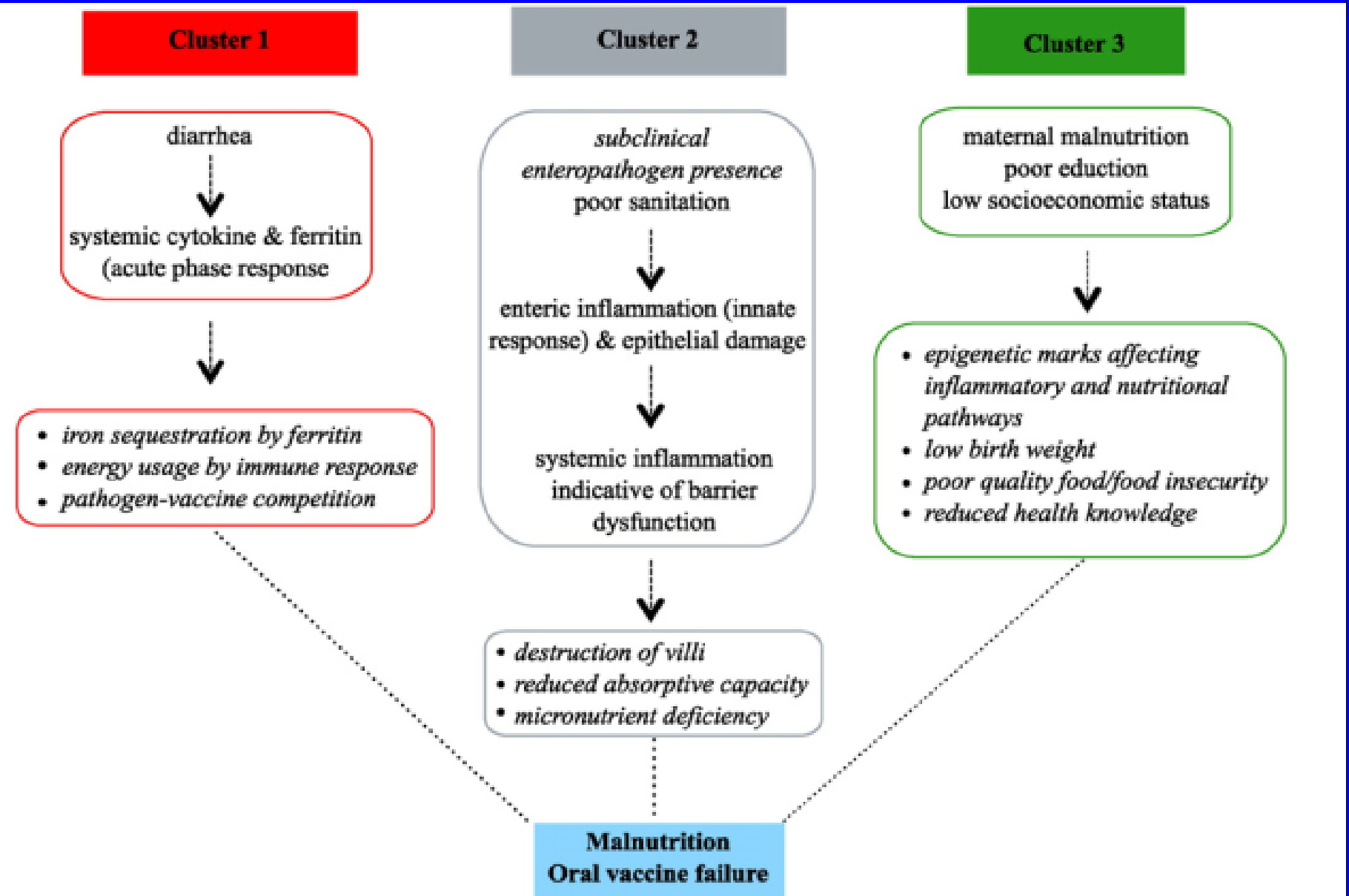


**Nghiên cứu Bangladesh: Đo reg1B, alpha-1-antitrypsin, MPO, calprotectin hoặc neopterin. Hiệu quả vắc xin bại liệt được đánh giá bằng khả năng sinh miễn dịch và Rotavirus được đánh giá bằng khả năng sinh miễn dịch và khả năng bảo vệ khỏi bệnh tật.**

*Background:* Environmental enteropathy (EE) is a subclinical enteric condition found in low-income countries that is characterized by intestinal inflammation, reduced intestinal absorption, and gut barrier dysfunction. We aimed to assess if EE impairs the success of oral polio and rotavirus vaccines in infants in Bangladesh.

*Findings:* EE was present in greater than 80% of infants by 12 weeks of age. Oral poliovirus and rotavirus vaccines failed in 20.2% and 68.5% of the infants respectively, and 28.6% were malnourished (HAZ < -2) at one year of age. In contrast, 0%, 9.0%, 7.9% and 3.8% of infants lacked protective levels of antibody from tetanus, *Haemophilus influenzae* type b, diphtheria and measles vaccines respectively. **EE was negatively associated with oral polio and rotavirus response but not parenteral vaccine immunogenicity.** Biomarkers of systemic inflammation and measures of maternal health were additionally predictive of both oral vaccine failure and malnutrition. The selected biomarkers from multivariable analysis accounted for 46.3% variation in delta HAZ. 24% of Rotarix® IgA positive individuals can be attributed to the selected biomarkers.

# Proposed pathways to oral vaccine underperformance and failure and malnutrition



# Chậm tăng trưởng/EE

- Giảm lượng chất dinh dưỡng ăn vào.
- Thay đổi hấp thu chất dinh dưỡng
- Tăng tính thấm của ruột với sự di chuyển của vi khuẩn và kích thích miễn dịch sau đó
- Tăng tiêu hao năng lượng do viêm mạn tính và tác dụng ức chế tăng trưởng của tình trạng viêm mạn tính (ví dụ: ức chế IGF-1 bởi IL-6)

*J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016*

# Chiến lược điều trị EE

Tập trung điều trị vào 1 số cơ chế trên

- Nước sạch, vệ sinh cá nhân và môi trường **Water-Sanitation- Hygiene (WASH)**

- Liệu pháp dinh dưỡng (Vit A, Kẽm, đa vi chất...)

- Liệu pháp thuốc (kháng sinh, kháng viêm, men vi sinh...)

*J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016*

# Kháng viêm

- EE là viêm ruột, mất cấu trúc đường ruột và viêm toàn thân.
- Có thể xem xét, nhưng có tác dụng phụ bất lợi và có thể không được chấp nhận sử dụng.

- Mesalazine
- Budesonide
- Chống viêm khác tác dụng không rõ ràng, nên chưa được xem xét

# Kháng sinh

Đang được nghiên cứu

- Rifaximin
- Azithromycin

# Các phương pháp khác

- Men vi sinh rất nhiều hứa hẹn
- Liệu pháp dinh dưỡng



# Kết luận

- Cải thiện môi trường, hạn chế EE
- Phát triển các kỹ thuật phát hiện EE sớm, điều trị thích hợp, nhằm hạn chế SDD, thiếu vi chất.... đồng thời góp phần cải thiện hiệu quả vaccin đường uống, trong đó có vaccin rotavirus.

Thank y😊u!



## Immunogenicity of rotavirus vaccine (Rotarix™) in infants with environmental enteric dysfunction

Table 2. Independent effects of markers of environmental enteric dysfunction on seroconversion post dose 2 among rotavirus vaccinated infants aged 6–11 weeks.

Biomarkers	Crude RR (95%CI)	P-value	Adjusted RR (95%CI) <sup>1</sup>	Adjusted P-value
<b>Zonulin</b>				
Titre transformed to log base 2	1.26 (1.14, 1.40)	<0.0001	1.24 (1.12, 1.37)	<0.0001
<b>Soluble CD14</b>				
Titre transformed to log base 2	0.91 (0.71, 1.16)	0.438	0.91 (0.73, 1.13)	0.380
<b>EndoCaB</b>				
Titre transformed to log base 2	0.92 (0.79, 1.08)	0.307	0.98 (0.85, 1.14)	0.807
<b>IFABP</b>				
Titre transformed to log base 2	1.11 (1.06, 1.17)	<0.0001	1.07 (1.02, 1.13)	0.006

### Conclusion

We found that high levels of zonulin and IFABP played a role in seroconversion. It is plausible that increased gut permeability in EED allows greater uptake of the live virus within the vaccine, but later consequences result in deleterious local structural distortions and malabsorption syndromes.