

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И ПРОТИВОЭПИЗОТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОЯЩУРНЫХ ВАКЦИН

*Дудников А.И., Дудников С.А., ФГУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» г. Владимир, Россия; Поляков О.Н., УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины» г. Витебск, Республика Беларусь*

История разработки противоящурных вакцин в нашей стране из афтозного, лапинизированного и культурального вируса с использованием различных инактивированных и адъювантов подробно изложена в монографии Скоморохова А.Л. (1), Бойко А.А. (2), Дидовца С.Р., Бондаренко Г.Ф. (3), Бурдова А.Н. и др. (4).

В настоящее время для специфической противоящурной защиты практики использует инактивированные сорбированные и эмульсионные моно- и поливалентные вакцины из культурального вируса, выращенного в суспензии перевиваемой линии клеток ВНК-21. Применение вакцин имеет важное значение в системе мер борьбы с ящуром, и оценка их эффективности охватывает три этапа: первый – проведение контроля биологических свойств и специфической активности вакцин в строго контролируемых лабораторных условиях; второй – оценка профилактической эффективности и третий – изучение противоэпизоотической эффективности в полевых условиях.

Оценка эффективности противоящурных вакцин на первом этапе включает проверку безопасности (безвредности, авирулентности и стерильности) и специфической активности.

Основными показателями специфической эффективности вакцин являются антигенность, иммуногенность и протективность. Эти близкие, но не идентичные по смыслу понятия количественно и качественно характеризуют свойства конкретных вакцин. Оценка этих показателей осуществляют после вакцинации естественно-восприимчивых парнокопытных животных (крупный и мелкий рогатый скот, свиньи) и в модельных испытаниях на лабораторных животных (морские свинки, белые мыши и др.).

Антигенность вакцины измеряют и оценивают титрами антител в сыворотке крови вакцинированных животных с использованием реакции нейтрализации (РН) и иммуноферментного анализа (ИФА), что предусматривает также оценку специфичности, то есть антигенную идентичность типа и подтипа профилизируемой инфекции.

При должной стандартизации и валидации процедур и методик возможен переход к оценке иммуногенности и протективности по данному параметру, как это реализуется в Южной Америке с начала 90-х годов (5).

Иммуногенность оценивают по количественному показателю иммунного ответа с определением минимальной дозы вакцины, обеспечивающей иммунитет у 50% привитых животных, и выражают как пятидесятипроцентную иммунизирующую дозу (ИмД<sub>50</sub>/мл).

Протективность вакцины – это ее защитный потенциал, характеризующий способность индуцировать не вообще иммунологические реакции, а только те, которые обеспечивают защиту от гомологичного типа вируса, и выражается как пятидесятипроцентная протективная (защитная) доза ( $ПД_{50}$ ). Важный, но недооцененный показатель протективности вакцины – клиренс организма от возбудителя в случае заражения и предотвращения/сокращения вирусносительства.

Иммуногенность и протективность вакцины проверяют количественными методами с введением различных доз вакцины 3-м или 4-м группам животных и контрольным заражением гомологичным типом вируса в дозе  $10^4$  ИД $_{50}$ /0,2 мл. При этом, клиренс организма от возбудителя должен оцениваться валидированными вирусологическими методами.

При активной иммунизации антигенность и протективность являются решающими факторами. В соответствии с отечественными и международными требованиями (5) противоящурные вакцины при количественном контроле на КРС и свиньях в прививной дозе должны содержать не менее 3  $ПД_{50}$  для традиционных препаратов и 6  $ПД_{50}$  для препаратов «высокой протективности», предназначенных для вынужденной (эмергентной) вакцинации. Такие вакцины индуцируют общий и местный иммунитет с активацией клеточного и гуморального ответов.

Антигенность вакцины косвенно отображает ее иммунологическую эффективность, и защитный титр антител составляет в РН не менее  $5,0 \log_2$ , а в ИФА – на несколько порядков выше или, как правило, более 2  $\log_{10}$ .

При ящуре существует выраженная положительная корреляция устойчивости животных с уровнем гуморального иммунитета, а титры вируснейтрализующих антител зависят от дозы антигена. При этом выявлена практически полезная количественная характеристика градиента возможных иммунных состояний организма животных – от полной невосприимчивости к заражению вирулентным вирусом до ее отсутствия. Конкретную точку разделения выводят с использованием стандартизированных, валидированных тестов на популяционном (групповом) уровне нижней границей доверительного интервала выше 50%.

Исходя из вышеизложенного, при контроле и применении противоящурных вакцин необходимо четко различать:

- напряженный (стерильный или биологический) иммунитет, когда достигается защита от проникновения, размножения и экскреции вирулентного вируса;
- клинический иммунитет, когда отмечается защита от генерализации инфекции, но возможно образование первичных афт на месте проникновения вируса (входные ворота инфекции) и формирование состояния иммунного носительства;
- отсутствие иммунитета, когда установлено образование первичных афт на месте приживления вируса, генерализация инфекции и формирование постинфекционного носительства.

Профилактическая (полевая) эффективность вакцин, определяемая по эпидемическим показателям, устанавливается в группах (популяциях) привитых парнокопытных животных при угрозе появления и распространения болезни. С точки зрения полевой профилактической эффективности, вакцины должны обеспечивать создание массовой невосприимчивости и препятствовать распространению эпизо-

отических штаммов вируса. Такой стадный (групповой, популяционный) иммунитет обеспечивает способность группы животных противостоять заражению и/или минимизировать распространение болезни. Определяющими факторами в распространении любой контагиозной болезни в соответствии с моделью Рида-Фроста и другими детерминистическими моделями (6,7) являются три параметра: количество восприимчивых животных, частота контактов индивидов внутри стада, число инфицированных животных.

С учетом эффективности вакцин в лабораторных условиях и однозначности клинико-эпизоотологических параметров ящурной инфекции нами проведена оценка возможной полевой эффективности вакцинопрофилактики. При этом исходили из международных и отечественных наблюдений, показывающих, что заболеваемость при появлении ящура в популяции практически достигает 100%, выявление заболеваемости в силу явности и однозначности клинико-эпизоотологических показателей также высока (90%). С учетом этих показателей вероятность заразиться, заболеть и быть выявленным составляет 90%.

Рассмотрим на этом фоне параметры, определяющие полевую эффективность вакцины: лабораторную эффективность вакцины и охват поголовья вакцинацией.

Значения лабораторной эффективности вакцины возьмем достаточно высокими 55, 75 и 95%, а охват поголовья вакцинации примем за 80% (значение реально достижимое в практических условиях). Полученные результаты суммированы в табл. 1.

Таким образом, данные, представленные в табл. 1, убедительно свидетельствуют, что в реальных условиях (при вакцинации не менее 80% поголовья) только препараты с активностью выше 75% при лабораторном (производственном) контроле способны обеспечить приемлемую полевую эффективность (? 50%).

**Таблица 1. Полевая эффективность противоящурной вакцины при различной исходной иммуногенности препарата (55% эффективность – 1; 75% эффективность – 2; 95% эффективность – 3)**

№ п/п	П а р а м е т р ы	П о к а з а т е л и		
		вариант 1	вариант 2	вариант 3
1.	Заболеваемость	1.00	1.00	1.00
2.	Выявление заболевших	0.90	0.90	0.90
	Вероятность заразиться, заболеть и быть выявленным	0.90	0.90	0.90
3.	Эффективность вакцины	0.55	0.75	0.95
4.	Охват популяции вакцинацией	0.80	0.80	0.80
	Вероятность быть привитым и иммуниным	0.44	0.60	0.76
	Суммарная полевая эффективность	0.40	0.54	0.68

Практических следствий для повышения полевой эффективности вакцинации из приведенных данных два: первое – повышение охвата популяции вакцинацией, хотя это экономически нецелесообразно;

второе – доведение выпускаемых в стране препаратов до эффективности при производственном контроле до 95% и выше.

В нашей стране в 40-е годы разработана технология изготовления противоящурной инактивированной ГОА-формолвакцины из афтозного вируса.

В 50 – 60-е годы показана иммунологическая эффективность вакцин, изготовленных из лагинизированного и культурального вирусов. Из-за недостаточной технологической оснащенности биопредприятий производство культуральных вакцин было ограничено, а расширено производство вакцины из лапинизированного вируса. С конца 60-х годов в стране развернута программа ликвидации ящура на основе систематического и массового применения вакцин объемом до 200 млн. доз в год.

При этом производимые в стране сорбированные и эмульсионные вакцины, содержащие в прививной дозе не менее 3 – 6 ПД<sub>50</sub>, для достижения удовлетворительного иммунитета первоначально вводились

2-хкратно с промежутком в 2 – 4 недели и с дальнейшей ревакцинацией каждые 3 – 6 мес. для молодняка и 6 – 12 мес. для взрослых животных. Фактически шла реализация первого следствия из данных представленных в табл. 1.

В 70-е годы отмечено снижение количества неблагополучных пунктов заболевших и павших животных на 80 – 90% (рис. 1). Такое резкое снижение заболеваемости указывает на высокую эффективность вакцинации и проводимых охранно-карантинных мероприятий.

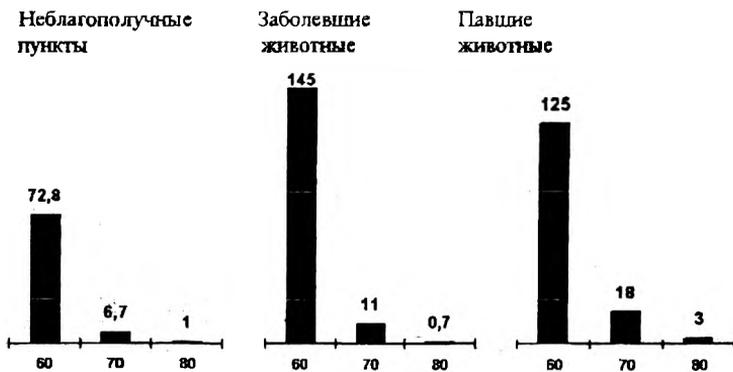


Рисунок 1. Изменение числа неблагополучных по ящуру пунктов, количества заболевших и павших животных в процентах к 50-ым годам (принято за 100%).

К началу 90-х годов в стране ликвидирован ящур, и дальнейшее наблюдение показало отсутствие циркуляции эндемичных для страны штаммов вируса.

В настоящее время наша страна считается благополучной по ящуру с вакцинацией, но с двумя зонами: благополучной по ящуру без вакцинации (основная территория страны) и благополучной по ящуру с вакцинацией (территория вдоль южных границ). Учитывая ежегодное неблагополучие по ящуру более 50 стран мира, широкие международные связи и заносный характер инфекции, рано или поздно ящур может быть занесен в Россию извне.

Таблица 2. Эффективность средств и методов противоящурной защиты

Показатели	Иммунизация			
	активная		пассивная	активно-пассивная
Средства	Традиционная вакцина (более 3-6 ПД <sub>50</sub> )	Высокоактивная вакцина (до 300 ПД <sub>50</sub> )	Иммунные сыворотки (титр более 6,0 лог <sub>2</sub> )	Высокоактивная вакцина (защупсия «а-м») и иммунная сыворотка
Период развития иммунитета	7-14 дней	1-3 дня	Немедленно	Немедленно
Кратность введения	2-кратно и ревакцинация	1-кратно	1-2 - кратно	1-кратно
Продолжительность иммунитета	После ревакцинация 3-6 мес. у молодняка и 6-12 мес. у взрослых животных	24 мес.	До 15 дней	Более 12 мес. (срок наблюдения)
Профилактическая эффективность	Удовлетворительная	Высокая	Низкая	Высокая
Противоэпизоотическая эффективность	Низкая	Удовлетворительная	Удовлетворительная	Высокая

Возникает новая проблема – это быстрое создание иммунной прослойки и ограничение циркуляции вируса. Вместе с тем, традиционные противоящурные вакцины обладают низкой противоэпизоотической эффективностью по следующим показателям:

- во-первых, вакцины не обеспечивают 100% защиту, типичная эффективность в пределах 75 – 95%;

- во-вторых, вакцины не обеспечивают немедленную защиту; высокоактивные вакцины могут защищать только с 3 – 4 дня, а традиционные вакцины значительно позже (7 – 14 дней);

- в-третьих, вакцины мало эффективны для животных, которые уже инфицированы и с колостральным иммунитетом;

- в-четвертых, представляется не целесообразной многолетняя, систематическая вакцинация животных вдоль всей южной границы страны поливалентными препаратами (А – О – Азия-1).

Исходя из этого, традиционные вакцины вряд ли пригодны для экстренной защиты и ликвидации ящура в первичном очаге. Наши мероприятия будут все время запаздывать за эпизоотической обстановкой и ограничиваться только убоем и уничтожением животных в очаге заболевания.

На основании проведенных исследований (8, 9, 10) для экстренной защиты и ликвидации ящура разработаны:

- высокоактивные инактивированные вакцины ( $>333$  ПД<sub>50</sub>), обеспечивающие быструю защиту (в пределах 3-х дней после вакцинации), напряженный и продолжительный иммунитет у восприимчивых животных всех возрастных групп (не менее года);
- иммунные сыворотки от животных, привитых высокоактивной вакциной;
- метод пассивно-активной иммунизации, обеспечивающий экстренную защиту, напряженный и продолжительный иммунитет, а также позволяющий вести профилактику заболевания без уничтожения животных в очаге (табл. 2).

Разработанные высокоактивные противоящурные препараты обеспечивают высокие показатели иммунной защиты, исключают инфицирование и вирусносительство, что позволяет в сочетании с карантинно-ограничительными мероприятиями перейти от политики уничтожения животных в очаге заболевания к их плановой выбраковке и убою.

Применение высокоактивных иммунологических препаратов (вакцин, сывороток), обладающих выраженной противозпизоотической эффективностью, позволит снизить уровень заболеваемости, предупредить вспышку заболевания и/или купировать начавшийся эпизоотический процесс. Суммарная стоимость экстренной иммунизации высокоактивными препаратами ниже затрат на программы «вакцинация + ревакцинация» и позволяет рационально готовиться к возможности заноса новых, экзотических типов возбудителя.

Высокая противозпизоотическая эффективность вакцинации должна быть поддержана осуществлением эпизоотологического надзора и иммунологического мониторинга, а также системой раннего извещения и диагностики заболевания.

Целесообразно организовать на международном уровне заинтересованных государств производство и поддержание банка высокоэффективных иммунологических препаратов (вакцин, сывороток) для экстренной защиты, а схемы производственного контроля противоящурных вакцин сместить в сторону обеспечения нижнего значения доверительного интервала при контроле выше 50%.

### **Выводы**

Традиционные противоящурные вакцины, содержащие в прививной дозе не менее 3 или 6 ПД<sub>50</sub>, обладают удовлетворительной профилактической эффективностью при массовой и систематической иммунизации животных.

Высокоактивные вакцины, содержащие в прививной дозе около 300 ПД<sub>50</sub>, характеризуются кроме того противозпизоотической эффективностью, так как обеспечивают быструю защиту, напряженный и длительный иммунитет.

### **Литература**

1. Скаморохов А.Л. Ящур. М. Л.: Огиз. Сельхозиздат. 1947. С.316.
2. Бойко А.А. Ящур и его искоренение. М.: «Колос». 1964. С.176.
3. Дидовец С.Р., Бондаренко Г.Ф. Ящур. К.: «Урожай». 1974. С.216.
4. Бурдов А.Н., Дудников А.И., Малярец П.В. и др. Ящур. М.: Агропромиздат. 1990. С.320.

5. OIE. *Manual of Diagnostic Test and Vaccines for Terrestrial Animals (mammals, birds and bees)*. 5 thed. Paris. 2004. V. 1-2.
6. Frost W.H. *Some conceptions of epidemics in general* // *Am. J. Epidemiol.* 1976. V. 103. P.141-145.
7. Thrusfield M. *Veterinary epidemiology*. -2-nd ed. Blackwell Sci. Ltd. 1995. 479 P.
8. Дудников А.И., Михалишин В.В., Гусев А.А. и др., Противоящурная вакцина с высокими антигенными и иммуногенными свойствами // *Курская биофабрика. К 100-летию биол. пром. России. Курск. 1996. С. 532 – 547.*
9. Дудников А.И., Михалишин В.В., Дудников С.А. и др. *Новые средства и методы противоящурной защиты* // *М.: Аграрная Россия. 2001. №3. С. 24 -29.*
10. Дудников А.И., Захаров В.М., Дудников С.А. *Альтернативная стратегия ликвидации ящура* // *Труды Федерального центра охраны здоровья животных. Владимир. 2005. Т.3. С.34 – 48.*