

СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ И БЕЗОПАСНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА — СОВРЕМЕННЫЙ ПУТЬ К ЭКОНОМИЧЕСКОМУ ПРОЦВЕТАНИЮ ХОЗЯЙСТВА

Павел Рашка, д.в.н., ветеринарный врач АО «Биовета»
(Чешская Республика)

Целенаправленная иммунопрофилактика впервые была проведена на людях уже тысячи лет назад в Риме. Тому методу профилактики опасной для человека оспы с использованием вируса вариолы последовал Эдуард Женнер в 1798 году, применив вирус коровьей оспы (*virus vaccinia*) для прививания человека от натуральной оспы. В честь этого открытия Луи Пастер позже предложил использовать для прививочного материала термин вакцина и вакцинация (иммунизация, прививание), что означает активное введение вещества для прививания. Целью вакцинации является повышение активного специфического иммунитета против определенного инфекционного патогена, что мы и называем иммунопрофилактикой. В настоящее время использование вакцин — это очень распространенный способ профилактики многих инфекционных заболеваний животных. Он используется в тех случаях, когда известен патогенез инфекционного заболевания и создан подходящий препарат для прививания, способный инициировать защиту от данного патогена.

Иммунная система защищает организм от «чужеродных захватчиков», таких как бактерии и иные микроорганизмы, которые могут вызывать заболевания. Некоторые белки и другие молекулы этих захватчиков известны как антигены, а защита организма иммунной системой реагирует на антигены, производя антитела. Иммунизация является важным средством не только индивидуальной защиты привитой особи, но эпидемиологического контроля. После проиммунизации определенной части популяции (стада) можно ожидать снижения уровня заражений в среде, таким образом подавляется распространение и возникновение заражения, и следовательно, возможно его полное устранение = искоренение. В последнее время в ряде европейских стран прививание стало ключевым инструментом комплексной программы искоренения болезни Ауески и устранения инфекции РРСС. В настоящее время прививки с использованием маркерных вакцин применяются в текущих программах оздоровления крупного рогатого скота от ИРТ. Однако вакцинация малоэффективна (или по-прежнему не найдено удовлетворительное решение) в отношении патогенов с высокой антигенной изменчивостью (например, грипп) или в иммунологически затронутый сложный период (например, молодняк с недостаточно развитой иммунной системой).

Каковы возможности индукции специфического противои инфекционного иммунитета млекопитающих? Это:

- активная иммунизация, т. е. введение изготовленных прививочных веществ (вакцин);
- пассивная иммунизация, т. е. введение готовых антител (молозиво, гипериммунная сыворотка).

Активная иммунизация — это индукция активного иммунитета.

Основными предпосылками успешной вакцинации является положительное взаимодействие следующих компонентов.

1. Имунокомпетентное животное:
 - со зрелой иммунной системой;
 - с генетической предрасположенностью реагировать на данный антиген;
 - без иммуносупрессии (стрессы, инфекционные заболевания);
 - без интерференции колостральных антител.
2. Прививочное вещество — вакцина:
 - хорошо разработанная, качественно изготовленная (сертификат GMP, стандарты ISO);
 - с соответствующим антигеном (спектром антигенов);
 - с соответствующим образом обработанным антигеном с учетом природы агента (инактивация, ослабление);
 - правильно составленная (соответствующие адъюванты и вспомогательные вещества);
 - без побочных реакций.
3. Квалифицированный специалист — ветеринарный врач, который выбирает:
 - соответствующий график иммунизации;
 - соответствующее время для начала иммунизации (первичный ответ);
 - соответствующий способ введения вакцины;
 - соответствующий интервал ревакцинации (вторичный ответ).

Типы вакцин

В течение более чем столетней истории целенаправленных усилий по максимальному повышению эффективности специфической иммунопрофилактики инфекционных заболеваний было разработано множество вакцин различных типов. Однако основными предпосылками подходящей вакцины остаются ее эффективность и безопасность. В большинстве стран производство вакцин известных производителей строго контролируется и регулируется государственными органами, которые проводят аттестацию производственных площадок (сертификация). Обязателен контроль безопасности и эффективности всех вакцин. Тестирование вакцины для оценки ее безопасности включает в себя подтверждение идентичности используемого организма, отсутствия заражения чужеродными организмами и безопасности для конечного целевого вида животных. Также необходимо гарантировать эффективность вакцин и после хранения в определенных условиях (стабильность). Несмотря на то, что правильно хранящиеся вакцины могут быть эффективными после истечения срока годности, никогда не следует на это полагаться. Поэтому вакцины после истечения срока годности использовать нельзя!

Старейшие типы вакцин, производимые методами, которые использовались в течение многих лет — живые ослабленные вакцины (аттенуированные) и инактивированные вакцины. Чаще всего они бывают в таких формах:

- обще клеточные: сформированные полностью ослабленным или инактивированным агентом;

- субъединичные: сформированные только частью агента (чаще всего гликопротеин оболочки агента);
- частицевые: сформированные из «псевдовирioнов», обычно лишенных исходной генетической информации.

В последние годы исследования сосредоточены также на разработке других возможных типов вакцин, основанных, например, на рекомбинантных технологиях: антиидиотипические вакцины со структурными имитаторами, имитирующими поведение родительского антигена; «голые» вакцины, образующие чистые плазмиды ДНК, или синтетические вакцины со свободным или мультиантиген-связанным синтетическим пептидом и т. п.

В иммунопрофилактике КРС до сих пор наиболее часто используются вакцины, полученные обычными методами, которые подразделяются на живые аттенуированные и инактивированные.

Живая аттенуированная вакцина (ЖАВ) создается путем длительного пассажирования агента на подходящей культуральной среде, пока он не потеряет вирулентность (интенсивность повреждения организма). Таким образом, при соблюдении всех процедур он не вызывает клинического заболевания, но в ограниченной степени воспроизводится в организме иммунизированного животного. Живые вакцины вызывают сильный гуморальный и клеточно-опосредованный иммунитет. Иммуногенность живого штамма выше, а защитный иммунитет часто достигается уже после первого применения в короткие сроки с возможностью формирования также иммунитета слизистых оболочек. Хотя живые вакцины, как правило, более эффективны, с их разработкой связаны определенные проблемы, поскольку живые организмы тоже могут вызывать заболевание после вакцинации, если их определенным образом не изменить. Ослабленные вакцины — вакцины, содержащие живые организмы, которые были модифицированы для снижения вероятности этого риска. Таким образом, даже если микроорганизмы в вакцине ослаблены, они иногда могут вернуться к полной вирулентности, что может вызвать заболевание, которое следовало предотвратить. Потенциальная опасность наличия микроорганизмов в составе живых аттенуированных вакцин по-прежнему заключается в возможности их возврата в полностью вирулентный штамм, а также в возможности последующего распространения в популяции животных. Это осложняет эпидемиологическую ситуацию и затрудняет эффективное управление программами оздоровления. В целях дальнейшего обеспечения безопасности принимаются усилия по приготовлению рекомбинантных вакцин, количество которых на ветеринарном рынке все еще очень ограничено.

Инактивированная вакцина создается путем уничтожения патогена, который полностью теряет способность вызывать заболевание. Однако инактивация в большинстве случаев приводит к снижению иммунного ответа, и поэтому вакцины, в которых используются убитые микроорганизмы, включают другие соединения, называемые «адъювантами». Они предназначены для повышения общей эффективности вакцины, то есть для усиления иммунного ответа. Адъюванты запускают врожденные иммунные ответы, которые служат для усиления адаптивного ответа на вакцины и/или для уравновешивания и изменения характера этих иммунных ответов. Они могут снизить дозу антигена, который будет введен, или количество вводимых доз, а также могут продлить иммунологическую память.

- Масляный адъювант (эмульсия), формирующий депо антигена — защищает антигены от деградации и продлевает иммунные ответы за счет длительного высвобождения антигена в течение определенного периода времени.

- Адъюванты на основе алюминия (например, гидроксид алюминия) — вызывают высвобождение воспалительных молекул и в первую очередь стимулируют гуморальный иммунитет.

- Адъюванты на основе сапонина — подобные детергентам молекулы, полученные из коры мыльного дерева (*Quillaja saponaria*), могут избирательно стимулировать активность лимфоцитов ТН1, которые поддерживают скорее специфические клеточные иммунные реакции.

Многие коммерчески доступные и запатентованные адъюванты представляют собой комбинации указанных типов. Высокоэффективные адъюванты также можно приготовить путем комбинирования их с иммуностимулирующим реагентом.

Инактивированные вакцины, как правило, более безопасны, чем вакцины с живым антигеном, поскольку они являются иммунологическими препаратами, не имеющими абсолютно никакого риска возвращения патогенности и, как следствие, риска распространения инфекции в поголовье. Поэтому их применяют в основном при опасных вирусных инфекциях и в критические периоды (молодняк, стельные коровы и т. д.). Однако их способность вызывать иммунный ответ несколько ниже, поэтому обычно требуются две дозы в рамках первичной вакцинации, использование адъюванта и более частая ревакцинация (усиление).

Вакцинация

На успех вакцинации в значительной степени влияет выбор подходящей вакцины, способа и времени введения. В первую очередь необходимо определить настоящую причину заболевания. Хотя это кажется очевидным, на практике это не всегда соблюдалось. Например, хотя *Mannheimia haemolytica* можно тщательно изолировать из легких КРС с респираторным заболеванием, эти бактерии не единственная причина данного синдрома, а для полной защиты необходимы вакцины против первичных вирусных патогенов. Патогенез конкретного инфекционного заболевания указывает, когда должна начаться вакцинация, необходимо ли вызвать общий или местный иммунитет, обеспечивается ли защита гуморальным или клеточно-опосредованным иммунитетом. Для успешной вакцинации необходимо выбрать соответствующую стратегию вакцинации. Она должна основываться не только на общих иммунологических знаниях, но и на знаниях патогенеза и эпидемиологии.

Принципы выбора эффективной стратегии вакцинации определяются формированием правильного иммунного ответа:

- он должен наступить в нужное время;
- он должен формироваться в нужном месте организма;
- он должен быть определенного типа — требуемого качества.

Несоблюдение любого из этих условий часто приводит к неэффективной вакцинации, несмотря на то, что вакцинация была проведена качественной и иммуногенной вакциной.

Требуемый иммунный ответ должен наступить в нужное время, вакцинация должна быть проведена задолго до контакта с инфекцией.

Подразумевается хорошая синхронизация по времени по отношению к опасному периоду возможного заражения особи инфекцией, против которой направлена вакцинация. В поголовье, в том числе в стадах КРС, где происходят частые перемещения, это условие часто бывает трудноисполнимым. Точно так же в большинстве случаев инфекционных заболеваний молодняка основная трудность состоит в том, чтобы за короткий период времени провести вакцинацию несколько раз и, в основном, повторное введение идет в рамках первичной вакцинации.

Продолжительность интервала между введением вакцины

Необходимость двойного введения антигена для достижения полноценного иммунного ответа исходит из природы иммунной системы. Каждый рождается со способностью реагировать на антигены из окружающей среды. Эту функцию обеспечивают линии (клоны) лимфоидных клеток. Каждый клон способен реагировать только с одним антигеном. Из-за очень широкого спектра антигенов, каждый клон представлен небольшим количеством клеток. Только после контакта с соответствующим антигеном (прямая инфекция или первичная вакцинация) эти клетки размножаются и вызывают первичный иммунный ответ. В то же время созревает большее количество клеток памяти, что вызывает быстрый и интенсивный вторичный иммунный ответ при дальнейшем контакте с антигеном. Вот почему первичный ответ, в отличие от вторичного, медленный, слабый и непродолжительный. Поскольку созревание клеток памяти занимает некоторое время, целесообразно для получения полного вторичного ответа выбрать более длительный интервал между двумя применениями вакцины в ходе первичной вакцинации. Желательно учитывать также индивидуальные потребности того или иного поголовья. На практике оптимальный интервал составляет 3–4 недели. Как правило, более короткий интервал не подходит, поскольку клетки памяти не успеют созреть и потенциал вакцины не будет использован. В неотложных случаях, когда нет времени для введения второй дозы вакцины, целесообразно вакцинировать находящихся под угрозой животных хотя бы один раз, при этом последующая инфекция будет действовать как ревакцинация. Конечно, если антиген, используемый в вакцине, совпадает с возбудителем заболевания.

Одновременное введение нескольких вакцин — использование комбинированных вакцин

Критические периоды жизненного цикла животного в поголовье часто требуют введения нескольких прививок за короткий период времени. По этой причине необходимо подумать о возможности использования нескольких вакцин или комбинированных вакцин. В целом, если это явно не запрещено по какой-либо причине, можно вводить одновременно несколько вакцин или несколько антигенов в одной вакцине без риска того, что иммунный ответ на один из антигенов будет значительно ниже.

Однако следует иметь в виду, что иммунный ответ требует больших энергозатрат, соответственно и много питательных веществ. Следовательно, животные должны быть не только клинически здоровыми, но и находиться в хорошем физическом состоянии и получать адекватное питание. С другой стороны, нецелесообразно сочетать разные процедуры вакцинации в коротких временных интервалах. Подтверждено, что если два введения разных вакцин следуют почти подряд, ответ на

вторую из них будет очень ограниченным. Способность снова полноценно отвечать на вторую вакцину обычно восстанавливается не ранее, чем на четвертый день после введения первой вакцины. В случае цейтнота можно рекомендовать так называемый «эстафетный способ». Данный способ подразумевает, что мы начнем вакцинацию одной вакциной и одновременно со второй дозой будет введена первая доза другой вакцины!

Иммунитет должен формироваться в нужном месте организма.

Основываясь на знании патогенеза заболевания, необходимо выбрать способ иммунизации, который прервет инфекционный процесс в наиболее подходящем месте. С этой точки зрения важно знать, протекает ли инфекция только локально на слизистой оболочке или это системное заболевание (всего организма). Для лечения и профилактики важны только те антитела, которые окажутся в нужных местах организма. Даже высокие уровни антител в крови не повлияют на протекание инфекций на слизистых оболочках, если они туда не попадут. Следует подчеркнуть, что здоровая слизистая оболочка, покрытая эпителием, не пропустит макромолекулы размером с иммуноглобулин ни в одном направлении. Они попадут туда только после повреждения слизистых оболочек и в результате последующего воспаления. Это также было одной из причин разработки интраназальных вакцин против главных первичных вирусных агентов респираторных инфекций КРС (BRSV, vPI-3, BHV-1).

Иммунный ответ должен быть определенного типа — требуемого качества.

Прежде всего это относится к роли клеточного и антительного иммунного ответа в защите от конкретной инфекции. Например, в случае местных инфекций, возникающих на слизистых оболочках, важно, чтобы в антительном иммунном ответе преобладали антитела класса IgA.

Место и способ введения вакцины

Вакцины стимулируют иммунный ответ, который длится разное время в зависимости от конкретной вакцины и болезнетворного микроорганизма. Это означает, что для поддержания иммунитета необходимы специфический метод и график последующего введения вакцины. У молодняка следует принять во внимание реакцию иммунной системы, включая возраст животного и преодоление иммунитета, переданного новорожденному от матери.

Место введения является важным фактором, влияющим на тип иммунного ответа.

- парентеральное введение (внутримышечное, подкожное и др.) — при таком способе введения вакцины преобладает гуморальный тип иммунитета;

- местное применение живых вакцин (интраназально, перорально) — попытка достичь высокоэффективного иммунного ответа на слизистых оболочках с интенсивными ответами класса IgA в слизистых секретах. Преимущество такой вакцинации в скорости возникновения иммунитета и, прежде всего, в возможности избежать интерференции с колостральными антителами.

Вакцину также можно подавать с кормом или растворять их в питьевой воде. Данный метод чаще всего используется в птицеводстве или для животных с однокамерным желудком. В ограниченной степени также разрабатываются способы трансдермального введения (впитывание через кожу).

Временная зависимость, играющая роль в практике вакцинации

Интерференция пассивно полученных колостральных антител — эффект подавления колостральных антител, т. е. период специфического ослабления собственного антительного ответа, который зависит не только от уровня стойких антител, полученных от матери, но и от типа антигена. У некоторых речь идет о первых нескольких неделях жизни (например, BRSV, vPI-3), у других — до нескольких месяцев (например, BHV-1, BVD). Телята в период, когда уровни колостральных антител падают до такой степени, что уже больше не обеспечивают эффективную защиту, но собственные антитела еще не способны к активной защите, подвергаются повышенному риску заражения (так называемое «иммунное окно»). На сегодняшний день пока не существует универсального эффективного способа преодоления этого критического периода. В некоторых случаях себя оправдало введение высоких доз антигена, использование специальных адъювантов в вакцинах или местное введение антигена (интраназальная вакцинация). На практике же сложно определить оптимальный срок начала вакцинации, поскольку время до исчезновения колостральных антител сугубо индивидуально. Оно зависит как от начальной концентрации содержания антител в молозиве, так и от количества молозива, полученного теленком в первые часы после рождения.

Пассивные антитела, переносимые молозивом, обычно выполняют три основные функции:

- антитела, содержащиеся в сыворотке, защищают от факультативных патогенов, способных вызвать неонатальный сепсис;
- части антител, абсорбированные в раннем последровом периоде, проникают на слизистую оболочку и обеспечивают кратковременную специфическую защиту слизистой оболочки;
- антитела, которые сохраняются в кишечнике вместе с антителами, которые поступают туда с молоком при выпаивании (лактогенный иммунитет) и защищают от распространенных инфекций.

Короткий интервал от начала иммунизации до требуемого появления защитного иммунитета — необходимо учитывать, что большинство вакцин способны вызвать

эффективную защиту от болезней у иммунизированных животных, как правило, через 2–3 недели. Часто бывает трудно защитить телят от инфекций, пик заболеваемости которых приходится на первые недели жизни или вскоре после перемещения в новую среду. Такие ситуации могут быть решены вакцинацией стельных матерей, которая направлена на профилактику неонатальной диареи, а также в редких случаях — раннего возникновения респираторных инфекций. Если вакцинация должна вызвать сильный антительный ответ, проявляющийся высоким уровнем антител в молозиве, ее следует проводить задолго до ожидаемого отела. Интервал между последней дозой вакцины и отелом не должен быть менее 14 дней.

Стратегия вакцинации коров с точки зрения защиты телят должна корректироваться в соответствии с тем, в каком возрасте теленка проявляется инфекция. Если инфицирование происходит уже в раннем возрасте, необходимо вакцинировать матерей и повысить уровень специфических антител в молозиве, а затем в крови и слизистых выделениях телят. Основная предпосылка этой меры — обеспечить выпаивание теленка качественным молозивом в нужное время и в достаточном количестве! И наоборот, если инфекции возникают позже, предпочтительно не вакцинировать матерей, а телят иммунизировать как можно раньше, как только колостральные антитела в крови упадут до минимума (обычно не ранее, чем в 6–8 недель). Другой вариант — местное (интраназальное) введение живых аттенуированных вакцин, которое можно начинать с 14 дней, вне зависимости от уровня сывороточных антител, полученных из материнского молозива.

Несостоятельность вакцины и другие побочные эффекты

Прививание не всегда является безвредной процедурой, в исключительных случаях могут возникнуть неблагоприятные последствия. Следовательно, все прививания должны соответствовать принципам, указанным производителем в инструкции, прилагаемой к препарату. В целом риски прививания не должны превышать риски, вызванные самим заболеванием. Существует много причин, по которым прививание может оказаться неэффективным:

1. Вакцина содержит штаммы организмов или антигены, отличные от возбудителя заболевания. Например, вакцинация только против пастереллеза крупного рогатого скота при появлении респираторного синдрома, без иммунизации против главных вирусных патогенов.

2. Технология производства вакцины: разрушены защитные эпитопы или не обеспечено достаточное количество антигена. Эти причины можно предотвратить, используя вакцины известных производителей.

3. Неправильное хранение, подготовка перед применением или, собственно, введение:



- несоблюдение температурных режимов при транспортировке и хранении до момента использования (холодильники);

- чрезмерное нагревание вакцины перед применением (горячая водяная баня), особенно живых вакцин;

- совместное с вакциной использование других лекарственных препаратов. Например, живая бактериальная вакцина часто теряет свой потенциал при совместном введении антибиотиков.

4. Вакцинация животного в инкубационный период заболевания или уже инфицированного животного обычно только ускоряет развитие заболевания.

5. Недостаточный иммунный ответ, не обеспечивающий абсолютной защиты:

- иммунный ответ индивидуален и не одинаков у всех особей привитой популяции;

- поскольку на иммунный ответ влияет множество факторов, у большинства животных он будет средним, только у некоторых особей будет отличным, и, аналогично, у некоторых — недостаточным. Даже наилучшая вакцина не может защитить животных со слабым иммунным ответом, который может быть подвержен многим факторам. Поэтому практически невозможно путем вакцинации полностью защитить 100% популяции (особей стада). Количество недостаточно реагирующих особей зависит от вакцины, а необходимое количество защищенных во многом зависит от характера инфекции. При высокоинфекционных заболеваниях, когда иммунитет стада низкий, инфекция передается быстро и эффективно (например, ящур). Присутствие незащищенных животных может способствовать распространению заболевания и нарушать программы контроля. Напротив, в случае заболеваний, которые распространяются неэффективно, таких как бешенство, даже 70%-ная защита популяции может быть достаточной для эффективного блокирования переноса заболевания;

- наиболее частой причиной неуспешного прививания молодняка является подавление иммунного ответа, вызванное наличием устойчивых материнских антител (слишком ранняя вакцинация);

- вакцины также могут не сработать из-за иммуносупрессивных эффектов у животных, сильно пораженных паразитами или истощенных. Кроме того, сильные стрессовые стимулы, в том числе высокие стадии стельности, экстремальные температуры, усталость, заметно снижают явно нормальный иммунный ответ, особенно из-за перепроизводства глюкокортикоидов.

Даже при использовании вакцин известных производителей время от времени могут возникать побочные эффекты. К распространенным рискам, которые связаны с вакцинами, относится умеренная токсичность, которая может вызвать реакцию в месте укола, депрессия или аллергические реакции, заболевание иммунодефицитных особей при использовании живых аттенуированных вакцин, неврологические осложнения и, в редких случаях, заражение другими живыми веществами. Вакцины с



некоторыми убитыми грамотрицательными бактериями могут также содержать следы эндотоксинов, которые стимулируют высвобождение интерлейкина-1 и вызывают лихорадку и временную лейкопению. В общем, разумно избегать прививания стельных животных, если только риск непрививания не окажется большим. Кроме того, несоразмерный стресс от реакции на вакцинацию может оказаться достаточным для активации скрытых инфекций. Некоторые комбинации вакцин могут вызвать легкую временную иммуносупрессию, или, например, мультикомбинации некоторых живых аттенуированных вирусных и бактериальных антигенов с инактивированными лептоспирами не смогут гарантировать качественное продуцирование антител против этих относительно чувствительных зоонозных бактерий. Аналогичная ситуация наблюдалась с вакцинами, содержащими микоплазмы.

В дополнение к умеренной потенциальной токсичности, упомянутой выше, вакцины, как и любой другой антиген, могут вызывать реакции гиперчувствительности как к антигенам, содержащимся в вакцинах, так и к вспомогательным веществам и адъювантам. Все формы гиперчувствительности чаще связаны с вакцинами, содержащими большое количество антигенов, так как возникает эффект ассоциации.

Как предотвратить возможные побочные эффекты после вакцинации? Необходимо:

- базовое клиническое обследование особей или стада;
- испытание на переносимость на небольшой группе животных перед массовым применением препарата;
- строгое соблюдение инструкций по применению, декларируемых производителем препарата;
- наблюдение за состоянием здоровья животных в течение не менее 30–40 минут после введения вакцины.

Как бороться с возможными побочными эффектами после вакцинации? Необходимо:

- в случае общей анафилактической реакции оказать пострадавшим особям профессиональную помощь;
- известить регистрирующий орган и производителя препарата о возникновении побочных эффектов.