

# СТРАТЕГИИ БОРЬБЫ С ВИРУСНОЙ ДИАРЕЕЙ КРС: ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ

Вирусная диарея КРС относится к заболеваниям, наносящим значимый экономический ущерб животноводческим хозяйствам, что особенно ощутимо в современных условиях интенсификации молочного и мясного скотоводства, которое в России сопровождается распространением так называемых «мега-ферм». Анализом программ борьбы с инфекцией, в том числе с учетом зарубежного опыта, с нами поделился эксперт Александр Гаврилович Глотов, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией биотехнологии диагностического центра ФГБУН Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН.

## Природа и течение болезни

Вирусная диарея представляет собой вирусное заболевание крупного рогатого скота, характеризующееся многообразием клинических форм проявления и симптомов. К инфицированию восприимчивы все породы и возрастные категории животных. Болезнь характеризуется стационарным течением.

Спектр клинических проявлений болезни представлен на рисунке. В неблагополучных стадах, где происходит непрерывная циркуляция вируса, регистрируют аборт на всех стадиях стельности и бесплодие у взрослых животных, врожденные уродства плода, рождение слабого нежизнеспособного молодняка, диареи и респираторные болезни телят. Болезнь впервые зарегистрирована в США в 1946 году. Так называемая «болезнь слизистых оболочек», описанная впервые в 1951 году также в США, регистрируется у 1–3% персистентно инфицированных (ПИ) животных, чаще молодняка, и в определенном смысле служит «индикатором» циркуляции вируса в стаде. ВД КРС включена в список «А» МЭБ.

Приоритет изучения этой болезни в СССР принадлежит лаборатории вирусологии Всесоюзного института экспериментальной ветеринарии имени Я.Р. Коваленко под руководством Н.Н. Крюкова, в которой впервые был выделен вирус, а также разработаны эффективные методы диагностики болезни и вакцины.

В настоящее время этиологическими агентами болезни признаны три антигенно и генетически различа-

ющихся вида вируса: BVDV1, BVDV2 и BVDV3, относящиеся к роду *Pestivirus* семейства *Flaviviridae*. Все виды представлены цитопатогенным (ЦП) и нецитопатогенным (НЦП) биотипами, обуславливающими заболевание, однако НЦП-биотип имеет наибольшее эпизоотологическое значение, так как только его штаммы могут проникать через плаценту, инфицировать плод и вызывать персистентную форму инфекции.

Кроме вышеперечисленного, все три вида вируса (НЦП-штаммы) являются контаминантами вакцин и биологических препаратов (сперма, эмбриональная сыворотка, культуры клеток, трипсин, интерфероны, стволовые клетки и др.). В 2017 году все пестивирусы были реклассифицированы в формате *Pestivirus X*, в соответствие которой они получили названия: *Pestivirus A*, *Pestivirus B* и *Pestivirus H*.

Для своего выживания в популяции КРС патоген использует комбинированную стратегию, основанную на двух принципах: «инфицируй и исчезай» (эстафетная передача) и «инфицируй и персистируй». В первом случае это приводит к возникновению у восприимчивых животных «транзитных» острых форм инфекции (ТИ) и дальнейшей передаче другим, а во втором — к персистентной инфекции (ПИ) у отдельных особей путем уклонения от их иммунной системы при помощи уникальных механизмов, не имеющих аналогов у других вирусов. Поэтому ТИ-животные являются кратковременными источниками вируса, а ПИ представляют собой постоянный эндогенный источник возбудителя в стаде и постоянно выделяют вирус во внешнюю среду в высоких концентрациях.

Кроме этого возбудитель использует дополнительную стратегию, выражающуюся в чрезвычайной пластичности генома, позволяющую ему «ускользнуть» от иммунной системы организма и вакцинации, выражающуюся в образовании внутривидовых субтипов. В настоящее время BVDV1 насчитывает 21 субтип, BVDV2 — 6 и BVDV3 — 4, роль которых в патологии КРС до конца не определена.

Название болезни, данное в 1946 году, не совсем отражает ее суть. В 90% случаев ВД протекает субклинически и единственным характерным проявлением является «болезнь слизистых оболочек», которая регистрируется у ПИ-животных, инфицированных внутриутробно НЦП-штаммом при суперинфекции гомологичным ЦП-штаммом. Главной «мишенью» для вируса являются клетки и органы иммунной системы животных, размножаясь в которых он вызывает состояние иммуносупрессии. Механизм иммуносупрессивного действия вируса включает лейко- и лимфопению, истощение



Вирусологические исследования

лимфоидной ткани, понижение хемотаксиса и фагоцитарной активности, повышение выработки простагландина E2 и нарушение выработки провоспалительных цитокинов, которая носит транзитный либо длительный характер у ПИ-животных. Вирус не является «прямым» респираторным патогеном.

По характеру течения различают острые и персистентные формы инфекции. Острую или «транзитную» инфекцию наблюдают у иммунокомпетентных неиммунных к вирусу животных в любом возрасте при заражении вирусом обоих биотипов (чаще НЦП-штаммами). К ее характеристикам относятся высокая заболеваемость и низкая смертность, а также кратковременная виремия (10–14 дней). На фоне иммуносупрессии, вызванной вирусом, происходит активизация и усиление патогенетического действия других возбудителей вирусной и бактериальной природы (вирусов инфекционного ринотрахеита, парагриппа-3, респираторно-синциальной инфекции, рота- и корона, а также многочисленных условно-патогенных бактерий, включая *E. coli* и пастереллы). Поэтому к заражению наиболее восприимчивы телята до 6-месячного возраста и телки перед осеменением.

В период виремии возбудитель может проникать через плаценту матери, инфицируя плод на разных стадиях его развития. Аборты и другие репродуктивные нарушения могут вызывать штаммы обоих биотипов. Выделение возбудителя прекращается с началом выработки антител, после чего он элиминируется из организма. У переболевших особей развивается пожизненный иммунитет к инфицировавшему виду/субтипу вируса.

Персистентная инфекция развивается при заражении плода только НЦП-биотипом вируса в период с 40-го по 125-й дни внутриутробного развития, когда его иммунная система еще не сформирована, что приводит к рождению иммунотолерантных телят. ПИ-телята высоко чувствительны к заражению другими инфекционными агентами, часто погибают до 6 мес., однако некоторые из них достигают репродуктивного возраста и способны передавать вирус потомству. ПИ представляют собой постоянный эндогенный источник возбудителя в стаде, играя основную роль в поддержании стационарного неблагополучия хозяйств. Рождение ПИ-телят в неблагополучном стаде носит непрерывный и циклический характер, и болезнь существует, пока в стаде есть такие животные.

#### Ущерб для хозяйств

Вирусная диарея наносит значительный ущерб экономической эффективности индустрии молочного и мясного животноводства во всем мире, так как негативно влияет практически на все стадии производства животноводческой продукции. Результатом оказывается недополучение приплода, гибель молодняка, снижение динамики роста и привесов животных, что, в конечном счете, оборачивается ограничением международной торговли скотом и составляет от 88 до 200 \$ на 1 животное.

#### Меры борьбы с болезнью

Понимание предпосылок, причин и значения вирусной диареи необходимо для правильного планирования мероприятий по повышению экономических показателей и снижению уровня репродуктивных и других проблем, вызванных вирусом.

Основным принципом программ контроля инфекции является разрыв цикла рождения ПИ-телят. Мероприятия по борьбе должны включать установление и выбраковку ПИ-животных, усиление популяционного имму-



Молекулярные исследования

нитета к возбудителю и недопущение инфицирования животных, особенно в период полового цикла.

В зависимости от статуса, региональных особенностей ведения животноводства и хозяйственных факторов применяются три стратегии контроля вирусной диареи. Чаще всего (в первую очередь в странах с высокой плотностью скота и широким распространением инфекции) это иммунизация животных при помощи живых и убитых вакцин, а также их комбинаций.

Живые вакцины, в их числе на основе НЦП-штаммов, доказали свою эффективность, но обладают потенциальной способностью обуславливать иммуносупрессию и внутриутробную инфекцию у стельных животных. В настоящее время большинство живых вакцин содержат только ЦП-штаммы вируса, так как они не проникают через плаценту и не вызывают персистентную инфекцию у плода.

Телят рекомендуется прививать на фоне снижения титров колостральных антител в возрасте 5–7 недель, поскольку живые вакцины формируют Т-клеточный иммунный ответ, а у молодняка в более раннем возрасте (7–14 дней) он блокируется высокими титрами колостральных антител.

В России, США, Канаде, странах Южной Америки разрешены все типы вакцин. В Европе применение живых вакцин не рекомендуется на неиммунных (невакцинированных) животных до 6 месяцев стельности в связи с сомнительной эффективностью и безопасностью име-



Острая форма инфекции у телки, сопровождающаяся иммуносупрессией и лихорадкой. Видны эрозии на носовом зеркальце



Эрозии и язвы на слизистой оболочке ротовой полости у теленка



Гидроцефалия у новорожденного теленка

ющихся вакцин, а также с риском их неправильного использования. Также считается, что живые вакцины могут вызвать у ПИ-телят «болезнь слизистых оболочек».

Потенциальные проблемы, связанные с применением живых вакцин, стимулировали разработку инактивированных препаратов, которые можно вводить на любой стадии стельности. Им отдается предпочтение на рынке Европы. Тем не менее, по сравнению с живыми вакцинами они формируют короткий иммунитет, поэтому необходимо вводить препарат несколько раз. Поствакцинальный иммунитет формируется в течение нескольких недель — дольше, чем у живых вакцин. Поскольку защита плода у инактивированных вакцин ниже, чем у живых, их иммуногенность обычно повышают путем добавления различных адъювантов, однако были зарегистрированы случаи побочных эффектов.

Чтобы учесть преимущества обоих типов вакцин, часто применяют сочетание убитых и живых препаратов. Например, первичная иммунизация телок перед искусственным осеменением убитой вакциной с ревакцинацией живой. В дальнейшем для ежегодной ревакцинации рекомендуется использовать инактивированные препараты, либо инактивированные штаммы, входящие в состав поливалентных вакцин.

Программа вакцинации считается эффективной, если базовый показатель репродукции инфекции ( $R_0$ )  $< 1$ , то есть, когда одно инфицированное животное заражает менее одной восприимчивой особи в конкрет-

ной популяции в течение определенного периода времени. По итогам программы вакцинации количество ПИ-животных должно равняться нулю или единице при условии напряженного иммунитета у 80–95 % особей в стаде.

Несмотря на прогресс в разработке вакцинных препаратов и их эффективность при профилактике острых форм инфекции, в практических условиях достичь 100%-ной защиты плода не удастся. Поэтому вакцинацию неправильно рассматривать как единственное средство борьбы с болезнью, чем объясняется существование альтернативных методов.

Вторая стратегия, без вакцинации, распространена в странах Скандинавии с низким уровнем инфицированности и содержанием животных в небольших хозяйствах.

В 90-е гг. XX века в Швеции, а затем в Норвегии, Дании, Финляндии, Австрии и Швейцарии стартовали экономически рентабельные программы эрадикации болезни. Их основу составлял вирусологический скрининг, позволяющий выявлять, идентифицировать и уничтожать ПИ-особей в конкретных стадах и даже популяциях животных, лишив их, таким образом, резервуара вируса. После осуществлялись наблюдение и мониторинг при запрете ввода животных в оздоравливаемые стада и их передвижения в течение нескольких лет до полного выздоровления.

Несмотря на различные условия в начале проектов с точки зрения юридической поддержки и независимо от начальных распространенностей стад с ПИ-животными, все страны, опробовавшие программы, достигли полного или частичного благополучия примерно через 10 лет.

Комбинированная стратегия сочетает элементы двух первых и на начальных этапах реализуется в ряде стран с промышленным типом ведения молочного и мясного скотоводства (Германия, Шотландия, Ирландия, Бельгия, некоторые штаты США). Она основана на выявлении, удалении ПИ-животных и проведении последующей вакцинации.

В России нет программ контроля ВД КРС федерального или регионального уровней, но широко используется иммунизация животных инактивированными и живыми вакцинами отечественных и зарубежных производителей.

При разработке долгосрочной программы для конкретного стада необходимо основываться на тщательном анализе способа ведения животноводства в хозяйстве и экономических показателей (затраты и прибыль). Затраты включают расходы на диагностические исследования, приобретение вакцин и наложение ограничений на хозяйство. Прибыль складывается из снижения потерь от пренатальной патологии, диареи и пневмоний телят.

В настоящее время стало понятным, что схема вакцинации не может быть универсальной в масштабах региона или страны. Планировать мероприятия по вакцинации крупного рогатого скота необходимо с учетом особенностей эпизоотической ситуации, сложившейся в каждом конкретном стаде, концентрации в нем скота и типа ведения животноводства. В связи с этим схемы вакцинации могут различаться.

Отрицательное воздействие на эффективность контрольных программ оказывает генетический полиморфизм вируса, наличие которого необходимо учитывать при планировании вакцинации в конкретном регионе или хозяйстве.