

История создания вакцин и вакцинации. Часть V. Ящур

А.А. Сидорчук, доктор ветеринарных наук, профессор кафедры эпизоотологии, микробиологии и организации ветеринарного дела (saa48@mail.ru).

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина» (109472, г. Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23).

В статье описаны история создания вакцины против ящура с момента первых попыток контроля этой болезни до настоящего времени, а также успехи, достигнутые в профилактике и ликвидации ящура в 20 веке в различных странах мира с использованием различных программ борьбы, включая вакцинацию. Последовательно указаны этапы исследований и практического применения вакцин против ящура, каким образом и кем разрабатывались технологии изготовления вакцин против этой болезни, опыт их применения, приведший к тому, что в настоящее время многие страны мира свободны от ящура. Данная информация остается полезной для российского читателя в связи с регистрацией ящура на территории нашей страны.

Ключевые слова: вакцинация, ящур, FMD, этапы борьбы с ящуром, МЭБ.

History of vaccines and vaccination. Part V. Foot-and-mouth disease

A.A. Sidorchuk, Grand PhD in Veterinary Sc., professor of Department of epizootology, microbiology and veterinary affair (saa48@mail.ru).

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Skryabin (23a, Ac. Skryabin str., Moscow, RF, 109472).

The article describes the history of the creation of vaccines against the foot-and-mouth disease since the first attempts to control the disease to modern time, as well as the successes achieved in the prevention and eradication of foot-and-mouth disease in the 20th century in various countries of the world using various control programs, including vaccination. The stages of research and practical application of vaccines against the foot-and-mouth disease are consistently indicated, how and by whom the technologies for the manufacture of vaccines against this disease were developed, the experience of their application has led to the fact that now many countries of the world are free from the foot-and-mouth disease. This information remains useful for the Russian reader in connection with the registration of the foot-and-mouth disease in our country.

Keywords: vaccination, foot-and-mouth disease, FMD, programs of FMD control, OIE.

Сокращения: ГОА — гидроокись алюминия, КРС — крупный рогатый скот, МЭБ — Международное Эпизоотическое Бюро, FMD — Foot-and-Mouth disease

Ящур (лат. *Aphtae epizooticae*; англ. FMD) — остро протекающая высококонтагиозная вирусная болезнь домашних и диких парнокопытных животных, характеризующаяся лихорадкой и афтозными поражениями слизистой оболочки ротовой полости, бесшерстных участков кожи головы, вымени, венчика, межпальцевой щели и сопровождающаяся хромотой; у молодых животных — поражением миокарда и скелетных мышц.

Ящур в ветеринарии по-прежнему остается «болезнью номер 1». Защита парнокопытных животных от ящура была заботой скотоводов на протяжении столетий, возможно, начиная с периода античности.

Издавна известна и вплоть до середины XX века применялась стратегия борьбы с ящуром, основанная

на т. н. «афтизации», — когда при появлении первых случаев болезни в стаде проводили одновременное перезаражение всех животных путем смазывания им морды или губ вирулентной слюной, взятой от больных. Синхронизировалась инфекция во всем стаде, и вырабатывался ранний, сильный и длительный (на несколько лет) иммунитет к данному типу вируса. Этот вид общего метода «профилактики» использовали у сельскохозяйственных животных столетиями в Европе, Азии и Африке.

Следующим шагом до использования вакцины было применение лечебной иммунной сыворотки для предотвращения развития симптомов болезни. Ф. Леффлер (F. Löffler) — один из открывателей вируса ящура (1897) стал пионером нового профилактического метода защиты стад, который затем был развит многими другими исследователями. После Первой мировой войны промышленное производство иммунной сыворотки было налажено во многих европейских странах: например, во Франции за один год были обработаны около

13 тыс. коров (наивысший показатель), в Дании 1920-х годах за 9 лет было использовано 112 тыс. л иммунной сыворотки. Кроме того, некоторые специалисты предлагали использовать иммунную сыворотку вместе с афтизацией, чтобы уменьшить потери от заражения животных.

После открытия Ф. Леффлером и П. Фрошем (P. Frosch) в 1898 г. вируса ящура стали пытаться создавать вакцины против данной болезни. Основные успешные разработки были сделаны между двумя мировыми войнами.

Первая публикация по применению вакцины против ящура принадлежит французским исследователям — Г.Валле, Г.Каре и П.Риньяру (H. Vallee, H. Carre, P. Rinjard) в 1925–1926 гг. Они приготовили первую вакцину из слизистой оболочки, пораженной вирусом, в буферном соляном растворе. Вакцину фильтровали и инактивировали при 20 °С в течение 4...7 суток с 0,5 % формалина. По стандартам того времени, защитные свойства этой вакцины считались хорошими.

В 1932 г. датчанин Ф. Шмидт (F. Schmidt) дополнил лабораторный процесс использованием смеси формалина и ГОА по технологии, предложенной Г. Рамоном (G. Ramon) в 1924 г. в институте Пастера при изготовлении столбнячного и дифтерийного анатоксина.

Полупромышленное производство ящурной вакцины началось после того, как эта техника была усовершенствована профессором Д. Вальдманом (D. Waldmann), работавшим в институте на о. Римс (Германия). В 1937 г. он опубликовал работу, в которой показал, что ключевое значение для успешной инактивации вируса имеют: рН выше 9,0; более низкая концентрация формалина (0,05 %) и выдерживание материала при более высокой температуре (25 °С) в течение 2-х суток.

Трудность для промышленного производства представляло получение большого количества вирусного материала. Но команда из института на о. Римс решила эту проблему, разработав технологию получения большого урожая вирулентного материала на основе метода Вальдмана. Этот метод использовали в Европе до 1950-х годов, а в Южной Америке — до 1970-х годов. Для его стандартизации МЭБ организовала международное совещание в 1947 г. Метод состоял в том, что вирулентный материал получали путем заражения телят в язык. Пораженные языки вырезали, собирали лимфу и эпителиальные поражения, которые ресуспендировали в буфере, центрифугировали суспензию до необходимой концентрации и инактивировали. Каждый язык давал возможность готовить по 40...50 доз вакцины. Так родилась основа современной технологии производства вакцины, которую с небольшими модификациями использовали почти 50 лет — до середины 70-х годов XX века, когда были предложены другие модификации.

Недостаток метода Вальдмана заключался в следующем: для получения сильных поражений и хорошей концентрации вируса приходилось использовать здоровых неиммунных животных, которых при массовой вакцинации было недостаточно.

Следующий этап в производстве ящурных вакцин связан с голландским профессором Г. Френкелем (H. Frenkel) из Ветеринарного института Амстердама. Его простая идея состояла в том, чтобы брать пораженные языки у больных животных сразу после их

убоя. Выдерживание образцов эпителия с вирулентным вирусом в течение 48 ч или более в питательной среде при 37 °С приводило к тому, что вирус размножался в эпителиальных клетках и к концу культивирования присутствовал в эпителии в достаточном количестве. Фактически это была первичная культура клеток, содержащая вирус в достаточном количестве. На совещании МЭБ в Берне в 1947 г. данный метод был представлен как экспериментальный, но с 1950 г. стал развиваться как промышленный процесс. Эта концепция для своего времени была революционной. Вакцинальный статус животного больше не имел значения для размножения вируса, и «урожай» вырос в 100 раз по сравнению с методом Вальдмана (до 400 доз с 1 языка).

Вакцины в промышленных масштабах стали производить и эффективно применять с середины 50-х годов XX века, что сделало возможным иммунизировать миллионы голов и оздоровить от болезни многие страны (в первую очередь, в Европе и Южной Америке).

Немного позже было показано, что сапонин можно использовать как эффективный адъювант в добавление к ГОА; и в практике появилась такая модифицированная вакцина.

Следующий важный технический шаг в производстве вакцины — это использование культуры клеток, вначале в монослое, а затем в суспензии. Первыми культурами стали вторичные клеточки почки (телят, поросят, ягнят), взятые при убое животных. Для промышленного производства вакцины группа ученых из лаборатории в Пирбрайте (Великобритания) разработала клеточную линию почки детенышей хомячков (Baby Hamsted Kidney) — линия ВНК-21). Вначале ее применяли в роллерном производстве, а затем (полностью суспензионную) — в культуральных реакторах (ферментерах) на сотни литров, что повысило экономичность производства, сделав вакцины более дешевыми. Это дало возможность получить миллионы литров вакцины для иммунизации животных в Европе и Южной Америке. К 1970-м годам благодаря массовой вакцинации вспышки ящура стали реже.

В процессе массовых иммунизаций против ящура вакцины все более совершенствовались. Исследования проводились в трех основных направлениях: разработка надежных методов инактивации; использование новых адъювантов; усовершенствование методов очистки культур и вируса от балластных белков.

Вирус ящура оказался «непростым соперником». Еще с 1948 г. было известно, что после инактивации формалином вакцина может оставаться вирулентной несколько дней после изготовления. С 1950-х годов стало ясно, что формалин не является идеальным инактиватором. В 1959 г. были продемонстрированы инактиваторы нового типа — азиридины, которые впервые использовались в вакцинах в 1971 г. После поиска новых адъювантов Д. МакКерчер (D. McKercher) и его группа из лаборатории Плам-Айленд в 1965 г. разработали потенциальную ящурную вакцину для свиней.

К началу 1970-х годов стало очевидно, что масляные адъювант-вакцины для КРС могут иметь применение в регионах с экстенсивным разведением, таких как Южная Америка. Данные вакцины при введении внутримышечно вызывают более длительный иммунитет, чем ГОА-вакцины. Поэтому в первоначальный период

иммунизации они сыграли большую положительную роль в Южной Америке.

Позднее, в 1990-х годах, в лабораториях по изучению ящура провели исследования по роли вирусных неструктурных белков в иммунном ответе и их потенциальному использованию в диагностике. Это привело к революционным решениям. Оказалось, что вакцины, которые не содержали неструктурные белки вируса, можно использовать в серологических реакциях, чтобы отличить вакцинированных животных от инфицированных (DIVA-технология). Очистка антигена, необходимая для производства вакцины при культивировании на ВНК-21, имеет важное значение: она удаляет как гетерогенные белки клеточных культур, что исключает аллергические реакции, так и неструктурные белки вируса ящура для применения DIVA-технологии.

Высокая степень очистки вирусного антигена обеспечивает высокую степень концентрации антигена (увеличивает ее в 250...1000 раз). Кроме того, этот антиген можно замораживать и хранить как стратегический резерв для экстренного изготовления вакцины, чтобы при необходимости буквально за несколько дней изготовить миллионы доз. Производители вакцины имеют возможность создавать собственные банки (запасы) и в течение короткого времени изготавливать поливалентные вакцины в любой точке мира.

Что касается живых вакцин, то они не имели успеха, хотя их пытались разрабатывать в Израиле, Венесуэле, СССР и других странах.

Следует отметить, что некоторые страны успешно боролись с ящуром, не применяя вакцинацию. Так, за последние 150 лет в США эта болезнь регистрировалась 9 раз, в Канаде — один раз. Три эпизоотии (в 1870, 1880 и 1884) были связаны с импортным скотом и ликвидированы за несколько месяцев. Однако эпизоотия 1902 г. поразила 240 стад; ее удалось ликвидировать только в течение года, использовав политику убоа. Инфекция была вызвана образцами коровьего оспенного вируса, импортированного из Японии для производства вакцины против оспы овец и коз. Сходный случай наблюдали в 1908 г.

Вспышка ящура 1914–1915 г.г. была наиболее разрушительной. Она поразила 3500 стад в 22 штатах. Причина ее окончательно не выяснена. Общие потери составили 77000 КРС, 85000 свиней, 10000 овец, 100 коз и 9 оленей. В 1924 г. вспышка ящура в Калифорнии имела такой же результат — поражение более 900 стад, с 100000 домашних животных и 22000 оленей. Причина была в использовании сырых пищевых отходов с кораблей. Меньшая вспышка в Техасе в том же году также была связана с попаданием возбудителя с иностранных судов в порту Галверстон. В 1929 г. был наложен карантин на весь штат Калифорния, источником вируса опять были отходы с кораблей. Федеральный закон, действующий с 1930 г., заключается в строгом регулировании перемещения животных и продуктов и жестком контроле для недопущения болезни. В последующем вспышек ящура не было.

В США в течение многих лет проводилась строгая политика защиты южной границы с Мексикой от вирусных инфекций во время вспышки ящура в 1926 г. После этого Мексика в течение 30 лет осуществляла мониторинг ящура по американскому методу. Наиболее

серьезную эпизоотию ящура в Мексике наблюдали в 1946 г. в штате Веракрус после импорта зебувидного скота из Бразилии. Вначале болезнь неправильно была диагностирована как везикулярный стоматит, потом оказалось, что это ящур типа А. Из-за задержки с диагнозом болезнь распространилась быстро. Мексико-американская комиссия по ликвидации ящура установила, что поражена территория в 260000 кв. миль, то есть почти вся территория страны. Кампания по ликвидации была очень тяжелой: 900000 голов скота было подвергнуто убою. Дополнительно, начиная с 1948 г. использовали программу вакцинации, поскольку в зараженной зоне содержалось 17 млн голов восприимчивого скота. Каждые 4 мес проводили ревакцинацию. За 2 года использовали 60 млн доз гомологичной вакцины. Тем не менее, другая эпизоотия (с вирусом ящура типа О) случилась в 1949 г. в одном стаде, но была быстро ликвидирована. Другая произошла в 1951 г. и вызвала большие потери. Наконец в сентябре 1952 г. Мексика окончательно заявила, что свободна от болезни после того, как было подвергнуто убою более 1 млн голов скота и выполнено около сотни тысяч вакцинаций. Было потрачено огромное количество денег и вакцины, и многие фермеры оказались в нужде.

Хотя политика убоа на американском континенте была болезненной для животноводства, с ветеринарной точки зрения она оказалась действенной. Так, ящур, случившийся в Западной Канаде в 1952 г., быстро был поставлен под контроль.

На протяжении всего XX века наша страна боролась с ящуром. Для эффективной работы был создан специальный ветеринарный ящурный институт, возглавивший разработку и применение противоящурных вакцин. В СССР последняя крупная эпизоотия ящура отмечена в 1965–1968 гг. К 1989 г. в нашей стране благодаря многолетней широчайшей вакцинации болезнь была полностью ликвидирована. Это является одним из высочайших достижений отечественной ветеринарии, что признается повсеместно в мире. В последующие годы — после распада СССР — болезнь неоднократно заносилась в Россию из-за рубежа, в последние годы — практически ежегодно из стран восточной Азии. Однако огромный опыт отечественных специалистов и эффективная стратегия контроля болезни не позволяют ящуру распространяться за пределы первичных эпизоотических очагов.

Сегодня в Европе и Южной Америке вакцины против ящура — наиболее контролируемые вакцинные продукты. Особенно важно использовать вакцины, не содержащие неструктурные белки. Такой тип вакцины также важен при возникновении вспышки в ранее благополучных странах, когда метод депопуляции (stamping-out) не достаточен для предотвращения распространения болезни.

И. Юбер (I. Joubert, 1968) описывает четыре этапа в истории вакцинации против ящура.

Начальный этап характеризовался отсутствием национальной или региональной стратегии и ограниченными возможностями для контроля болезни.

Второй этап характеризовался большим пониманием ситуации, и вакцинация была уже на первом месте.

Однако не хватало вакцины, чтобы обеспечить зону кольцевой иммунизации (вакцинация вокруг очагов). Иммунизация начиналась уже после появления болезни, и всегда требовалось время, чтобы остановить распространение вируса. Многие страны еще находятся на этом этапе.

Третий этап характеризуется грамотной национальной программой контроля и искоренения болезни, что обеспечивается тремя составляющими: это строгое законодательство и 100%-й контроль партий вакцин; в стране или в контролируемых зонах вакцинация должна быть проведена одновременно и покрывать более 90 % восприимчивых видов; фермеры должны быть хорошо информированы и обучены, а санитарные меры — использоваться в полной мере.

Стартовавшая в 1961 г. французская национальная вакцинальная программа обеспечила почти 100%-й охват поголовья КРС и сопровождалась обязательной регистрацией каждого животного; мелкие жвачные вакцинировались по границам страны. К 1972 г. число вспышек ящура резко упало. То же самое произошло в Германии после того, как в 1966 г. стартовала Национальная программа. Интенсивная стратегия национальной вакцинации была успешно использована во всех Европейских странах в период 1960–1992 гг., после

чего ЕС решил прекратить (запретить) вакцинацию. Было сформировано понятие «статус стран, свободных от ящура, с вакцинацией» и соответственно «без вакцинации», что зафиксировано в кодексах здоровья наземных животных МЭБ. Для первых особенно важно использовать вакцины без неструктурных белков по ДИВА-технологии.

Четвертый этап характеризуется отсутствием вакцинации либо вследствие окончания процесса иммунизации против ящура, либо вследствие ее ненадобности в тех странах, которые защищены от ящура благодаря своему географическому положению (Великобритания, Норвегия, США, Канада, Австралия, Новая Зеландия). Однако на данном этапе практикуются сохранение стратегического запаса вакцины (в частности, в европейских странах) и очень строгая профилактика — санитарный контроль на границах и внутри национальной территории (страны, свободные без вакцинации, по кодексу МЭБ). Конечно, любая стратегия предусматривает возможность экстренной вакцинации очищенными вакцинами без структурных белков. Эти вакцины будут также полезны при серомониторинге в период оздоровления территории при «статусе свободы без вакцинации» в течение 6 месяцев (согласно новым правилам МЭБ).



<https://fsvps.gov.ru/fsvps/ya/chronology/>