Длительность и напряженность антирабического иммунитета у кошек после вакцинации вакциной "Рабифел"

Duration and lasting of antirabic immunity in cats ater "Rabifel" vaccination

Мухин А.Н.
г. Москва

Мухин А.Н., к.б.н., старший научный сотрудник,
amuhin@yahoo.com

Раев С.А., к.в.н., старший научный сотрудник,
raevsergey@mail.ru

Лосич М.А., к.б.н., научный сотрудник,
mkohnovich@rambler.ru

Зайкова О.Н., научный сотрудник, zaykova_o_n@mail.ru
Остапчук О.В., научный сотрудник, rosvet80@mail.ru
Непоклонова И.В., к.в.н., заведующая отделом,
nepoklonova@rosvet.ru

Верховский О.А., д.б.н., профессор, президент,
info@dpri.ru

АНО "Научно-исследовательский институт диагностики
и профилактики болезней человека и животных"

Алипер Т.И., д.б.н., профессор, Федеральный научно-
исследовательский центр эпидемиологии и
микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ,
заведующий отделом, aliper@narvac.com

**Mukhin A.N., Raev S.A., Losich M.A., Zaykova O.N.,
Ostapchuk O.V., Nepoklonova I.V., Verkhovsky O.A.,
Aliper T.I.**

DOI CrossRef: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2018-6-15
УДК 619:615.371

Ключевые слова: бешенство, "РАБИФЕЛ", инактиви-
рованная вакцина, антирабический иммунитет, протектив-
ный уровень антител, антигенная активность, FAVN.

Key words: rabies, "RABIFEL", inactivated vaccine, rabies
immunity, protective antibody level, antigenic activity, FAVN.

Резюме. В статье представлены результаты исследо-
вания методом FAVN уровня антирабических антител у 28
домашних кошек после однократной и двукратной вакцина-
ции вакциной "РАБИФЕЛ". Определение уровня антител
проводили через 21 день после вакцинации и в течение 36
месяцев после вакцинации через каждые 6 месяцев.

Установлено, что однократное введение препарата

вызывало у всех животных выработку антирабических антител в титрах выше минимального защитного уровня – $0,5 \text{ ME/cm}^3$. У 26 кошек (93%) уровень антител через 21 день составил $3,46 - \geq 18,15 \text{ ME/cm}^3$.

Животные с уровнями антител после первой вакцинации $0,87$ и $1,99 \text{ ME/cm}^3$ соответственно, были вакцинированы вторично через 21 день после первой вакцинации. У обоих животных через 21 день после второй вакцинации уровень антирабических антител превысил $18,15 \text{ ME/cm}^3$.

Изучение динамики изменения уровня антител показало, что через 36 месяцев после вакцинации у всех животных отмечался уровень антирабических антител превышающий минимальный необходимый для защиты.

Summary. The aim of this study was to determine level of humoral immune response of cats after immunization with "RABIFEL" vaccine against rabies administered in 1 or 2 dose schedules. Detection of virus-neutralization titer by FAVN was conducted in serum samples of cats before, after 21 days, 6, 12, 18, 24, 30 and months after immunization. Results of this investigation showed that single vaccination is able to induce sufficient immune response in all vaccinated animals ($>0,5 \text{ IU/ml}$), in 26 out of 28 cats level of VN was $3,46 - \geq 18,15 \text{ IU/ml}$. Two remaining animals had a $0,87$ and $1,99 \text{ IU/ml}$ VN level and were revaccinated after 21 days after the first vaccination. Second vaccination led to robust immune response after 21 days – level of VN exceeded $18,15 \text{ IU/ml}$.

Longitudinal study of the dynamic of the antibody level changes revealed that after 36 months after vaccination, all animals had a protective level of VN antibodies.

Введение

Бешенство (Rabies) – широко распространенное вирусное заболевание теплокровных животных и человека, про-

текающее с тяжелым поражением нервной системы и, как правило, заканчивающееся летальным исходом. В настоящее время вирус бешенства распространен по всему миру, кроме отдельных островных и полуостровных государств, а также двух материков: Австралии и Антарктиды [2].

Россия является страной неблагополучной по бешенству. Ежегодно в нашей стране отмечаются случаи бешенства среди диких, сельскохозяйственных, домашних животных и человека.

Наряду с дикими плотоядными (основным резервуаром и переносчиками бешенства в природе), большую опасность для человека представляют беспризорные собаки и кошки – источник "городского" бешенства. Инфицированные вирусом бешенства кошки особенно опасны, в связи с особенностями поведения и течения инфекционного процесса. Единственным надежным методом профилактики бешенства среди домашних животных является их вакцинация с использованием инаktivированных антирабических вакцин.

В РФ представлен широкий спектр антирабических вакцин для мелких домашних животных как отечественного, так и зарубежного производства. Одним из основных показателей качества вакцин является их антигенная активность, т.е. способность индуцировать у животных синтез специфических антител.

В случае антирабической профилактики установлена четкая корреляция между уровнем антирабических антител у животного, выявленным методом FAVN, и защитой животного от инфицирования вирусом бешенства. Наличие вируснейтрализующих антител на уровне $0,5 \text{ ME/cm}^3$ и выше – гарантирует 100% защиту при контакте с вирусом [9,10].

Применение моновалентных антирабических вакцин для кошек показало, что эти животные во многих случаях вырабатывают вируснейтрализующие антирабические антитела на высоком уровне уже после однократной вакцинации с сохранением протективного значения в течение не менее 3-х лет [6].

Применяемая в РФ инаktivированная вакцина против бешенства кошек "РАБИФЕЛ" предполагает первичное двукратное введение кошкам с ежегодной ревакцинацией, однако накопленный опыт практического применения данной вакцины свидетельствует о ее высокой антигенной активности для кошек, что может привести к снижению количества инъекций препарата, необходимых для надежной защиты вакцинированных животных от бешенства.

Целью данной работы было исследование уровня антирабических антител у кошек, вакцинированных вакциной "РАБИФЕЛ", в течение 36 месяцев после вакцинации.

Материалы и методы

В эксперименте использовали 28 клинически здоровых ранее не вакцинированных от бешенства кошек (беспородных, а также британской, сиамской, мейн-кун и других пород), обоих полов в возрасте от 8 недель до 1,5 лет, содержавшихся в домашних условиях.

Всем животным вакцину "РАБИФЕЛ" (серия №1 от 01.2015 г., серия №2 от 02.2015 г.) вводили подкожно в межлопаточную область в дозе 1 cm^3 . До иммунизации и через 21 день у всех животных брали пробы крови и исследовали сыворотку на наличие антирабических антител методом FAVN [9,10].

Животных, у которых уровень антирабических антител после вакцинации был ниже 2 ME/cm^3 , вакцинировали повторно в той же дозе, и исследовали сыворотку на наличие антирабических антител методом FAVN через 21 день после второй вакцинации.

В дальнейшем, исследование сыворотки крови животных на наличие антирабических антител методом FAVN проводили через каждые 6 месяцев после вакцинации в течение 3-х лет.

Результаты и обсуждения

Изменение уровня антирабических антител у кошек в течение 36 месяцев после вакцинации вакциной "РАБИФЕЛ" представлены на рисунках 1,2.

Рис.1. Изменение уровня антирабических антител у кошек в течение 36 месяцев после однократной вакцинации вакциной «РАБИФЕЛ»

Рис.2. Изменение уровня антирабических антител у 2 кошек в течение 36 месяцев после двукратной вакцинации вакциной «РАБИФЕЛ»

Все экспериментальные животные не имели антирабических антител до вакцинации. На 21 день после введения вакцины у всех кошек отмечали синтез вируснейтрализующих антител в титре выше $0,5 \text{ ME/cm}^3$, причем у 26 животных он составил $3,46 - \geq 18,15 \text{ ME/cm}^3$ (Рис.1).

У двух животных ("Сеня" и "Лаки") уровень антител был $0,87$ и $1,99 \text{ ME/cm}^3$ соответственно и эти кошки были вакцинированы повторно, что привело к повышению уровня антирабических антител до $18,15 \text{ ME/cm}^3$ через 21 день после второй вакцинации (Рис.2).

В течение 18-ти месяцев после однократной вакцинации у всех животных сохранялся уровень антирабических антител $1,51 - 18,15 \text{ ME/cm}^3$ (в среднем $9,26 \text{ ME/cm}^3$), причем лишь у двух кошек (7,7%) титры антител были $1,99$ и $1,51 \text{ ME/cm}^3$. Через 2 года после вакцинации, у этих животных титры составили $1,51 \text{ ME/cm}^3$ и $0,87 \text{ ME/cm}^3$, и сохранились в течение последующих 12-ти месяцев на уровне $0,66 - 0,51 \text{ ME/cm}^3$ соответственно.

У 12-ти кошек (46,15%) через 18-ть месяцев уровень антирабических антител составил $3,46 - 7,92 \text{ ME/cm}^3$, и ещё у 12-ти (46,15%) – $10,45 - 18,15 \text{ ME/cm}^3$. В дальнейшем у животных продолжилось общее снижение уровня антирабических антител. Ещё на 7,7% (2 кошки) увеличилась группа животных с уровнем антител ниже 2 ME/cm^3 , 57,7% кошек имели антитела на уровне $2,62 - 7,92 \text{ ME/cm}^3$, и лишь 26,9% животных сохранили уровень $10,45 - 13,77 \text{ ME/cm}^3$ через 2 года после однократного введения вакцины "РАБИФЕЛ". Через 30 месяцев 9 кошек (34,6%) имели антитела в титре меньше чем 2 ME/cm^3 , 16 животных (61,5%) – $2,62 - 7,92 \text{ ME/cm}^3$, и лишь у одной кошки был отмечен титр антирабических антител $10,45 \text{ ME/cm}^3$.

Через 3 года уровень антирабических антител у всех животных превышал или был равен минимально необходимому для защиты уровню в $0,5 \text{ ME/cm}^3$. Причем две кошки имели минимальный уровень антител, две $0,66$ и $0,87 \text{ ME/cm}^3$ соответственно. Уровень антител $1 - 2 \text{ ME/cm}^3$ был у 6 животных (23,1%), а у большинства (61,5%) выявляли антирабические антитела в титрах $2,62 - 7,92 \text{ ME/cm}^3$.

Не смотря на то, что бустер-вакцинация через 21 день после первого введения вакцины "РАБИФЕЛ" индуцировала у обеих кошек с низким уровнем антирабических антител после однократной вакцинации повышение уровня антирабических антител до $18,15 \text{ ME/cm}^3$, дальнейшая динамика уровня антител у этих животных отличалась.

Если у одной кошки ("Лаки") высокий уровень антирабических антител наблюдался в течение всего времени наблюдения и составил $6,01 \text{ ME/cm}^3$ через 3 года после вакцинации, то у второго животного ("Сеня") через 18 месяцев уровень антител опустился до $1,99 \text{ ME/cm}^3$ и оставался на минимальном защитном уровне в $0,5 \text{ ME/cm}^3$ через 30 и 36 месяцев после вакцинации.

Выявление специфических вируснейтрализующих антирабических антител методом FAVN является надежным методом контроля эффективности антирабической вакцинации.

Проведенные нами исследования показали, что применение антирабической вакцины "РАБИФЕЛ" вызывает у кошек напряженный антирабический иммунитет, значительно превышающий 12 месяцев после вакцинации.

Защитный уровень антител сохранялся у всех животных, использовавшихся в эксперименте, в течение 3-х лет после вакцинации. При этом уровень антител у животных значительно варьировал, так сразу после вакцинации он составил от $0,87$ до $\geq 18,15 \text{ ME/cm}^3$, а через 36 месяцев $0,51 - 7,92 \text{ ME/cm}^3$.

Стоит отметить, что однократной вакцинации не всегда хватает для стимуляции у кошек высокого уровня антител, что будет гарантией длительности иммунитета. В нашем исследовании у двух животных через 21 день после однократной вакцинации уровень антител хотя и превышал минимально необходимые $0,5 \text{ ME/cm}^3$, был явно недостаточен для длительной защиты. В таком случае бустер-вакцинация позволяет стимулировать синтез антител на более высоком уровне.

Как известно, некоторые инъекционные препараты у кошек могут вызывать развитие постинъекционной саркомы ("саркома на месте инъекции", "Feline Injection Site Sarcoma", FISS). В частности, такой побочный эффект регистрируют после применения адъювантных вакцин против бешенства и вирусной лейкемии кошек [7,8].

Современные рекомендации по специфической профилактике инфекционных болезней кошек предполагают снижению количества инъекций вакцин этим животным. В частности для кошек рекомендуется первичная однократная вакцинация от бешенства с ревакцинацией один раз в три года [5].

Представленные данные свидетельствуют о том, что для достижения антирабической защиты, в большинстве случаев, вакцину "РАБИФЕЛ" можно применять кошкам однократно с ревакцинацией через 3 года.

Однако результаты исследования антирабического иммунитета у кошек, проведенные и у нас в стране и за рубежом показывают, что у 2–10% кошек после однократной вакцинации не вырабатывается защитного уровня антирабических антител или их уровень не превышает $0,5 \text{ ME/cm}^3$ в течение месяца после вакцинации [1,4].

Учитывая особую опасность бешенства и неблагополучие РФ по этой инфекции, стоит с осторожностью подходить к снижению кратности введения антирабических вакцин кошкам.

Однократную вакцинацию с ревакцинацией раз в 3 года стоит рекомендовать в случае подтверждения уровня антител методом FAVN или если риск контакта кошки с вирусом бешенства минимален, например кошка содержится только дома, либо населенный пункт находится в благополучном по бешенству регионе.

Если же кошка находится на "свободном" содержании, особенно в неблагополучном регионе, выезжает на природу в неблагополучный регион и т.п. и уровень антирабических антител у животного не определен, стоит выбрать схему вакцинации, предполагающую первичное двукратное с интервалом 3–4 недели введение препарата с ревакцинацией через 12–18 месяцев. В дальнейшем, прошедших такой курс животных, можно вакцинировать от бешенства один раз в три года.

Литература

1. Диагностика и профилактика инфекционных болезней кошек и собак: Руководство для практикующих ветеринарных врачей под редакцией Т.И. Алипера. Москва, 2017; 207 - 212.
2. Львов Д.К. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. - М.: Медицинское информационное агентство, 2013.
3. Лосич М.А., Непоклонова И.В., Мухина А.Н., Паев С.А., Селиверстов А.С., Грибенча С.В., Верховский О.А., Алипер Т.И. Разработка и иммунологические свойства новой антирабической вакцины "Рабифел" // Российский ветеринарный журнал. 2012. 2. С. 10-14.
4. Cliquet F., Verdier Y., Sagne L., Aubert M., Schereffer J. L., Selve M., Wasniewski M., Servat A. 2003. Neutralising antibody titration in 25,000 sera of dogs and cats vaccinated against rabies in France, in the framework of the new regulations that offer an alternative to quarantine. Rev. Sci. Tech. 22: 857-866.
5. Day, M.J. Guidelines for the vaccination of dogs and cats. Compiled by the vaccination guidelines group (VGG) of the World small animal veterinary association (WSAVA) / M.J. Day, M.C. Horzinek, R.D. Schultz and R.A. // Squires Journal of Small Animal Practice, 2016, Vol. 57. - E1-E45.
6. Frymus T., Addie D., Belak S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Hosie M. J., Lloret A., Lutz H., Marsilio F., Pennisi M. G., Radford A. D., Thiry E., Truyen U., Horzinek M. C. 2009. Feline rabies. ABCD guidelines on prevention and management. J. Feline Med. Surg. 11: 585-593.
7. Hartmann K., Day M.J., Thiry E. et al. Feline injection site sarcoma: ABCD guidelines on prevention and management. Journal of Feline Medicine and Surgery. 2015; 17:606 - 613.
8. Ladlow J. Injection site-associated sarcoma in the cat: treatment recommendations and results to date. Journal of Feline Medicine and Surgery 15. 2013; 409 - 418.
9. World Organization of Animal Health (OIE). Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals, 2016 [Электронный ресурс]: <http://www.oie.int/international-standard-setting/terrestrialmanual/access-online/>.
10. WHO Expert Consultation on Rabies: first report // WHO technical report series. - 2004. - № 931. - 16 p.