



World Organisation
for Animal Health

ТЕХНИЧЕСКАЯ ТЕМА II

Грипп птиц высокой патогенности и
вакцинация: применение в Европейском
регионе

Проф. Ян Браун

22/09/2022

ТЕХНИЧЕСКАЯ ТЕМА II

Грипп птиц высокой патогенности и вакцинация: применение в Европейском регионе

Проф. Ян Браун,

Директор Международной референтной лаборатории по гриппу птиц ВОЗЖ/ФАО
(WOAH/FAO International Reference Laboratory for Avian Influenza), Агентство здоровья растений и животных
(Animal and Plant Health Agency), Вейбридж, Великобритания

Оригинал на англ. языке

Резюме: Значительное изменение профиля риска по ГПВП в Европейском регионе требует пересмотра способов предупреждения и контроля этой болезни. Массовая вакцинация для контроля и профилактики ГПВП в масштабе популяции трудно реализуема. Стратегия и планы программ вакцинации должны входить во генеральную стратегию контроля, которая включает укрепление биобезопасности. Эти планы могут учитывать создание новых вакцин, обладающих высоким уровнем надёжности, с тем чтобы получить международное признание в качестве эффективного средства реагирования. Эти планы также должны гарантировать уверенность, которая обуславливает выдачу разрешений на перемещения птицы и птицепродукции на местном и внешнем рынках. Ряд вакцин нового поколения дают обещающие результаты, позволяющие применять программу DIVA. Члены ВОЗЖ привержены тщательному отбору вакцин к использованию в своих странах с учётом местных факторов и требований. Избранные вакцины должны обеспечивать эффективность против разных семейств H5 ГПВП, при этом должны функционировать официальные системы систематического контроля их применения, нормативного контроля и лицензирования, а также должна быть предусмотрена возможность изменения вакцинационной политики в случае необходимости. Программы вакцинации должны быть адаптированы к местным факторам риска и, при необходимости, ориентированы на сектора, в которых имеется повышенная угроза заноса болезни. Любая программа вакцинации должна соответствовать международным стандартам, установленным в Наземном кодексе и Наземном руководстве ВОЗЖ. Главным компонентом программы является надзор в вакцинированных популяциях на предмет инфекции дикими вирусами и принятие мер по уничтожению и контролю инфицированных вакцинированных стад. Обязательно проведение официального исследования эффективности вакцин. Реализация этих программ требует заинтересованности и взаимодействия всех участников птицеводческой подотрасли под надзором и контролем со стороны Ветеринарного органа, включая: промышленность (органы управления, частные ветеринары, ритейл, производители); Ветеринарные службы; государственные и/или частные лаборатории и референтные лаборатории; органы, регулирующие применение вакцин. Признаётся, что использование банков вакцин показало высокую результативность для целей контроля в случае с другими трансграничными болезнями животных.

ВВЕДЕНИЕ

Принимая во внимание недавнюю мощную волну ГПВП, последствия вспышек и неконтролируемого распространения вирусов этой болезни вследствие сезонной миграции диких птиц, Страны-Члены Всемирной организации по охране здоровья животных (ВОЗЖ, ранее МЭБ) из разных регионов подняли вопрос о том, может ли вакцинация снизить последствия и способствовать профилактике и контролю ГПВП. Некоторые из стран ранее не признавали её в качестве инструмента снижения риска, однако ныне по причине непрекращающейся и усиливающейся угрозы находятся в поиске новых способов профилактики и контроля. Многие аспекты возможной вакцинации, прежде чем двинуться в этом направлении, требуют коллективного обсуждения, чтобы наилучшим образом проинформировать ответственных лиц, принимающих решения, и заранее подготовить заинтересованные стороны.

Одним из основных мандатов ВОЗЖ является разработка международных стандартов профилактики и контроля болезней животных, включая зоонозы, содействие безопасной международной торговле и обеспечение здоровья и благополучия животных. ВОЗЖ также призван крепить сотрудничество между странами в своём составе в сфере, которую покрывает его мандат.

Недавно, следуя рекомендациям Глобального координационного комитета GF-TADs (Global steering committee of the GF-TADs), Руководящий комитет GF-TADs образовал специальную группу для обновления Глобальной стратегии ФАО-ВОЗЖ по профилактике и контролю H5N1 ГПВП (дата предыдущей оценки и обновления – октябрь 2008 г.). Региональное обсуждение вопроса вакцинации к ГПВП поможет проинформировать международные организации об основных направлениях деятельности и их уровне.

ЦЕЛИ

Основными целями доклада по Технической теме II на Региональной конференции являются: (i) сформировать группу основных вопросов, требующих принятия научно обоснованных решений о политике вакцинации против инфекции вирусами птичьего гриппа высокой патогенности (далее ГПВП) в Европе; и (ii) определить механизм поддержки ВОЗЖ и Стран-Членов в этом плане. При этом механизм поддержки ни в коей мере не должен настаивать на применении каких-либо данных вакцин или рекомендовать к использованию какие-то определённые их типы.

В настоящем докладе даётся обзор актуального положения и комплексно освещаются ключевые факторы, которые следует непременно учитывать при планировании политики вакцинации в Европейском регионе.

Постановка проблемы

Вследствие катастрофического удара по птицеводству, вызвавшего падение доходов фермерских хозяйств, замедление международной торговли, а также массовую гибель диких птиц и возникновение угрозы здоровью человека – птичий грипп на протяжении нескольких последних лет привлекает внимание международного сообщества. Во многих странах основной стратегией его контроля является незамедлительная ликвидация инфицированной и подозреваемой на заражение домашней птицы (в рамках профилактики) в комплексе с разъяснительными мероприятиями, повышением информированности операторов птицеводства, мерами биобезопасности, мерами по раннему выявлению болезни, надзором. На территориях, где фиксировались очаги, большинство стран в борьбе с ГПВП обычно обращались к вынужденному убою (комплекс мер стемпинг-аут). Массовый вынужденный убой домашней птицы (инфицированной и/или здоровой) для сдерживания птичьего гриппа несёт в себе колоссальные экономические потери для фермеров и становится причиной резкого снижения доходов сельхозпроизводителей, вызывает потери продукции, что влечёт и социальные, и экологические проблемы.

Более того, птичий грипп из-за способности некоторых его штаммов с высоким и низким уровнем патогенности приобретать зоонозный потенциал стал проблемой здравоохранения населения.

В 2021-2022 гг. вспышки ГПВП в Европейском регионе оказали мощнейшее социально-экономическое воздействие на всю подотрасль птицеводства.

Страны ВОЗЖ стремятся сформировать научно обоснованную политику в ответ на повторяющиеся вспышки, причиной заноса которых зачастую становятся дикие птицы.

Глава 10.4 Кодекса здоровья наземных животных (далее *Наземный кодекс*) содержит ряд положений о снижении рисков по вирусам птичьего гриппа для здоровья животных и здоровье людей. В этой главе предусмотрены способы предотвращения и контроля вспышек гриппа птиц, в числе которых меры биобезопасности, вынужденный убой и стемпинг-аут. *Наземный кодекс* признаёт вакцинацию в качестве эффективного дополнительного инструмента контроля, в условиях, когда стемпинг-аут оказывается недостаточен, и допускает вакцинацию как составную часть программы борьбы с этой болезнью (21). Стандартные требования к вакцинам содержатся в *Руководстве по диагностическим тестам и вакцинам для наземных животных* (далее *Наземное руководство*), там же описаны методы надзора для выявления инфекции в иммунных стадах и среди вакцинированных птиц (22).

Подходы к вакцинации отличны в разных регионах и странах:

- вакцины могут использоваться рутинным порядком для защиты стад домашней птицы с выбором целевого типа производства;
- вакцины могут использоваться в качестве дополнительной меры контроля в условиях вспышки;
- вакцины могут использоваться для защиты ценных видов птицы (зоопарковые птицы и пр.) от высоковирулентных вирусов, таких как H5N1.

В зависимости от страны и ситуации в ней вакцинация может быть ограничена, и для обращения к ней требуется предварительное одобрение инстанций разных уровней. *Наземный кодекс* предусматривает возможность получения статуса благополучия по ГПВП с вакцинацией при условии надлежащего проведения надзора и доказательства отсутствия циркуляции вируса (среди прочих требований).

ПОЧЕМУ ВАКЦИНАЦИЯ РАССМАТРИВАЕТСЯ В КАЧЕСТВЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ ОПЦИИ КОНТРОЛЯ?

После появления вирусов H5 ГПВП на обширных территориях в Юго-Восточной Азии в начале 2000-х годов произошло их беспрецедентное распространение по всему миру. Они достигли Европейского региона в 2005 г., в первое время вызывая эпизоотические волны (главным образом, в зимние месяцы) и приводя к последствиям разного масштаба. Инфекции проявлялись время от времени в форме волн с первичным заносом через перелётных птиц. Сначала эти волны приходили с перерывами вследствие изменения штамма вируса, однако с 2016 г. эпизоотия стала практически ежегодной на всей территории европейского региона, вплоть до перехода в эндемическую форму в ряде стран. На дату подготовки настоящего доклада многие страны региона переживают крупнейшую эпизоотию ГПВП, которая привела к гибели и убою миллионов птиц с огромными издержками для правительства и промышленности, и серьёзными последствиями для всего общества. Также выявлен повышенный риск зоонозной инфекции, хотя следует признать, что на сегодняшний день в регионе зарегистрировано весьма незначительное число случаев заболевания людей.

В основе фундаментальных сдвигов в эпизоотологии этой болезни лежат антигенные изменения вируса, способствующие его непрерывной эволюции. Вирусы заражают орнитофауну, легко «обживая» популяции диких птиц, что способствует их выживанию с одновременным заносом в окружающую среду, а это, в свою очередь, создаёт множественные угрозы заноса инфекции домашней птице, что опять же может послужить источником инфекции для орнитофауны. Вирусы гриппа птиц перешли на годичный цикл: ныне во многих районах инфекция сохраняется в течение всего лета – это по сути новое явление, которое становится причиной непрерывной угрозы птицеводству. Такие эпизоотические закономерности, как занос инфекции с севера на юг в Африке, ещё более способствуют возрастанию угрозы. Масштабы и размеры бремени этой болезни создают значительные трудности и наносят урон всем заинтересованным сторонам, несмотря на усиление мер биобезопасности производителями птицы. Традиционные способы контроля гриппа птиц, которые позволяли добиваться успешной ликвидации инфекции в какой-либо стране с восстановлением статуса благополучия, в настоящее время уже нельзя признать достаточными, ощущается потребность в дополнительных инструментах и опциях для предупреждения заноса инфекции и снижения урона. Усугубляет положение многочисленность домашних и содержащихся в неволе птиц, которые подвергаются эпизоотическим волнам, начиная от крупного товарного производства и заканчивая небольшими популяциями в личных хозяйствах и птицами, содержащимися в зоопарках или в составе орнитологических коллекций. Более того вирус непрерывно распространяется среди новых видов диких птиц, а это

приводит к ещё большей контаминации окружающей среды и опять же несёт угрозу для популяций домашней птицы.

Вакцинация против ГПВП не является новой концепцией и применяется в нескольких странах уже более 20 лет. Большинство практикующих вакцинацию стран находится в Азии, где прививочные программы снижают нагрузку на *Ветеринарные службы* и инфраструктуру в условиях многочисленности очагов. При этом успешность таких программ варьировала от полной ликвидации инфекции в птичьих популяциях – до возникновения резистентности вируса в некоторых системах птицеводства. Сказалось влияние нескольких факторов, которые будут рассмотрены далее в докладе. Признавая важную роль, которую вакцинация может выполнять в будущем для снижения инфекционного бремени и смягчения последствий ГПВП, в 2021 г. ВОЗ внёс изменения в главы *Наземного кодекса*. Кодекс чётко предусматривает, что в тех случаях, когда программа вакцинации проводится надлежащим образом с необходимыми гарантиями и контролем, она не должна быть препятствием для безопасной торговли. Более того, благодаря технологическим инновациям и разработке новых вакцин открываются широкие возможности для повышения эффективности вакцинационных стратегий.

Вакцины против ГПВП могут снизить заболеваемость, повысить устойчивость к инфекции, ограничить выделение вируса и уменьшить его трансмиссию (4). При этом эффективность вакцин варьирует в зависимости от ряда факторов. В целом прививка далеко не всегда способна вызывать полный «стерилизующий» иммунитет, допускается, что привитые птицы могут оставаться инфицированными дикими вирусами, однако последствия от заражения будут не столь значительны, поскольку болезнь приобретёт субклиническую форму. Поэтому любую программу вакцинации должна сопровождать дополнительная программа надзора или программа мониторинга для раннего выявления заноса диких вирусов и их скрытого распространения в ранее вакцинированной популяции. Вакцинацию следует рассматривать как одну из составляющих общей программы профилактики и контроля, а не как замену общей среды с низким уровнем биобезопасности в условиях значительной угрозы. Положительных результатов можно достичь только при применении вакцинации в рамках комплексной программы контроля и профилактики. Обращение же к одной только вакцинации ожидаемых результатов не даст.

В наихудшем случае, когда вакцинация была проведена ненадлежаще, она может вызвать значительное распространение инфекции в популяциях и привести к её переходу в эндемическую форму. Вакцинация не должна становиться причиной непреднамеренных последствий, таким как отрицательное воздействие на производство, благополучие животных, излишнему росту расходов и не приводить к приостановке торговли, поэтому в *Наземном кодексе* ВОЗ должны быть установлены подробные требования к вакцинации.

Зачастую причиной «неудачных» прививочных кампаний были нарушения в процедуре вакцинации, то есть неумение правильно прописывать вакцину домашней птице, попавшей в группу риска, в результате чего популяционный иммунитет не возникал; при этом меньшее число «неудач» было вызвано антигенным дрейфом полевых вирусов от вакцинных вирусов.

Пока вакцинация диких птиц против H5N1 ГПВП не реализуема. В настоящее время оптимальным способом защиты диких птиц является контроль и снижение инфекционной нагрузки в популяциях домашней птицы. В глобальном масштабе вакцинация станет важным инструментом для достижения этой цели, что позволит снизить контаминацию окружающей среды, а возможно, и ликвидировать вирус среди домашней птицы, особенно в странах, в которых практикуется содержание птицы на открытых дворах, где они неминуемо оказываются в контакте с орнитофауной.

ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ПТИЧЬЕГО ГРИППА

Суэйн и Симс (19) предложили восемь критериев пригодности вакцины: невысокая стоимость; возможность применения у птиц разных видов; способность развить иммунитет после получения одной дозы; проведение низкочрезмерно затратными способами массовым порядком; возможно легко идентифицировать инфицированных птиц в вакцинированной популяции; выработка защитного гуморального ответа в присутствии материнских антител; возможность применения у суточных птенцов в инкубатории или *in ovo*; антигенно родственна полевым вирусам. К сожалению, сегодня ни одна из существующих вакцин или вакцинных технологий не отвечает всем восьми критериям, поэтому пользователь вынужден выбирать одну из лицензированных вакцин, которая наилучшим образом соответствует его потребностям.

С 2002 г. более 420 млрд доз вакцины против птичьего гриппа H5 были использованы в птицеводстве в форме масляных эмульгированных, инактивированных цельных AIV вакцин (>90%) и живых векторных вакцин (<10%). Более 99% вакцины было использовано четырьмя странами, в которых ГПВП H5N1 является энзоотическим заболеванием: КНР, включая Гонконг (>90%), Египет, Индонезия и Вьетнам, и которые рутинным порядком проводили вакцинационные кампании на всей национальной территории (19). Недавно ещё две страны обратились к вакцинации против H5, а именно: Бангладеш и Иран. Некоторые страны использовали вакцину у домашней птицы целевым порядком на основании выявленного риска, однако на такие страны пришлось менее 1% использованной вакцины.

Несколько стран в составе Европейского региона в настоящее время ведут разработку вакцин и оценку эффективности существующих вакцин, которые соответствуют нормативным требованиям и пригодны к применению срочным порядком в рамках одобренных программ; также изучается эффективность вакцин у различных видов восприимчивых птиц (утки, гуси и др.). Исследования охватывают целый ряд типов вакцин, включая векторные вакцины (с / без мозаичного антигена) и субъединицы рекомбинантных белков, в перспективе использования технологии мРНК.

Инактивированные вакцины

Вакцины против птичьего гриппа у домашней птицы основаны на гене гемагглютинина (HA), а защита специфична для каждого серотипа. Универсальных вакцин пока не имеется, ведётся их интенсивная разработка, в первую очередь, для применения среди людей. Большинство используемых сегодня вакцин было основано на инактивации всего вируса, обычно вакцина вводилась с помощью масляной адъювантной системы подкожно или внутримышечно. Инактивированные вирусные вакцины часто имеют низкую иммуногенность, и для формирования более длительного иммунитета требуются бустерные дозы и состав с адъювантами. Иммунные реакции, вызываемые инактивированными вакцинами, обычно выражаются в гуморальном иммунитете с медленным периодом начала и, как правило, не подходят для стратегии DIVA (дифференциация инфицированных от вакцинированных животных), основанной на дифференциальных иммунных реакциях (20). Более того, у молодых птиц защита скомпрометирована уже имеющимися материнскими антителами. Примечательно, что введение инактивированной вакцины путём внутримышечной инъекции – трудоёмкая процедура, практическая реализация которой не удобна в промышленном птицеводстве с высокой плотностью стад, нередко прививка оказывается неэффективной. Тем не менее, такие вакцины относительно дешевы в производстве, могут применяться у птиц разных видов, способны адаптироваться к полевому вирусу, наряду с чем накоплен значительный опыт их лицензирования. Опции DIVA, будучи основаны на иммунных реакциях, для применения в полевых условиях не пригодны, поскольку эти вакцины изготовлены из цельного вируса.

Векторные вакцины

Векторные вакцины используются всё чаще, обладая некоторыми преимуществами по сравнению с классическими инактивированными вакцинами. В них используются живые вирусные векторы (обычно вирус герпеса индеек или поксвирус птицы), содержащие вставку гена HA (т.е. H5), они относительно недороги в производстве, просты в стандартизации и позволяют быструю адаптацию к меняющемуся полевому вирусу путём изменения вставки, как то было отмечено в случае с H5 ГПВП (14). Эти вакцины фенотипически стабильны, не допускают возврата вирулентности, горизонтальная трансмиссия редка (9). Кроме того, они могут применяться *in-ovo* в инкубатории, вводиться суточным птенцам путём подкожной инъекции (1) и предоставляют возможность DIVA по серологии, поскольку в них входит только один компонент вируса. С помощью новых методов удалось оптимизировать широко реактивный антиген для вставки H5 HA против генетически разных вирусов H5 ГПВП с многообещающими результатами (3). В итоге был получен мозаичный антиген, который уже нашёл применение в лицензированных продуктах. Недостаток таких вакцин кроется в том, что требуется предварительно определить вид хозяина, так как в векторах заложена специфичность хозяина и у других видов они не реплицируются. Если вектор естественным образом присутствует в какой-либо популяции, подлежащей вакцинации, её естественный иммунитет к векторному вирусу может привести к его поглощению вследствие интерференции с материнскими антителами. Прививка одной векторной вакциной в производственных системах или регионах, в которых содержатся популяции разных типов, может оказаться проблематичной, поскольку обязателен учёт специфичности хозяина, выходом в данном случае может стать таргетирование. Наряду с этим, из-за менее широкого использования пока не накоплено достаточного опыта вакцинации в полевых условиях, и в странах, где эти вакцины использовались, это лишь в отдельных случаях сопровождалось официальной программой DIVA.

Субъединичные вакцины и вакцины на основе нуклеиновых кислот

Для создания защитного иммунитета нет необходимости использовать полный патоген, достаточно отдельных белков вируса. Несмотря на ограниченность накопленных знаний, применяют рекомбинантные вакцины гриппа птиц на основе бакуловируса, экспрессирующего рекомбинантный белок, или дефектных реплицирующих частиц РНК альфа-вируса, экспрессирующих белок HA (16), или ДНК-вакцин со вставкой гена HA. Хотя рекомбинантные субъединичные белковые вакцины совместимы с DIVA (20), они имеют серьезные недостатки, в числе которых относительно низкий выход и сложный процесс очистки, значительно увеличивающий затратность производства. Как и рекомбинантный белок, субъединичная вакцина обладает низкой иммуногенностью, требуя высокой дозировки, нескольких бустеров и адъювантов для усиления защитного ответа (18). Вирусоподобные частицы (VLP) представляют собой структурные белки с морфологическими особенностями, которые сходны с вирусными структурами. Из-за сходства в структуре VLP успешно используются в качестве новых вакцин против нескольких вирусных патогенов. В эксперименте показано, что VLP обеспечивают высокий уровень защиты от птичьего гриппа у цыплят (17). Тем не менее, высокая стоимость экспрессии и очистки, обязательность холодной цепи и поддержание стабильности в полевых условиях пока ограничивают их коммерческое применение. Производство VLP в системах экспрессии на растительной основе имеет определённые преимущества в том, что касается повышения безопасности и масштабируемости при низких затратах.

Вызывают интерес мРНК-вакцины (применяются в случае с COVID-19), которые привлекательны за счёт недорогого и быстрого производства, присущей им адаптивностью к меняющемуся вирусу и возможностью обращения к стратегии DIVA. Такие вакцины вводят короткоживущий синтетически созданный фрагмент последовательности РНК вируса гриппа птиц в вакцинируемую птицу. Эти фрагменты мРНК поглощаются дендритными клетками в процессе фагоцитоза. Дендритные клетки используют свой внутренний механизм для считывания мРНК и производства вирусных антигенов, которые кодирует мРНК. Препятствием более широкому применению этих инновационных способов доставки вакцин является то, что пока отсутствуют данные об их реагировании в сложной среде, когда соседствуют несколько типов домашней птицы, поэтому доставка и выработка защитного иммунитета у птицы в некоторых системах производства могут оказаться проблематичными.

Живые аттенуированные вакцины

ВОЗЖ/FAO/ЕС не рекомендуют применять живые аттенуированные вакцины против гриппа птиц, созданные на основе диких штаммов, среди домашней птицы из-за риска перехода ослабленного штамма – в ГПВП вследствие рекомбинации или мутации.

ОБРАЗЦОВЫЕ ПРАКТИКИ ВАКЦИНАЦИИ ОТ ГПВП

Любая долгосрочная стратегия профилактической вакцинации должна получать официальную оценку результатов в вакцинированных популяциях и данных мониторинга, равно как и оценку возможных изменений вируса, которые могут обусловить замену вакцины. В этом вопросе самый ценный опыт на сегодняшний день наработала КНР, обладающая системой, благодаря которой вот уже 20 лет систематически в стране проводится оценка иммунитета птичьих стад и популяций в контексте циркулирующих в это время вирусов (7). Занос новых штаммов и повторное появление предыдущих штаммов тщательно контролируется с помощью систем пассивного надзора в вакцинированных и невакцинированных популяциях. Эта система позволила осуществить 14 обновлений вакцины, используемой в обязательном порядке в товарном птицеводстве КНР (8). Кроме того, из-за разнообразия вирусов, циркулирующих одновременно, для достижения максимального защитного эффекта в последние по времени вакцины систематически включается более одного штамма вируса.

В КНР, равно как и практически во всех других странах, обращающихся к вакцинации, принципы DIVA не применяются, даже в случае, когда сама вакцина разработана таким образом, чтобы позволить это. Эти требования должны быть тесно увязаны со стратегией вакцинации и способностью свободно перемещать птиц и птицепродукцию, особенно через международные границы. На сегодняшний день большинство применяемых вакцин относилось к инактивированному типу, однако из-за недостатков в использовании стратегий DIVA и невозможности быстро и без больших затрат обновлять такие вакцины наблюдается перенос интереса на живые векторные вакцины (или мРНК), и действительно, Европа активизировала научную деятельность по оценке таких вакцин на предмет целесообразности их использования в регионе.

СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ВАКЦИНАЦИИ

В *Наземном кодексе* (21) подробно изложен стратегический подход к безопасному и эффективному использованию вакцинации в рамках программы снижения угрозы и контроля ГПВП. Вакцинация должна использоваться как часть комплексной стратегии в сочетании с другими инструментами для предупреждения и контроля очагов и снижения последствий от болезни, которые рекомендуются в *Наземном кодексе* и *Наземном руководстве* (далее *Кодексы*).

В *Наземном кодексе* указано: «Использование вакцинации против птичьего гриппа может быть рекомендовано при определённых условиях. Используемая вакцина должна соответствовать стандартам *Наземного руководства*. Вакцинация не сказывается на статусе благополучия страны или зоны по гриппу птиц высокой патогенности, при условии что результаты надзора свидетельствуют об отсутствии инфекции. Вакцинация может применяться как эффективный дополнительный инструмент контроля, когда обращения исключительно к политике стемпинг-аута оказываются недостаточно. Решение о проведении вакцинации должен принимать *Ветеринарный орган* на основе сложившегося с птичьим гриппом положения, а также готовности *Ветеринарной службы* осуществить стратегию вакцинации, включая поствакцинальный надзор и мониторинг. В *Наземном кодексе* также установлены требования к надзору в иммунных популяциях и описаны примеры, которые признаются свидетельством результативности программы вакцинации.

Потенциальное применение в Европейском регионе

В программе вакцинации следует учитывать выгоды, расходы, риски и проблемы. В контексте Европейского региона могут быть разработаны рамки, которые обеспечат безопасную вакцинацию, исключая риски трансмиссии инфекции, и которые содержат соответствующие подходы к надзору для предоставления гарантий заинтересованным сторонам, включая торговых партнёров и соседние страны.

В Европейском регионе имеются все возможности для разработки гармонизованных подходов, обмена опытом и применения последних научных достижений. Эти принципы могут быть применены к таким вопросам, как: определение характеристик эффективности высококачественных вакцин; инструменты и системы для DIVA; разработка надёжных подходов к оценке затрат и выгод; официальные рамки для оценки обновления вакцин в связи с изменением вирусов; создание банка вакцин; варианты оперативных поставок вакцины, адаптированной к циркулирующим штаммам. В число более широких тем могут войти разработка гарантий безопасной торговли в соответствии с принципами, изложенными в *Наземном кодексе* и *Наземном руководстве*. В идеале такая система призвана обеспечить быстрое выявление, идентификацию и характеризацию вирусов в иммунных популяциях с передачей полученных сведений как в ветеринарию, так и в здравоохранение населения. Некоторые стран в составе Европейского региона уже установили подобные рамки, часть стран продолжает подготовку правовых основ вакцинации. Такие подходы могут включать как профилактическую, так и экстренную вакцинацию на основе оценки риска на местах. Они могут быть подкреплены нормативно-правовой базой, которая подтвердит правомерность обращения к вакцинам для целей профилактики и контроля, и может включать в себя лицензирование с использованием новых научных методов для оценки пригодности вакцин в условиях изменения угрожающих вирусов.

Целевая или общая вакцинация (рамки применения) и подходы

От эпизоотий гриппа птиц, имевших место в Европейском регионе в последнее десятилетие, пострадало много секторов сельхозпроизводства и популяций. Некоторые птицеводческие практики повышают угрозу передачи инфекции, особенно когда они тесно связаны между собой и характеризуются низким уровнем биобезопасности. Угроза заноса инфекции в производственные системы возрастает в ареалах северных широт, где в осенне-зимний период концентрируются массовые популяции перелётных водоплавающих птиц, которые заносят вирус в страну или популяцию домашней птицы. Вторичные вспышки особенно часты в районах с плотным птицеводством (*densely populated poultry areas, DPPA*), особенно когда выращиваются виды с высокой восприимчивостью к инфекции (утки, индейки). Таким образом, профиль риска и характеристики популяций домашней птицы в стране должны учитываться при определении условия вакцинации и её масштаба, если принимается решение о проведении целевой вакцинации. В положениях о вакцинации *Наземного кодекса* говорится: «Целевая популяция может включать всю восприимчивую популяцию или субпопуляцию в зависимости от вероятности экспозиции, последствий, роли различных субпопуляций в эпизоотологии инфекции и имеющихся ресурсов» (21).

В перспективе целесообразно разработать общие рамки, предусматривающие возможность адаптации к потребностям отдельных стран. Борьба с такой инфекцией, как ГПВП, может быть затруднена в условиях срочной вакцинации, кроме ситуаций, когда она используется для упреждения стремительно распространяющегося очага путём прививки птиц в буферных зонах (чаще всего в DPPA) или для сохранения редких видов или коллекций. Эта стратегия не использовалась, опыта её применения для эффективного контроля ГПВП не накоплено, в то время как профилактическая вакцинация остаётся предпочтительным методом; при том, следует не забывать, что болезнь может оставаться эндемичной в странах, обращавшихся к вакцинации. В разработке общих рамок целесообразно применить моделирование и расчёт средств, потребных для реализации контрольных мер посредством вакцинации, сравнив их со средствами, которые потребовались бы для контроля с помощью классических мер, при этом требуется непременно тщательно учесть комплекс компонентов, составляющих цепь производственно-сбытовых секторов птицеводства.

Оптимальных результатов удаётся достичь тогда, когда программы вакцинации сопровождаются другими инструментами контроля очагов болезни и снижения рисков. В их числе: поддержание высокого уровня биобезопасности; оперативная ликвидация надлежащим порядком вакцинированных инфицированных стад; установление карантинных зон; оперативное отслеживание для установления источника инфекции и возможных направлений распространения; строгий контроль перемещений птиц посредством выдачи разрешений; тестирование птицы перед отправкой; систематическая оценка эффективности вакцинационных программ.

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ НАДЗОР И МОНИТОРИНГ

Наземный кодекс содержит рекомендации об организации надзора в вакцинированных стадах, процедуре достижения благополучия по ГПВП и сбора доказательств эффективности программы вакцинации. Если антигенно вакцина подходит к данному полевому штамму, она позволяет предотвратить заболевание, существенно уменьшает выделение вируса (уровень и срок) и сдерживает передачу наивным птицам. Если же вакцина плохо подобрана к полевому штамму (хотя она уменьшает симптомы заболевания и может снизить показатели падежа), трансмиссию инфекции в стаде она не остановит, что указывает на внимание, которое следует уделять т соответствию вакцины, и ведению активного мониторинга в иммунных стадах на основе DIVA (15).

Вследствие невыявления персистенции дикого вируса в иммунной популяции, привитой плохо подобранными вакцинами, может произойти побег вариантов вакцины, которые в случае повышенной репликативности могут распространиться в иммунных популяциях, чем вызвать изменение и диверсификацию вируса. Поэтому следует стремиться к тому, чтобы любая зарегистрированная вакцина строго соответствовала предписанным стандартам иммунной индукции и перекрёстных иммунных реакций на целевые вирусы. Кроме того, выявленные в иммунных популяциях вирусы должны проходить тщательную и быструю оценку для того, чтобы определить: а) возможность вариантов вируса, способных на побег (не из-за недостаточного вакцинного иммунитета); б) с учётом зоонозного риска – наличие угрозы изменения профиля риска в генетически мутировавших вариантах.

В вакцинированных стадах следует проводить усиленный пассивный надзор, включающий клинические осмотры, проверку журналов для определения клинической истории, мониторинг суточного падежа. Данные недавних исследований подтверждают возможность раннего выявления инфекции H5 ГПВП с помощью системы рутинного исследования «нормальных» показателей смертности (13).

Подходы к дифференциации инфицированных и вакцинированных животных (DIVA) - ГПВП

Стратегия с использованием DIVA предлагалась в качестве возможного решения для ликвидации ГПВП и гриппа птиц низкой патогенности H5/H7 без необходимости массового убоя птицы и связанного с ним экономического ущерба, особенно в развивающихся странах (11). Эта стратегия, включая в себя вакцинацию (снижение распространения вируса в окружающей среде), даёт возможность выявлять заражённые стада и принимать дополнительные меры контроля, включая уничтожение заражённых популяций.

Стратегия DIVA использует одну из двух схем в иммунной популяции: 1) выявление вируса гриппа А («вирус DIVA») или 2) выявление антител к инфекции полевого вируса гриппа А («серологическая DIVA»). На уровне птичьего стада самый простой подход заключается в регулярном мониторинге контрольных особей, оставшихся непривитыми в каждом из вакцинированных стад, но этот подход оказался в некоторой степени проблематичным в отношении идентификации контрольных особей, потерянных в больших стадах, по причине чего был практически отложен. Альтернативном этому подходу предполагает тестирование на экспозицию полевому вирусу, которое может либо

проводиться на вакцинированных птицах, либо путём выявления полевого вируса или антител к нему. Для выявления полевого вируса в вакцинированных стадах исследуют орофарингеальные или клоакальные мазки (индивидуально или в виде пулов), отобранные а) в суточной выборке павшей птицы или больных особей; б) в статистически случайной выборке стада до предписанных пределов (т.е. 95% уверенность в обнаружении 5% превалентности), для чего используются молекулярные методы, такие как ОТ-ПЦР в реальном времени или ИФА захвата антигена (22). Такое тестирование проводится с предопределённой регулярностью.

Применяя схемы серологической DIVA, используют системы вакцинации, которые позволяют выявлять экспозицию полевым вирусом в вакцинированных популяциях. Использовались несколько систем. Во-первых, использование вакцины, содержащей вирус того же подтипа гемагглютинаина, но с нейраминидазой (N), отличающейся от полевого вируса. Антитела к N полевого вируса действуют как естественные маркеры инфекции (5). Применение этой системы в случае с H5 ГПВП становится проблематичным, из-за того, что в последние годы полевые вирусы содержат различные типы N. Улучшенным вторым вариантом серологической DIVA является использование вакцин, которые содержат только HA, например, репликонных (на основе векторов) или нерепликонных рекомбинантных вакцин, что позволяет проводить валидные лабораторные анализы (ИФА) на присутствие антител к сохранным основным белкам вирусов гриппа птиц, а это, в свою очередь, указывает на инфекцию у привитых птиц. В случае с инактивированными вакцинами – тест может выявлять антитела к вирусным компонентам, которые возникают только при активной инфекции (2), однако этим системам предстоит пройти валидацию в полевых условиях.

Вирусные системы DIVA (на дату подготовки доклада легко доступны для применения с доказанной гарантией качества) имеют ограничение, выражающееся в том, что они предоставляют информацию о статусе только на день отбора проб, в то время как серологическая DIVA позволяет узнать об исторической экспозиции и в случае положительных результатов потребует дальнейшего исследования, чтобы исключить наличие активной инфекции с помощью тестов на вирусный антиген или генетический материал. Схемы, действующие в ЕС, предлагают тестирование (с некоторыми оговорками) не реже одного раза в 30 дней для профилактической вакцинации, и в 14 дней – для срочной вакцинации независимо от используемой системы (10).

УСТАНОВЛЕНИЕ ТРЕБОВАНИЙ И РАМОК ГАРМОНИЗОВАННОГО ПОДХОДА К ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГПВП В ЕВРОПЕЙСКОМ РЕГИОНЕ

Для ответственных лиц, принимающих решения, требуется выделить основные элементы, которые должны учитываться в процессе планирования программы вакцинации в соответствии с чётко определёнными целями, поскольку вакцинация должна стать частью широкой программы контроля. В число основных входят следующие элементы:

- Сфера программы вакцинации (целевая/нецелевая; профилактическая или срочная (с соответствующей стратегией выхода); виды, подлежащие вакцинации; в отдельном месте или массовая) и её интеграция в стратегию контроля птичьего гриппа и снижения рисков по этой инфекции;
- сроки программы должны быть, по возможности, заблаговременно определены, даже если они открыты или зависят от периодической оценки риска в «регионе»;
- тип вакцины;
- требования к надзору, включая подход DIVA;
- гарантии возможности перемещения птицы и продукции;
- влияние на торговлю (когда применимо);
- система непрерывного отслеживания хода реализации и эффективности программ, включая анализ соотношения затраты-выгоды;
- система непрерывной оценки эффективности вакцин и их обновления;

- финансирование и нормативно-правовая база программы (от разрешения выхода вакцин на рынок – до обучения вакцинаторов);
- управление возможными последствиями для здоровья населения и восприятия общественностью;
- вакцинация должна быть частью плана реагирования в случае чрезвычайных ситуаций, даже если такой план не утверждён.

ГЛОБАЛЬНОЕ ОТСЛЕЖИВАНИЕ ВИРУСОВ И СОПОСТАВЛЕНИЕ ВАКЦИННЫХ ШТАММОВ

Вирусы H5 ГПВП циркулируют на планете уже более 25 лет, в результате чего диверсифицировались в скрытых нишах и популяциях во многих регионах мира. Это привело к интенсивной генетической эволюции, вызвавшей появление нескольких подсемейств вируса. Перекрестный защитный иммунитет между подсемействами вирусов H5 определён недостаточно ясно, добиться его с помощью некоторых вакцин довольно трудно, поэтому необходимо внимательно рассматривать вирусы, которые могут быть занесены, и тщательно подходить к выбору вакцин, которые способны обеспечить максимально широкий защитный ответ. Не выяснено, связана ли эмерджентность антигенных вариантов с применением вакцин или вызвана неправильным их применением, но возникновение резистентности вызвало необходимость изменения вакцинных штаммов, чтобы привести их в антигенное соответствие с циркулирующими полевыми штаммами (6). Все вспышки, регистрируемые с 2016 г. в Европейском регионе, были вызваны одной генетической группой или подсемейством, при этом по всему миру циркулируют вирусы других групп, которые с большой долей вероятности способны инфицировать птиц как в Европейском регионе, так и в других регионах мира. Поэтому крайне важно, чтобы международные лабораторные сети не прекращали выявлять новые угрозы, отслеживать изменения в вирусах и официально разрабатывать системы обновления вакцинных штаммов с высокой эффективностью. Следует вести оценку вирусов, полученных в ходе вспышек, на предмет генетических и антигенных вариантов в рамках программы оценки эффективности вакцин, используемых на местах. Подобные системы уже действуют в случае с болезнями людей, и в том, что относится к животным, также имеются глобальные сети по гриппу, как например OFFLU (Сеть ВОЗЖ и ФАО по гриппу животных), которая позволяет отслеживать изменения в вирусе и актуализировать применяемые вакцины с целью недопущения снижения защитного эффекта на уровне популяции. Применение вакцин, не гарантирующих защиту, должны быть прекращено, их должны заменить вакцины, содержащие либо обновленные инактивированные штаммы, либо вставки HA в других вакцинных платформах. Кроме того, имеется много недавно валидированных наборов *in vitro* для прогнозирования соответствия штаммов (12), что сокращает потребность в дорогостоящих и ограниченных по времени исследованиях для оценки эффективности *in vivo* для каждого обновления, при этом необходимо учитывать специфические факторы в зависимости от вида животных.

В некоторых случаях требуется более одного штамма или мозаичного антигена, чтобы покрыть все вирусы, угрожающие какой-либо стране. Для использования в контрольных программах допускается использование исключительно высококачественных и мощных вакцин, которые получили предварительное одобрение (22). Надлежащее применение высококачественных и мощных вакцин имеет решающее значение для создания защитного иммунитета в популяциях домашней птицы.

УЧАСТИЕ ЗАИНТЕРЕСОВАННЫХ СТОРОН В ВАКЦИНАЦИИ

Ожидаемые инициативы по вакцинации против ГПВП в границах Европейского региона, которые кардинально скажутся на снижении рисков и контроле этой инфекции, потребуют активного участия всех заинтересованных сторон. Хотя программы будут находиться в ведении *Ветеринарного органа*, добиться их успешной реализации можно исключительно при условии установления тесного партнёрства с другими участниками, в первую очередь – производителями (органы управления, частные ветеринары и компании / производители), а также налаживания коммуникации с маркетологами и розничной торговлей продуктами птицеводства и общественностью во избежание отказа потребителей от покупки продукции. Это потребует и от регуляторов вакцинных продуктов, и от производителей – адаптации к новым условиям (с рыночными возможностями!) получения разрешений на выпуск рынок вакцинных продуктов с учётом потребности в их обновлении для удовлетворения спроса на новые или скорректированные вакцины. Ветеринарная инфраструктура (государственная и частная) должна будет обеспечивать руководство и реализацию программ надзора. Ветеринарные лаборатории, как официальные, так и частные, должны будут оказывать вспомогательные услуги и поддержку, включая готовность к проведению тестирования. Референтным лабораториям ВОЗЖ следует взять на себя обязанности по контролю

гармонизированного тестирования и проверке качества для предоставления научно-обоснованных докладов ответственным лицам, принимающим решения,

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

- Высокая угроза в Европейском регионе по причине ежегодных волн ГПВП, приводящих к масштабным эпизоотиям.
- Причиной заноса и дальнейшего распространения являются перелётные птицы. Вирусы непрерывно изменяются в орнитофауне, что затрудняет создание защитных вакцин.
- Ведётся разработка большого числа новых вакцин на базе различных подходов, некоторые из них проходят тестирование на эффективность для применения срочным порядком в недавно спланированных программах вакцинации.
- Системы отбора и доставки вакцинных штаммов нуждаются в тщательном отборе для достижения искомого эффекта при использовании против разных семейств вирусов Н5 ГПВП, несущих угрозу Европейскому региону.
- DIVA – ключевой компонент любой программы вакцинации.
- Надзор в инфицированных иммунных стадах – важный компонент программы, протокол его проведения может варьировать в зависимости от вакцины и выбранных методов.
- Мониторинг вирусов из вакцинированных стад и их характеристик на предмет возможного снижения эффективности вакцины и эволюции вируса (с учётом угрозы для здоровья населения) обязателен.
- Проверка эффективности вакцинации, расчёт соотношения затраты-выгоды, контроль процедуры лицензирования вакцин – должны проводиться на постоянной основе.
- Поддержка всех заинтересованных сторон под контролем *Ветеринарного органа* обязательна. Программа вакцинации должна отвечать международным стандартам, установленным в *Наземном кодексе* и *Наземном руководстве*.

ССЫЛКИ

1. Abd El-Hamid H., Ellakany H., Elbestawy A., Setta A. (2018) The Combined Use of rHVT-H5 and rHVT-F Vector Vaccines in the Hatchery Enhances Immunity against Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 and Velogenic Newcastle Disease Viral Infections in Commercial Chickens. *Poult. Sci. J.*; **6:165**–171.
2. Avellaneda G., Mundt E., Lee C.W., Jadhao S. & Suarez D.L. (2010). Differentiation of infected and Vaccinated animals (DIVA) using the NS1 protein of avian influenza virus. *Avian Dis.*,54 (Suppl. 1), 278–286. doi: 10.1637/8644- 020409-Reg.1.
3. Bertran, K., Kassa, A., Criado, M. F., Nuñez, I. A., Lee, D. H., Killmaster, L., Sá e Silva, M., Ross, T. M., Mebatsion, T., Pritchard, N. and Swayne, D. E. (2021). Efficacy of recombinant Marek's disease virus vectored vaccines with computationally optimized broadly reactive antigen (COBRA) hemagglutinin insert against genetically diverse H5 high pathogenicity avian influenza viruses. *Vaccine* 39 (14), 1933-1942 DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.02.075
4. Bouma A, Claassen I, Natih K, Klinkenberg D, Donnelly CA, Koch G, et al. (2009) Estimation of Transmission Parameters of H5N1 Avian Influenza Virus in Chicken. *PLoS Pathog* 5(1): e1000281.
5. Capua I., Terrigino C., Cattoli G., Mutinelli F. & Rodriguez J.F. (2003). Development of a DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) strategy using a vaccine containing a heterologous neuraminidase for the control of avian influenza. *Avian Pathol.*, 32, 47–55. doi:10.1080/0307945021000070714
6. Cattoli G., Fusaro A., Monne I., Coven F., Joannis T., El-hamid H.S., Hussein A.A., Cornelius C., Amarin N.M., Mancin M., Holmes E.C. & Capua I. (2011). Evidence for differing evolutionary dynamics of A/H5N1 viruses among countries applying or not applying avian influenza vaccination in poultry. *Vaccine*, 29, 9368–9375. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.09.127
7. Chen H. & Bu Z. (2009). Development and application of avian influenza vaccines in China. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 333, 153–162. doi: 10.1007/978-3-540-92165-3_7
8. Cui P, Shi J, Wang C, Zhang Y, Xing X, Kong H, Yan C, Zeng X, Liu L, Tian G, Li C, Deng G, Chen H. (2022) Global dissemination of H5N1 influenza viruses bearing the clade 2.3.4.4b HA gene and biologic analysis of the ones detected in China. *Emerg Microbes Infect.* Dec;11(1):1693-1704. doi: 10.1080/22221751.2022.2088407. PMID: 35699072; PMCID: PMC9246030.
9. Esaki M., Noland L., Eddins T., Godoy A., Saeki S., Saitoh S., Yasuda A., Dorsey K.M. Safety and efficacy of a turkey herpesvirus vector laryngotracheitis vaccine for chickens. *Avian Dis.* 2013; **57:192**–198. doi: 10.1637/10383-092412-Reg.1.
10. [EU \(2022\)](#)
11. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2004). FAO, OIE & WHO Technical consultation on the Control of Avian Influenza. Animal health special report. FAO, Rome, Italy
12. Fouchier R.A.M. & Smith D.J. (2010). Use of antigenic cartography in vaccine seed strain selection. *Avian Dis.*, 54, 220–223.
13. Gobbo, F.; Zanardello, C. Bottinelli, M.; Budai, J.; Bruno, F.; De Nardi, R.; Patregnani, T.; Catania, S.; Terregino, C. (2022) Silent Infection of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus (H5N1) Clade 2.3.4.4b in a Commercial Chicken Broiler Flock in Italy. *Viruses*, 14, 1600. <https://doi.org/10.3390/v14081600>
14. Hein R., Koopman R., Garcia M., Armour N., Dunn J.R., Barbosa T., Martinez A. (2021) Review of Poultry Recombinant Vector Vaccines. *Avian Dis.*; **65:438**–452. doi: 10.1637/0005-2086-65.3.438.
15. Lewis NS, Banyard AC, Essen S, Whittard E, Coggon A, Hansen R, Reid S, Brown IH. (2021) Antigenic evolution of contemporary clade 2.3.4.4 HPAI H5 influenza A viruses and impact on vaccine use for mitigation and control. *Vaccine* 39(29):3794-3798. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.05.060

16. Mogler M.A., Kamrud K.I. (2015) RNA-based viral vectors. *Expert Rev. Vaccines*; 14:283–312. doi: 10.1586/14760584.2015.979798.
17. Ninyio, N. N., Ho, K. L., Omar, A. R., Tan, W. S., Iqbal, M. and Mariatulqabtiah, A. R. (2020). Virus-like particle vaccines: A prospective panacea against an avian influenza panzootic. *Vaccines* 8 (4), 1-24 DOI: 10.3390/vaccines8040694
18. Ravikumar R, Chan J, Prabakaran M. Vaccines against Major Poultry Viral Diseases: Strategies to Improve the Breadth and Protective Efficacy. *Viruses*. 2022 May 31;14(6):1195. doi: 10.3390/v14061195. PMID: 35746665; PMCID: PMC9230070.
19. Swayne D.E. & Sims L. (2020). Avian influenza. In: *Veterinary Vaccines: Principles and Applications*, Metwally S, El Idrissi M., Viljoen G., eds. Wiley, Chichester, United Kingdom, 229–251.
20. Tumpey T.M., Alvarez R., Swayne D.E., Suarez D.L. Diagnostic approach for differentiating infected from vaccinated poultry on the basis of antibodies to NS1, the non-structural protein of influenza A virus. *J. Clin. Microbiol.* 2005; **43:676–683**. doi: 10.1128/JCM.43.2.676-683.2005.
21. World Organisation for Animal Health (WOAH). *Terrestrial Animal Health Code (2022)* [Terrestrial Code Online Access - WOAH - World Organisation for Animal Health](#)
22. World Organisation for Animal Health (WOAH) *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (2021)* [Avian influenza \(woah.org\)](#)