

# Новая тетравалентная вакцина от лептоспироза обеспечивает иммунитет к инфекции в течение 12 месяцев

H.L.B.M. Klaasen<sup>1</sup>, M. van der Veen<sup>2</sup>, D. Sutton<sup>2</sup>, M.J.C.H. Molkenboer<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Отдел микробиологических НИОКР (MSD Animal Health, Wim de Korverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Netherlands).

<sup>2</sup> Отдел международного маркетинга (MSD Animal Health, Walton Manor, Walton, Milton Keynes MK7 7AJ., UK).

<sup>3</sup> Отдел международного нормативно-правового регулирования иммунологических препаратов (MSD Animal Health, Wim de Korverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Netherlands).

В статье описана способность новой европейской тетравалентной вакцины, содержащей антигены серогрупп *Leptospira interrogans* (sensu lato), в том числе *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Grippotyphosa* и *Australis* контролировать инфекцию и выделение возбудителя с мочой в течение 12 месяцев после иммунизации.

**Ключевые слова:** лептоспироз, вакцина, собаки, иммунитет, почечный

**Сокращения:** ПЦР — полимеразно-цепная реакция

## Введение

Несмотря на то, что вакцины против лептоспироза собак, строго говоря, относят к «неосновным», риску заболевания подвержены многие собаки; поэтому в ряде стран проводят крупномасштабную вакцинацию против данного заболевания. Долгое время считалось, что лептоспироз собак вызывается сероварами из серогрупп *Canicola* и *Icterohaemorrhagiae*. Однако в последние годы все большую известность получают заболевания, вызванные сероварами из других серогрупп: в США это *Grippotyphosa* и *Pomona*, а в Европе — в основном *Grippotyphosa* и *Australis* [1].

Большинство имеющихся вакцин — бивалентных, тривалентных или тетравалентных — эффективно облегчают симптомы заболевания и снижают смертность, однако лишь для немногих заявлено облегчение протекания инфекции или снижение выделения возбудителя с мочой после заражения; это свойство имеет важное значение для снижения распространения данного зооноза [3]. Кроме того, высказывалось беспокойство по поводу того, сохраняется ли обусловленный вакцинацией иммунитет на протяжении всех 12 месяцев, или ревакцинировать следует чаще.

Недавно разработана новая европейская тетравалентная вакцина (Нобивак® L4 — MSD Animal Health), содержащая антигены серогрупп *Leptospira interrogans* (sensu lato), в том числе *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Grippotyphosa* и *Australis*. Показано, что эта вакцина снижает тяжесть инфекции и выделения возбудителей с мочой после заражения специфичными сероварами этих четырех серогрупп вскоре после вакцинации [4]. В дальнейших исследованиях продемонстрирована способность новой вакцины предотвращать инфекцию и выделение возбудителя с мочой в течение 12 месяцев после иммунизации.

## Дизайн эксперимента

Чтобы показать эффективность всех четырех компонентов вакцины, выполнили четыре отдельных экспе-

римента с заражением. В каждом из них использовали по две группы собак (группа, вакцинированная против лептоспироза, и контрольная группа). Через 12 месяцев после второй вакцинации всех собак в вакцинированной и контрольной группе заразили внутрибрюшинно и конъюнктивально патогенным штаммом, относящимся к одной из четырех серогрупп. После заражения регистрировали следующие параметры: клинические симптомы заболевания, изменения температуры тела, общее количество лейкоцитов, содержание тромбоцитов, наличие тестовых микроорганизмов в крови, моче и ткани почек, а также признаки интерстициального нефрита при аутопсии через 4 недели после заражения.

В данном исследовании было крайне важно выявить различие между собаками, у которых имелись прямые или косвенные признаки лишь лептоспиремии (ранняя стадия инфекции), и собаками, у которых подтверждена почечная инфекция (более поздняя стадия заболевания). Для определения числа собак с инфекцией и почечной инфекцией в вакцинированных и контрольных группах для каждого штамма возбудителя в работе использовали несколько размытый термин «инфекция» (относящийся к стадии бактериемии) и термин «почечная инфекция» (относящийся к инфекции мочевыводящих путей и выделению возбудителя), что соответствует статье Европейской фармакопеи 0447 [«Вакцина от лептоспироза собак (инактивированная)»]. Наличие инфекции и почечной инфекции у собаки определяли по следующим критериям:

**положительной на инфекцию** (ранняя стадия лептоспироза, в которой основную роль играет лептоспиремия) признается собака, у которой положительными являются как минимум два образца крови, либо сыворотки, либо мочи/ткани почек, взятые в разные дни, либо собака с нефритом, обусловленным заражением, либо с клиническими симптомами или гематологическими признаками лептоспироза;

**положительной на почечную инфекцию** признается собака, у которой как минимум один образец мочи/почечной ткани с 14-го дня после заражения является положительным или гистопатологически подтвержден вызванный заражением нефрит.

Число собак, положительных на инфекцию или почечную инфекцию, после заражения Numbers of dogs positive for infection or renal infection post-challenge					
Исследование (заражение)	Группа	Число собак с положительным ответом / общее число собак в группе			
		на инфекцию		на почечную инфекцию	
1 ( <i>Canicola</i> )	Вакцина	1/9	Д (p = 0,0004)	1/9 <sup>a</sup>	Д (p = 0,0004)
	Контроль	9/9		9/9	
2 ( <i>Icteroh.</i> )	Вакцина	0/9	Д (p = 0,0091)	0/9	Д (p = 0,0091)
	Контроль	6/9		6/9	
3 ( <i>Gripp.</i> )	Вакцина	1/8 <sup>b</sup>	Д (p = 0,0152)	1/8 <sup>b</sup>	НД (p = 0,4706)
	Контроль	7/9		0/9	
4 ( <i>Australis</i> )	Вакцина	2/8	Д (p = 0,0152)	0/8	НД (p = 0,0824)
	Контроль	8/9		4/9	

**Примечание.** Д — достоверно, НД — недостоверно.  
<sup>a</sup> У собаки выявлено три положительных образца мочи; клинических симптомов, тромбоцитопении, интерстициального нефрита не выявлено, посев почечной ткани отрицательный.  
<sup>b</sup> У собаки выявлен интерстициальный нефрит; клинических симптомов, тромбоцитопении не выявлено; посев и результаты ПЦР отрицательны.

Число собак, сочтенных положительными на инфекцию и почечную инфекцию в каждом из четырех исследований с заражением, фиксировалось; для выявления достоверных различий при их сравнении использовали двусторонний точный критерий Фишера.

## Результаты

Результаты представлены в таблице. Как можно видеть, вакцина предотвратила развитие инфекции или существенно снизила ее тяжесть через год после вакцинации во всех четырех исследованиях. Кроме того, она предотвратила развитие почечной инфекции или существенно снизила ее тяжесть после заражения штаммами из серогрупп *Canicola* и *Icterohaemorrhagiae* через год после вакцинации. В эксперименте с заражением штаммом *Canicola* у 1 из 9 вакцинированных собак получены положительные результаты посева 3-х из 5-ти образцов мочи, взятых после заражения, однако по окончании исследования симптомов лептоспирозной инфекции почек не выявлено (посев почечной ткани отрицательный, признаков интерстициального нефрита нет). Ни у одной другой из вакцинированных собак не обнаружено положительных образцов мочи, в то время как у всех контрольных собак выявлены убедительные признаки почечной инфекции (положительные результаты посева мочи, интерстициальный нефрит). В случае заражения серогруппой *Australis*, различие между вакцинированными и контрольными собаками с почечной инфекцией было недостаточным для достижения статистической значимости (P = 0,0824) из-за малого числа положительных контрольных собак (4 из 9 контрольных собак). Однако наблюдали четкую тенденцию к снижению выделения возбудителя с мочой при вакцинации.

Заражение серогруппой *Grippotyphosa* не вызвало заметную почечную инфекцию ни у одной собаки в контрольной группе. Напротив, в схожем исследовании, проведенном в нашей лаборатории при тех же условиях заражения (штамм, метод и доза) на 13-недельных щенках, симптомы почечной инфекции возникли у 7 из 8 контрольных собак [4]. В данных экспериментах (помимо исследования серовара *Bratislava*, когда заражали животных дважды в течение двух дней подряд), предполагавших заражение взрослых собак, положительные результаты посева крови и мочи встречались реже, чем

в ранее опубликованных исследованиях, где заражали щенков. Данное расхождение можно объяснить тем, что взрослые животные, как известно, более устойчивы к заражению болезнетворными лептоспирами, чем молодые [2].

## Выводы

Применение вакцины предотвратило развитие инфекции или существенно снизило ее тяжесть после заражения штаммами из всех четырех серогрупп; предотвратило развитие почечной инфекции или существенно снизило ее тяжесть после заражения возбудителями, относящимися к серогруппам *Canicola* и *Icterohaemorrhagiae*, кроме того, достигнута тенденция к снижению тяжести почечной инфекции при заражении серогруппой *Australis* (серовар *Bratislava*). Заражение серогруппой *Grippotyphosa* не вызвало заметную почечную инфекцию ни у одной собаки в контрольной группе.

Таким образом, в данном исследовании основная схема вакцинации двумя дозами от штаммов серогрупп *Canicola*, *Icterohaemorrhagiae*, *Grippotyphosa* и *Australis* достоверно обеспечила выработку защитного иммунитета у собак продолжительностью 12 месяцев.

## Библиография

- Ellis, W.A. Control of canine leptospirosis in Europe: time for a change? / W.A. Ellis // *Vet. Rec.* — 2010. — No. 167. — pp. 602–605.
- Faine, S. *Leptospira and Leptospirosis* / S. Faine. — CRC Press Inc., Boca Raton, FL, USA, 1994. — pp. 146, 172.
- Feigin, R.D. Human leptospirosis from immunized dogs / R.D. Feigin, L.A. Lobes, D. Anderson, L. Pickering // *Ann. Intern. Med.* — 1973. — No. 79. — pp. 777–785.
- Klaasen, H.L.B.M. A novel tetravalent *Leptospira* bacterin protects against infection and shedding following challenge in dogs / H.L.B.M. Klaasen, M. van der Veen, M.J.C.H. Molkenboer, D. Sutton // *Vet. Rec.* — 2013. — No. 172. — pp. 181–186.

## References

- Ellis W.A., *Vet. Rec.*, 2010, No. 167, pp. 602–605.
- Faine S., *Leptospira and Leptospirosis*, CRC Press Inc., Boca Raton, FL, USA, 1994, pp. 146, 172.
- Feigin R.D., Lobes L.A., Anderson D., Pickering L., *Ann. Intern. Med.*, 1973, No. 79, pp. 777–785.
- Klaasen H.L.B.M., van der Veen M., Molkenboer M.J.C.H., Sutton D., *Vet. Rec.*, 2013, No. 172, pp. 181–186.

## ABSTRACT

**H.L.B.M. Klaasen<sup>1</sup>, M. van der Veen<sup>2</sup>, D. Sutton<sup>2</sup>, M.J.C.H. Molkenboer<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Department of Microbiological R&D (MSD Animal Health, Wim de Korverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Netherlands).

<sup>2</sup> Global Marketing Department (MSD Animal Health, Walton Manor, Walton, Milton Keynes MK7 7AJ, UK).

<sup>3</sup> Department of Global Regulatory Affairs Immunologicals (MSD Animal Health, Wim de Korverstraat 35, 5831 AN Boxmeer, Netherlands).

## A New Tetravalent Canine Leptospirosis Vaccine Provides at Least 12 Months Immunity against Infection.

In this paper, we describe the ability of a new European tetravalent vaccine containing antigen from *Leptospira interrogans* (*sensu lato*) serogroups *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Grippotyphosa* and *Australis* to control infection and renal excretion in dogs at 12 months after vaccination.

**Keywords:** leptospirosis, vaccine, dogs, immunity, renal.