Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова

ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ 1890 ИЭМ

1882 БОЛЬНИЦА БОТКИНА

Вакцинопрофилактика вирусных инфекций и диагностика поствакцинального иммунитета

Ольга Викторовна Калинина, д.б.н.
кафедра лабораторной медицины и генетики

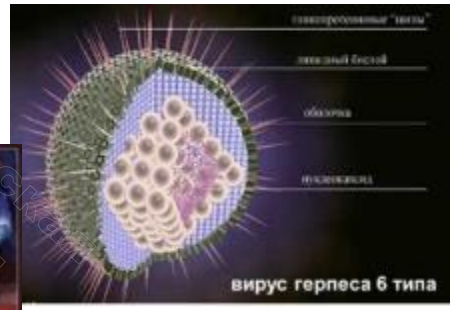
Мария Андреевна Белопольская, к.м.н.
КИБ им. С.П. Боткина, ИЭМ

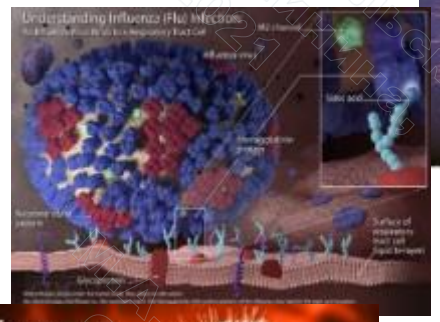
21 век

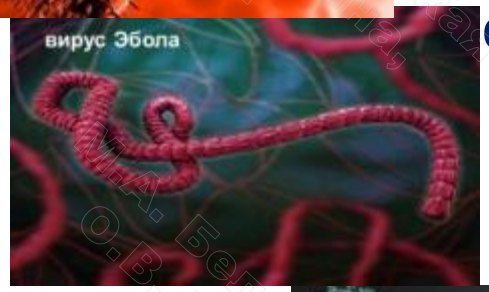
- ✓ Инфекционная заболеваемость не уменьшается
- ✓ «Повзросление» детских инфекций
- ✓ Преобладание вирусных инфекций
- ✓ Распространение «забытых» инфекций
- ✓ Увеличение доли заболеваний, вызываемых условно-патогенной флорой
- ✓ Развитие резистентности к антибактериальным препаратам
- ✓ Появление новых возбудителей

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

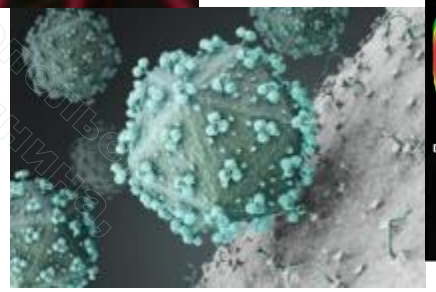
Вирусы (царство Vira)

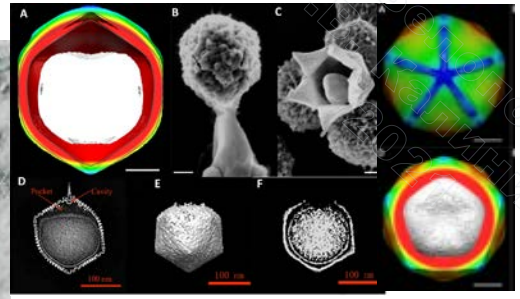


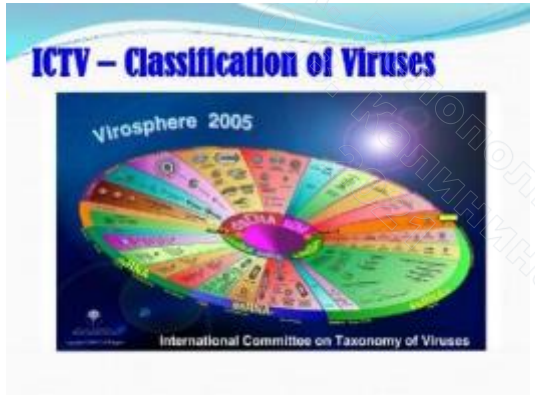




- *Геном может быть ssDNA, sDNA, ssRNA, s(-)RNA, s(+)RNA*
- *Способны размножаться только в клетке-хозяина*
- *Обладают тропизмом к определенным тканям*
- *Около 10% генома человека составляют последовательности вирусного происхождения*





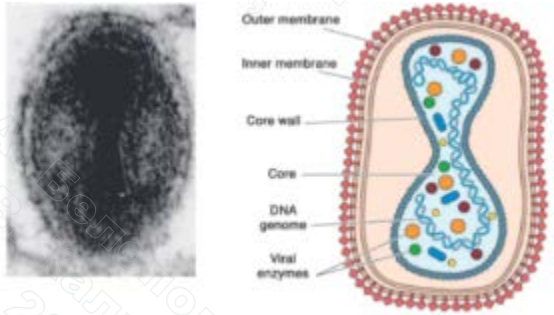


М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

ВАКЦИНАЦИЯ:
от истоков до наших дней

М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

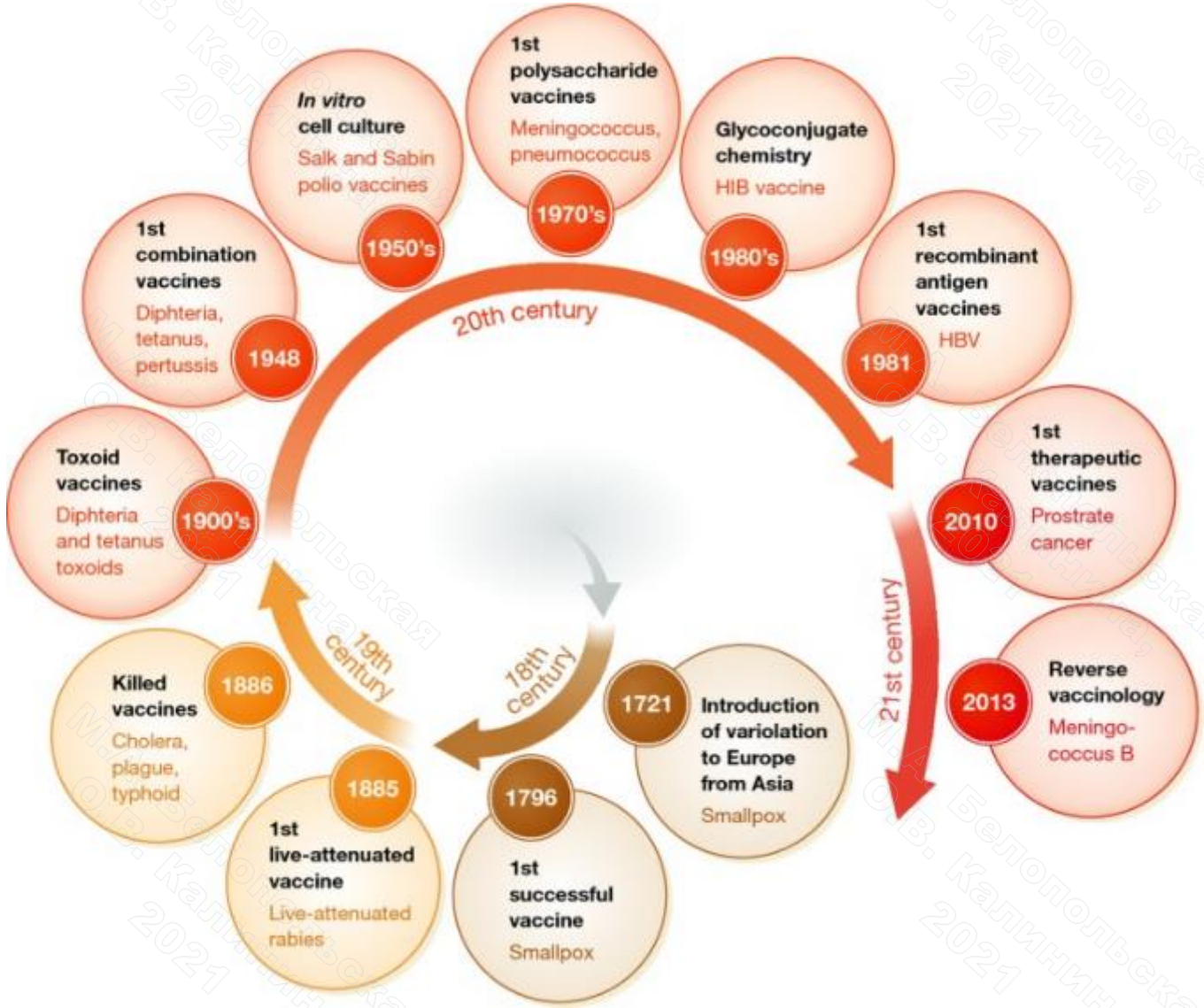
Исторические вехи вакцинации



- ✓ *1796 год* — *Эдвард Дженнер* совершает переворот в методике предупреждения оспы. Вакцинация от латинского слова vacca (корова)
- ✓ *1904 год* открыт вирус натуральной оспы (*Variola, Variola vera*)
- ✓ *1967 год* резолюция ВОЗ о массовой вакцинации с целью полной элиминации вируса
- ✓ *1980 год* Ассамблея ВОЗ объявила об искоренении оспы на всех континентах

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Исторические вехи вакцинации



Delany I et al. Vaccines for the 21st century. EMBO Mol Med. 2014 Jun;6(6):708-20

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Исторические вехи вакцинации

- ✓ В 20-м веке продолжительность жизни увеличилась на 30 лет
- ✓ Смертность от вакциноуправляемых инфекций снизилась на 95%
- ✓ Вакцинация защищает, в том числе, и непривитых (популяционный иммунитет)

Landry S. The value of vaccines: our nation’s front line against infectious diseases.
Clin Pharm Ther 2010; 88:580-581

М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

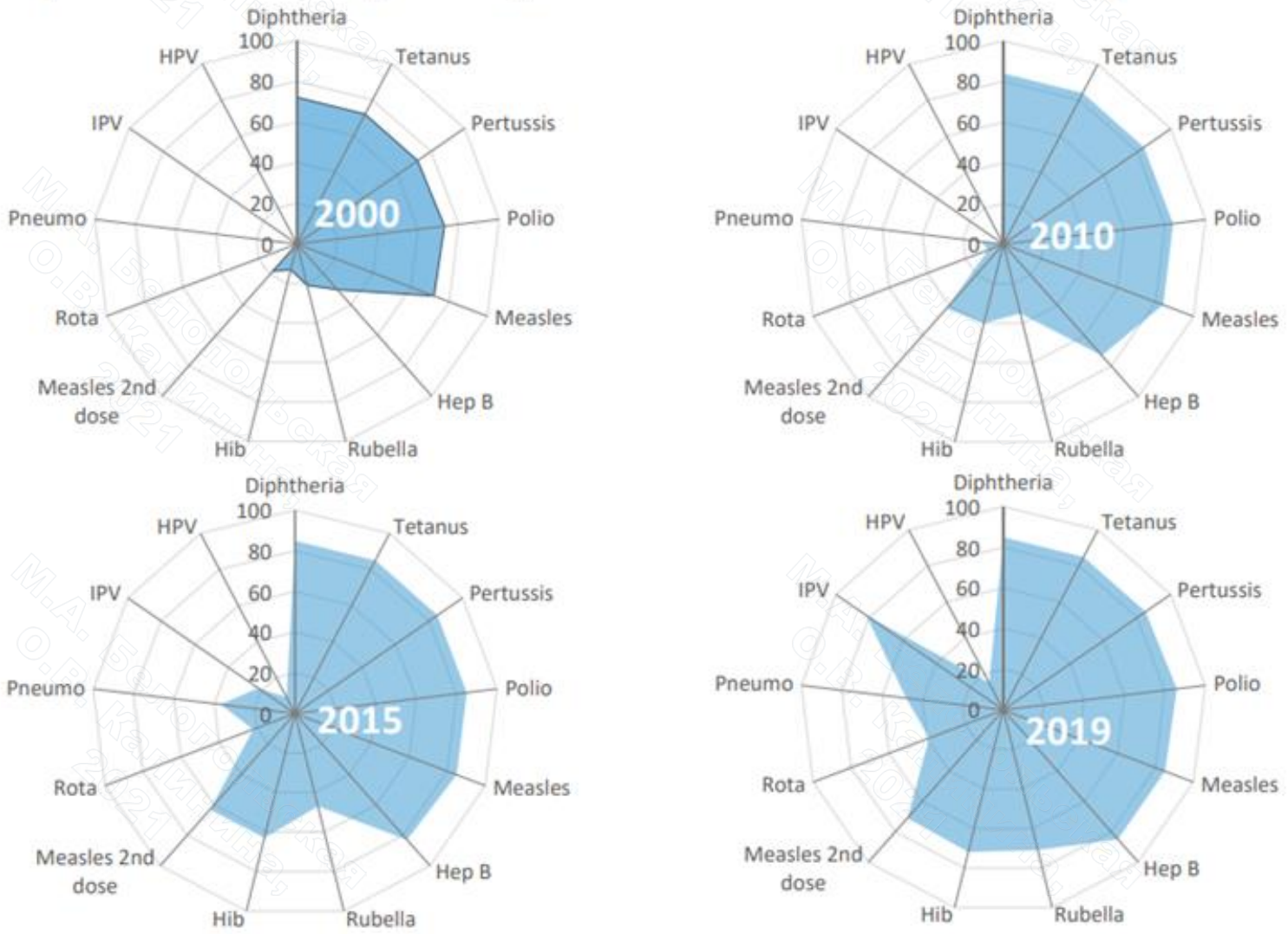
21 век

«Иммунизация — это история успеха в области здравоохранения и развития во всем мире, которая ежегодно спасает миллионы жизней. Теперь у нас есть вакцины, которые предотвращают более 20 опасных для жизни заболеваний, помогая людям всех возрастов жить более долгой и здоровой жизнью»

http://www.immunizationagenda2030.org/

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

The increase in breadth of protection contrasts with the incremental improvement in expanding vaccination services to everyone.



After 2010, no real progress has been achieved with expanding vaccination coverage to un-and under served populations,

However, those that are reached have benefitted from a wider portfolio of vaccines and are protected against many more diseases.

For each antigen, coverage with the dose that completes the recommended schedule is shown

unicef World Health Organization

WUENIC 2020 10

М.А. Белополская О.В. Калинина, 2021

Нормативные документы

Федеральный закон № 157 ФЗ от 17 сентября 1998 г "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней" (с последующими изменениями)

- Профилактические прививки — введение в организм человека медицинских иммунобиологических препаратов для создания специфической невосприимчивости к инфекционным болезням
- Национальный календарь профилактических прививок — нормативный правовой акт, устанавливающий сроки и порядок проведения гражданам профилактических прививок
- ст.10 Профилактические прививки по эпидемическим показаниям проводятся гражданам при угрозе возникновения инфекционных болезней, перечень которых устанавливает федеральный орган исполнительной власти в области здравоохранения
- ст.11 (в ред. от 10.01.2003 N 15-ФЗ) — Профилактические прививки проводятся с согласия граждан, родителей или иных законных представителей несовершеннолетних и граждан, признанных недееспособными в порядке, установленном законодательством РФ
  - ✓ *вакцинация, как любое другое медицинское вмешательство в здоровье человека, является добровольной процедурой*

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Нормативные документы

Федеральный закон № 157 ФЗ от 17 сентября 1998 г "Об иммунопрофилактике инфекционных болезней" (с последующими изменениями)

Отсутствие профилактических прививок влечет:

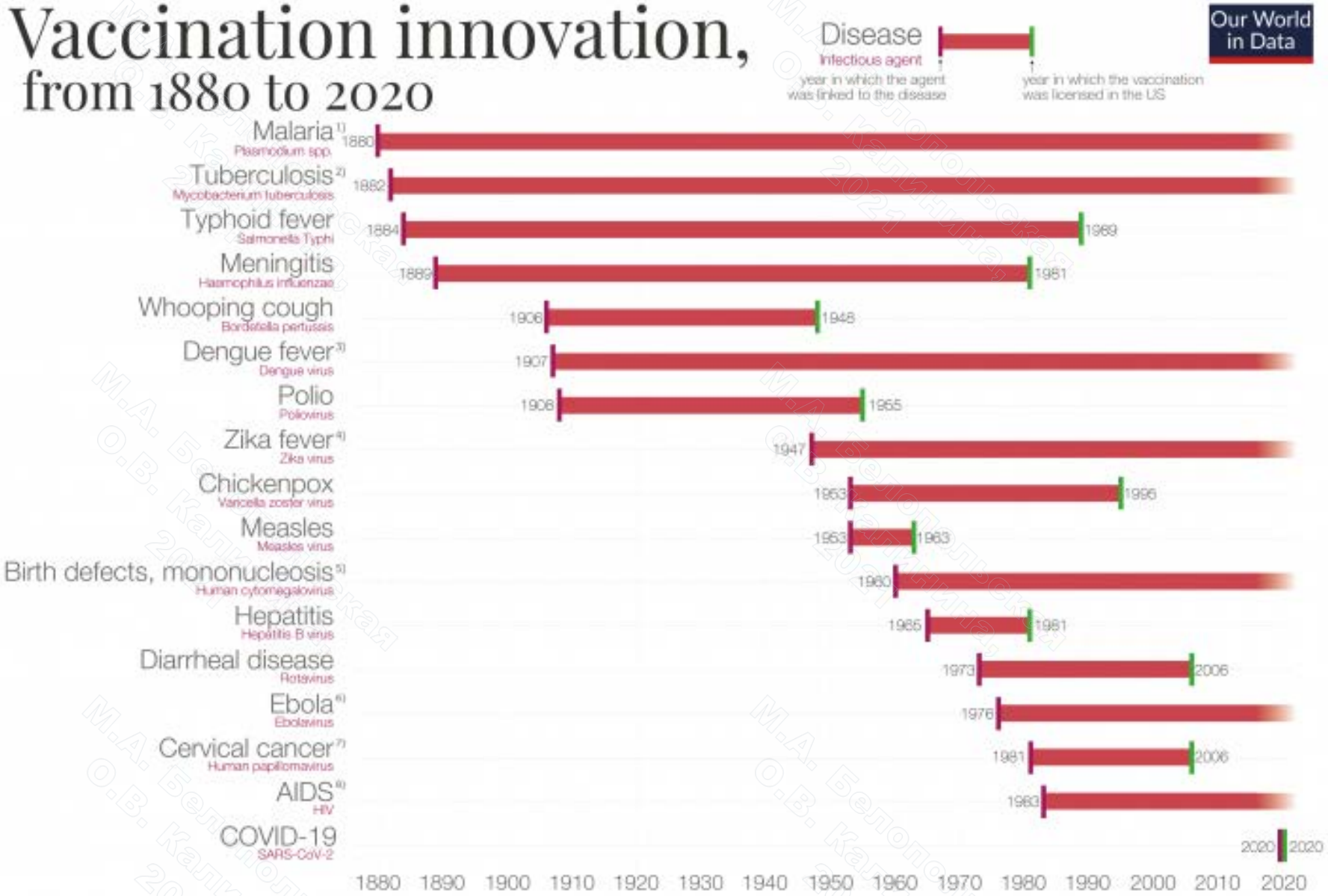
- временный отказ в приеме граждан в образовательные и оздоровительные учреждения в случае возникновения массовых инфекционных заболеваний или при угрозе возникновения эпидемий
- отказ в приеме граждан на работы или отстранение граждан от работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями
- перечень работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями и требует обязательного проведения профилактических прививок, устанавливается Правительством Российской Федерации

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины: технологические решения

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Vaccination innovation, from 1880 to 2020



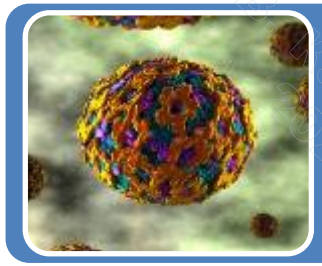
1) – 2016 vaccine RTS,S undergoing pilot trials in select countries after being approved by European regulators in 2015.
2) – The only approved vaccine is bacilli Calmette–Guérin (BCG), developed in 1921 but its efficacy in adults is variable. Other tuberculosis vaccines are currently in development.
3) – 2016 partially effective vaccine CYD-TDV, sold under the brand name Dengvaxia.
4) – Successful first human clinical trials of a vaccine against the virus in 2016. Only in 2016 did the WHO issue statements of concern about the zika virus' links to Guillain-Barré Syndrome (GBS) and microcephaly.
5) – A number of vaccine candidates are under investigation.
6) – 2016 VSV-EBOV vaccine in human clinical trials and allowed for use in emergency through the WHO 'Emergency Use Assessment and Listing' (EUAL).
7) – Not all cervical cancers are caused by the HPV virus and the HPV vaccine can protect against other cancers caused by the HPV virus.
8) – 2009 efficacy findings for vaccine candidate RV 144 has shown some promise. In stage III human trials.

OurWorldinData.org – Research and data to make progress against the world's largest problems.

Licensed under CC-BY by the author Max Roser

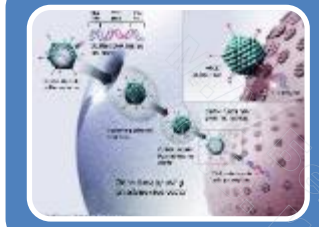
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Технологии



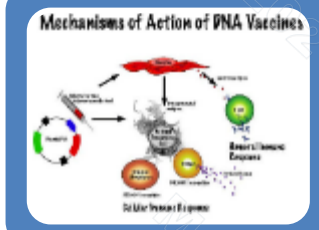
Вирус

- аттенуированный
- инактивированный



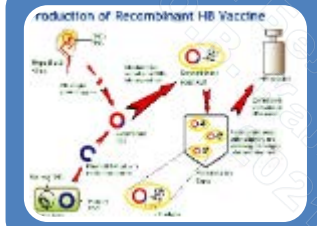
Вирусные векторы

- реплицирующийся
- нереплицирующийся



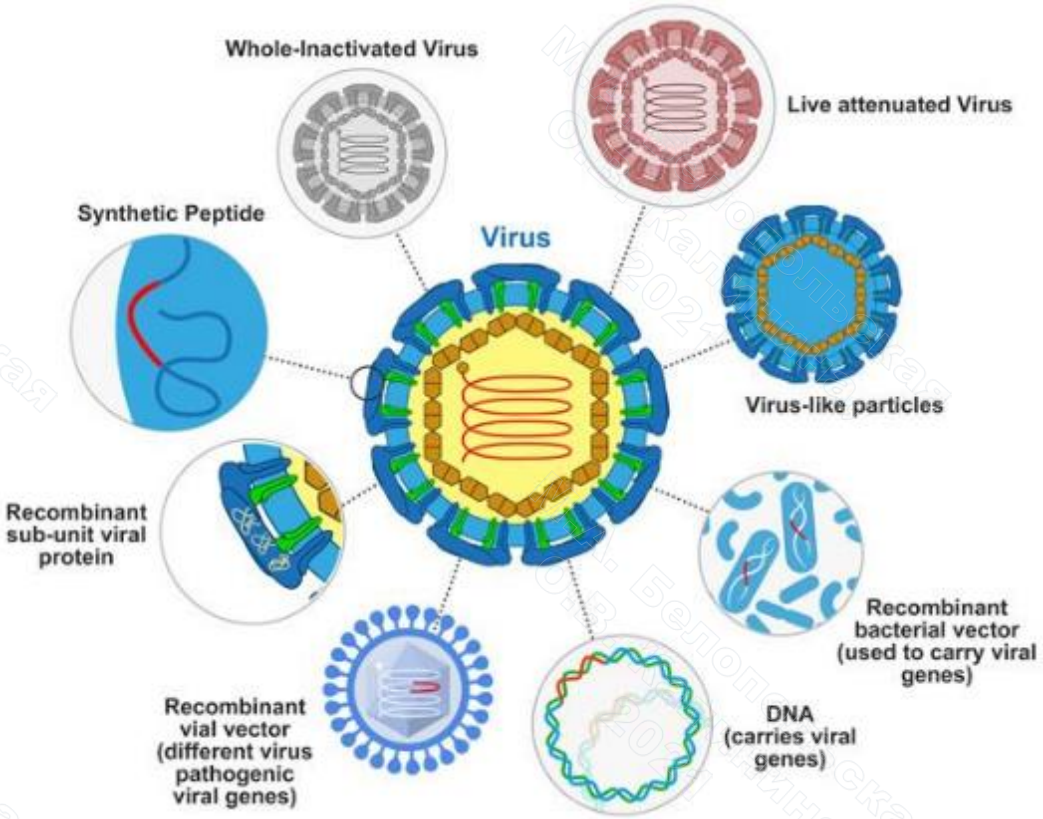
Нуклеиновые кислоты

- ДНК
- РНК



Рекомбинантные

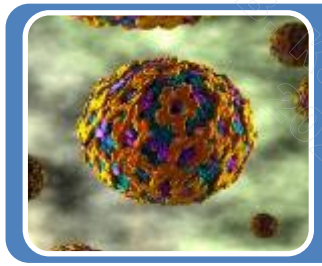
- Рекомбинантные белковые (пептиды)
- Вирус-подобные частицы



Delany I et al. Vaccines for the 21st century. EMBO Mol Med. 2014 Jun;6(6):708-20

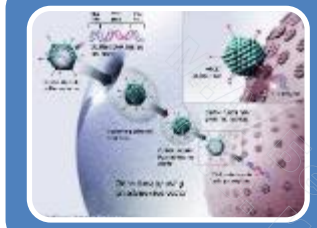
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Технологии



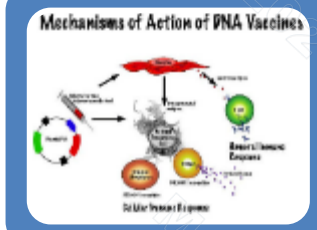
Вирус

- аттенуированный
- инактивированный



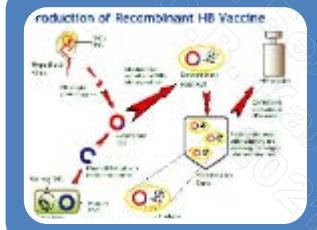
Вирусные векторы

- реплицирующийся
- нереплицирующийся



Нуклеиновые кислоты

- ДНК
- РНК



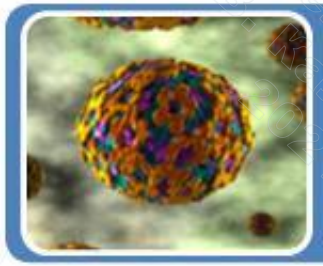
Рекомбинантные

- Рекомбинантные белковые (пептиды)
- Вирус-подобные частицы

- ✓ ***Иммуногенность***
- ✓ ***Безопасность***
- ✓ ***Реактогенность***
- ✓ ***Стабильность***
- ✓ ***Стандартизация***
- ✓ ***Масштабируемость***

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Технологии



Вирус

- аттенуированный
- инактивированный

Live attenuated (LAV)

- Tuberculosis (BCG)
- Oral polio vaccine (OPV)
- Measles
- Rotavirus
- Yellow fever
- Varicella-Zoster virus (VZV)
- Seasonal influenza (nasal spray)

Inactivated (killed antigen)

- Whole-cell pertussis (wP)
- Inactivated polio virus (IPV)
- Hepatitis A
- Seasonal Influenza (injectable)

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Технологии – аденовирусные векторы

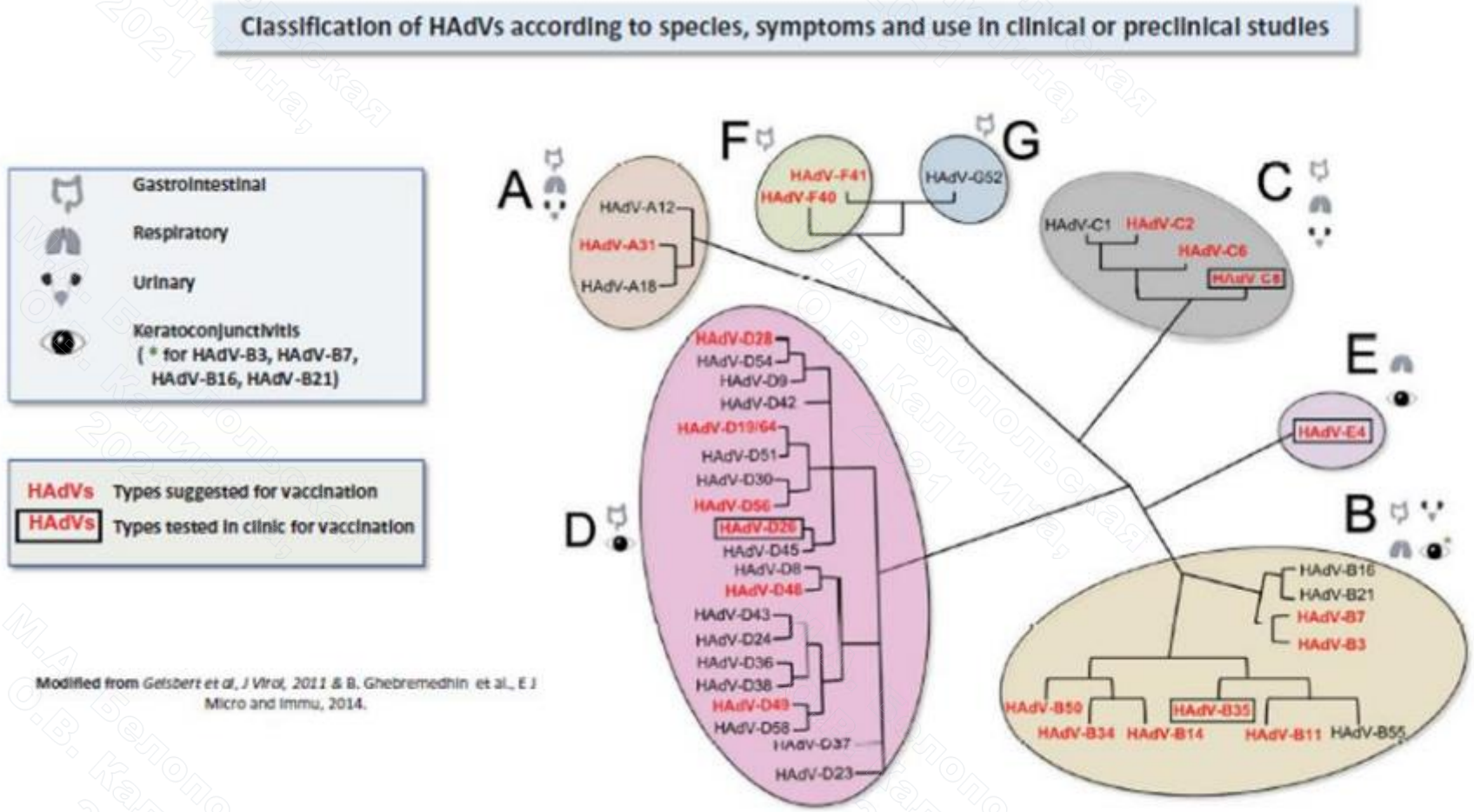
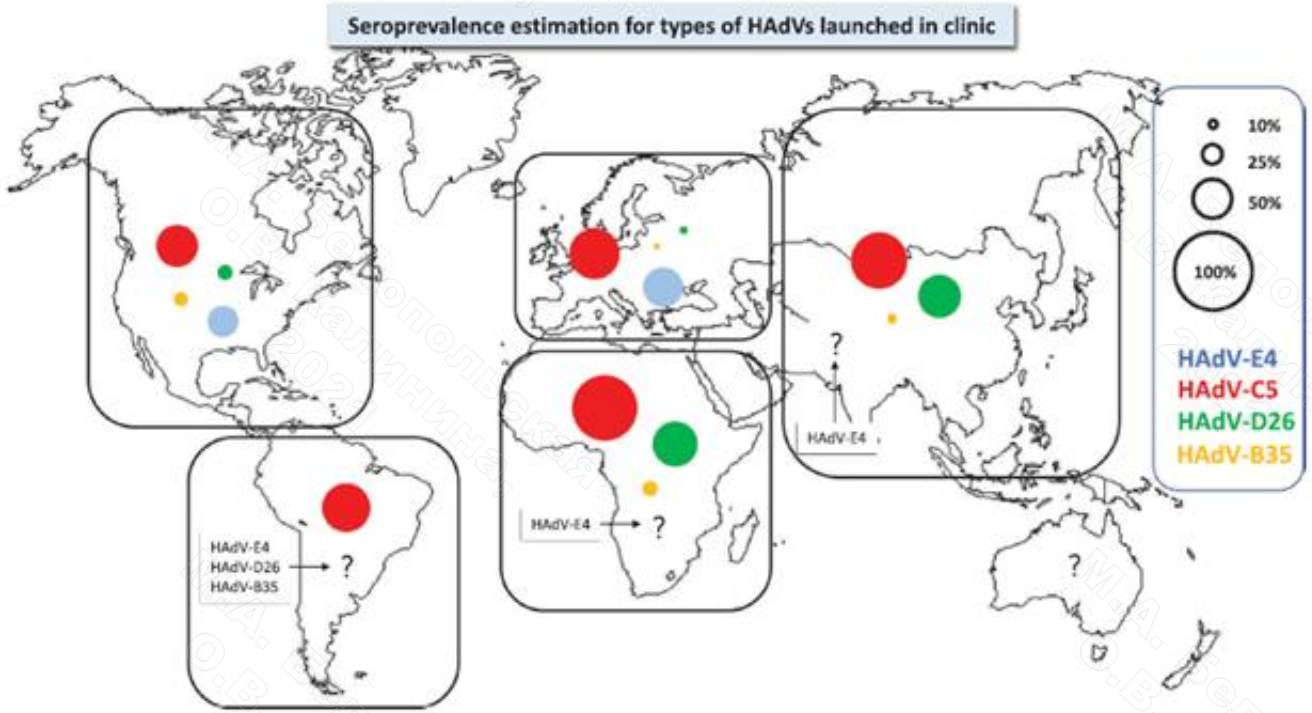


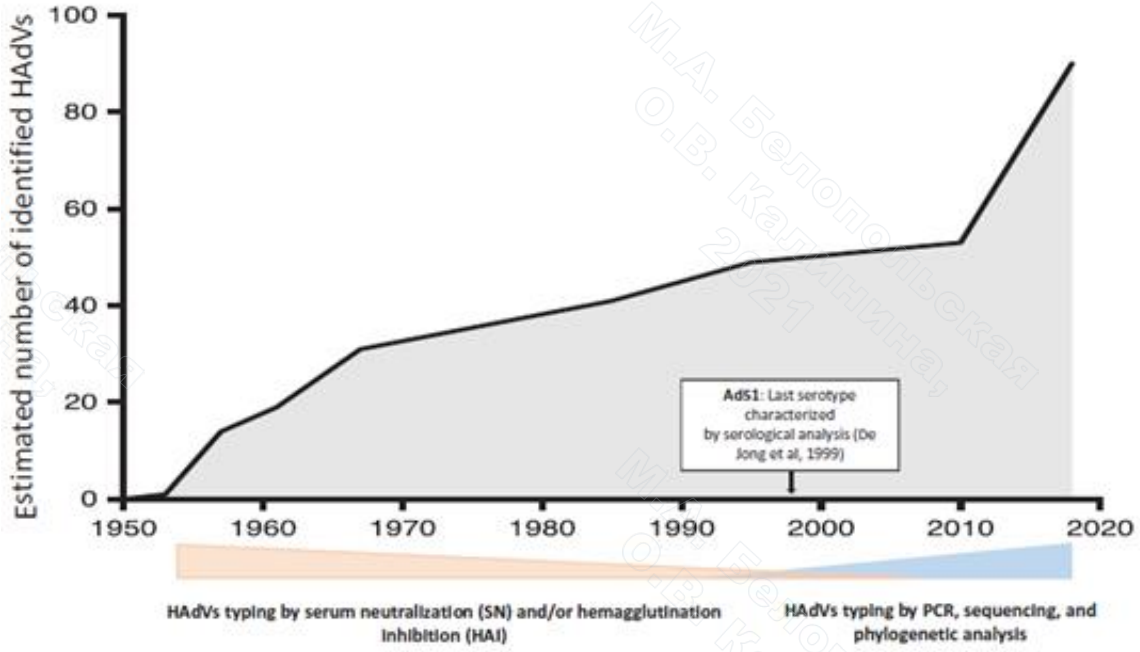
Figure 1. **Adenovirus classification** by species (A-G) and clinical symptoms. Types marked in red are vaccine vector candidates. Framed types have been tested in clinic.

Mennechet FJD et al. A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence. Expert Rev Vaccines. 2019 Jun;18(6):597-613.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Технологии – аденовирусные векторы

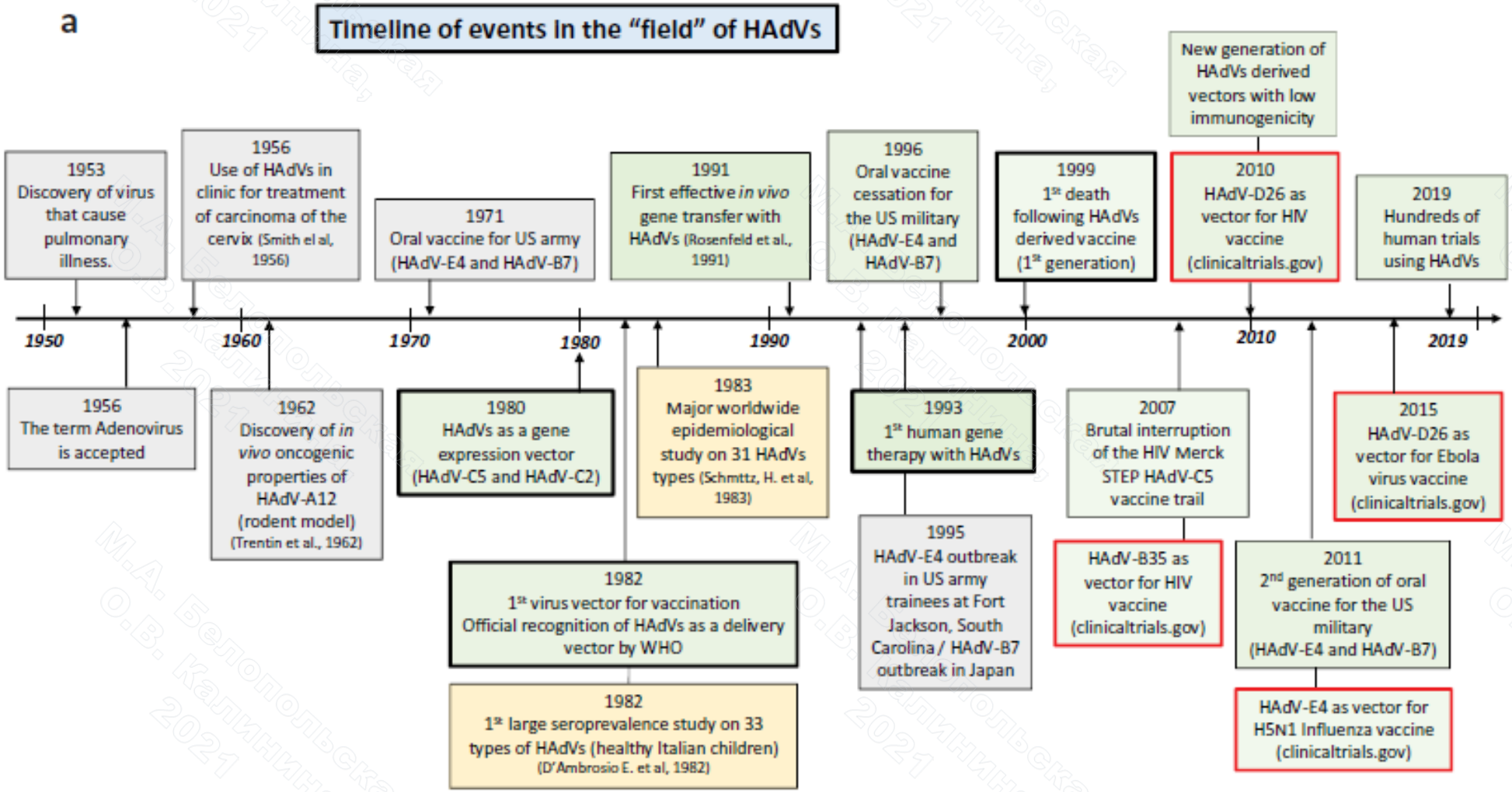




Mennechet FJD et al. A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence. Expert Rev Vaccines. 2019 Jun;18(6):597-613.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Технологии – аденовирусные векторы

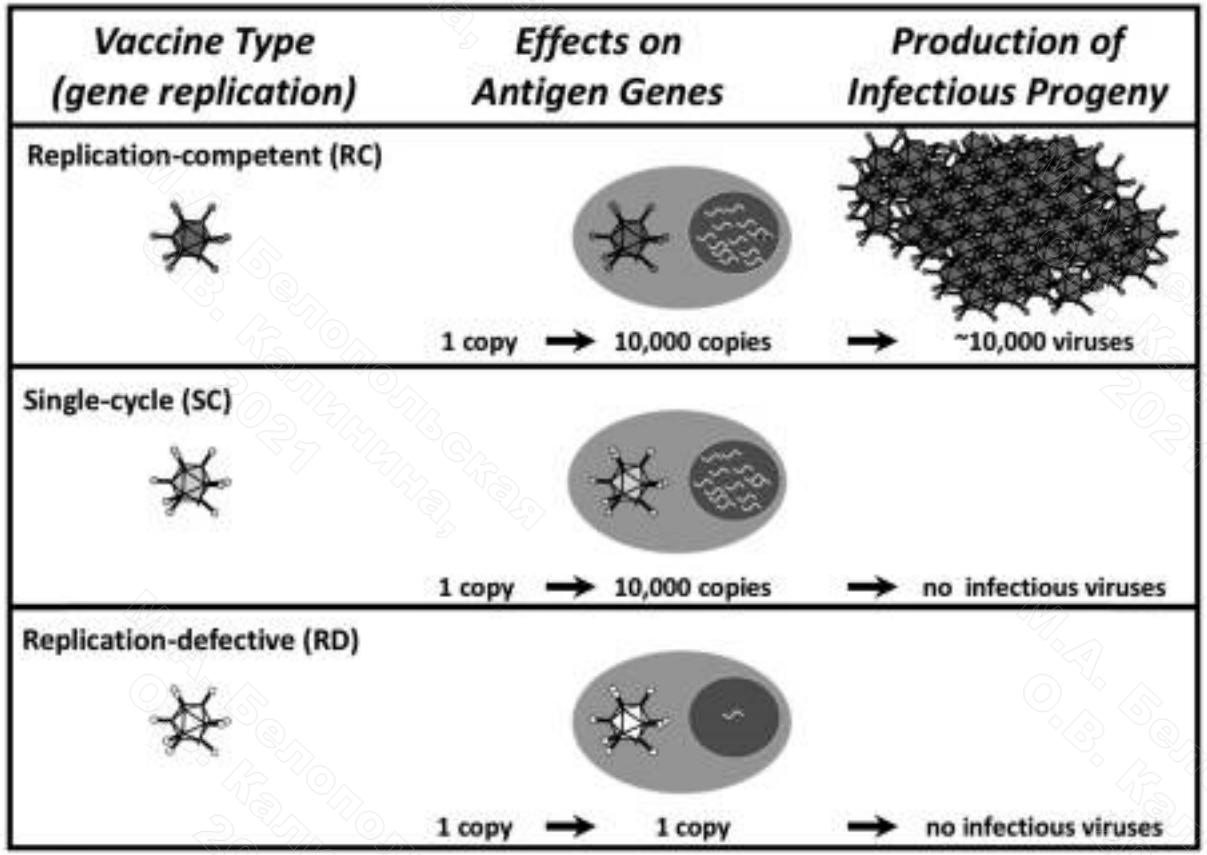


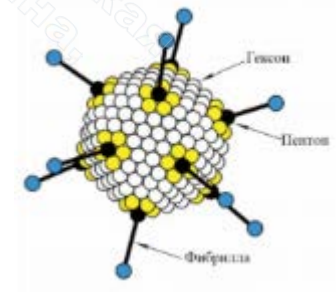
HAdV-B35
HAdV-E4
HAdV-D26

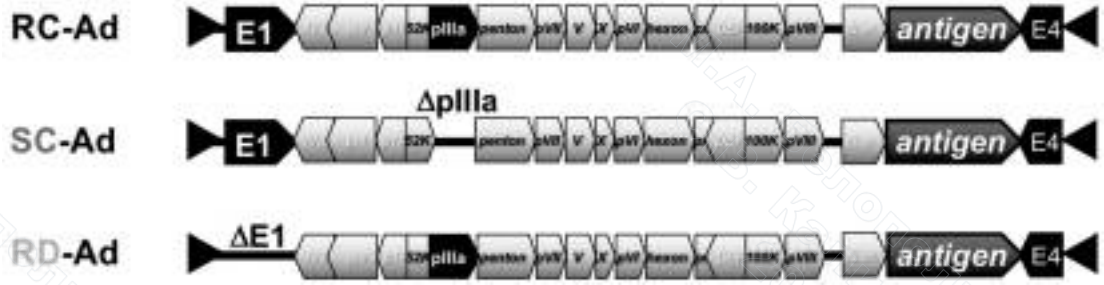
Mennechet FJD et al. A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence. Expert Rev Vaccines. 2019 Jun;18(6):597-613.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Технологии – аденовирусные векторы



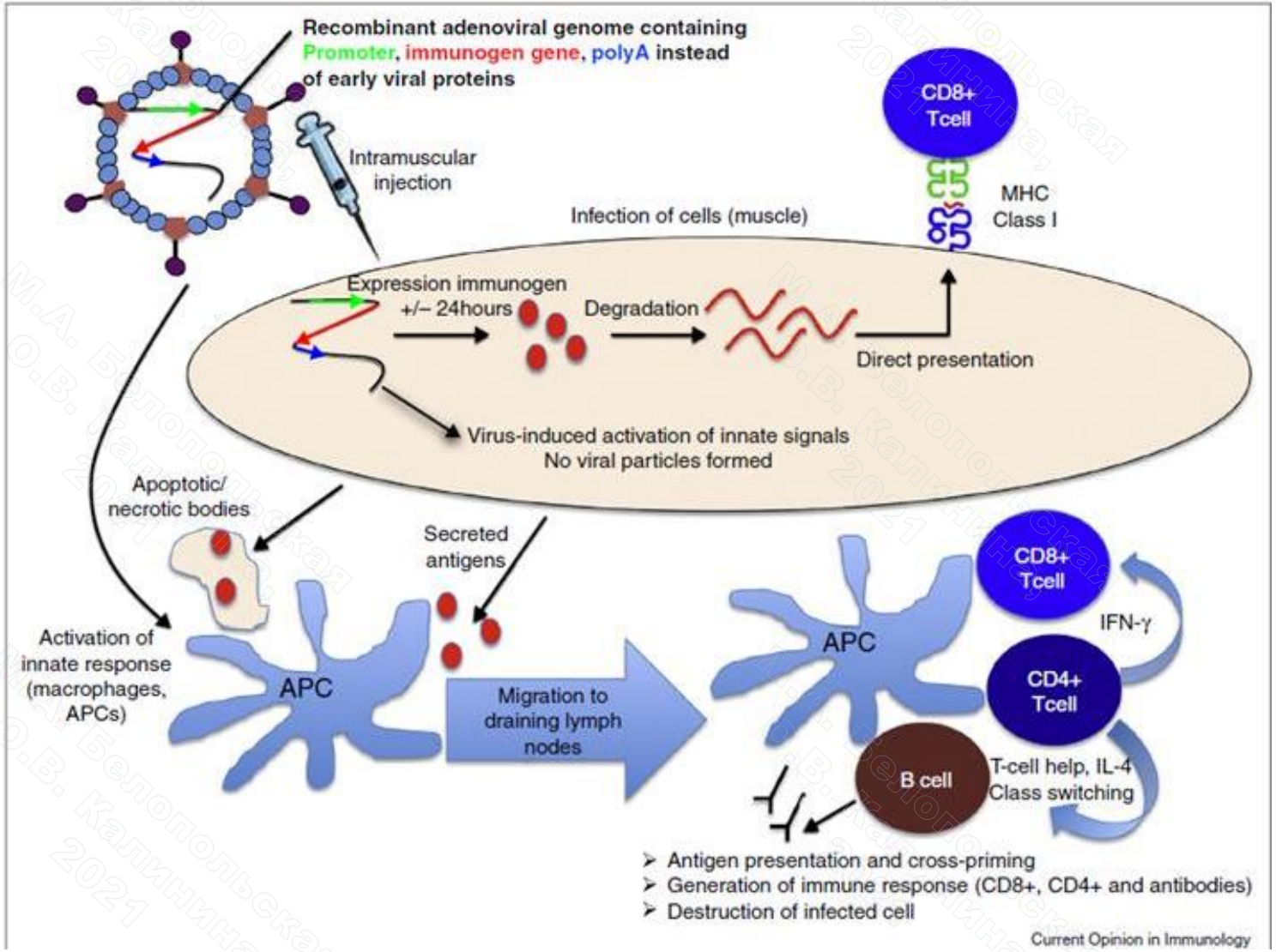




Barry M. Single-cycle adenovirus vectors in the current vaccine landscape. Expert Rev Vaccines. 2018 Feb;17(2):163-173.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

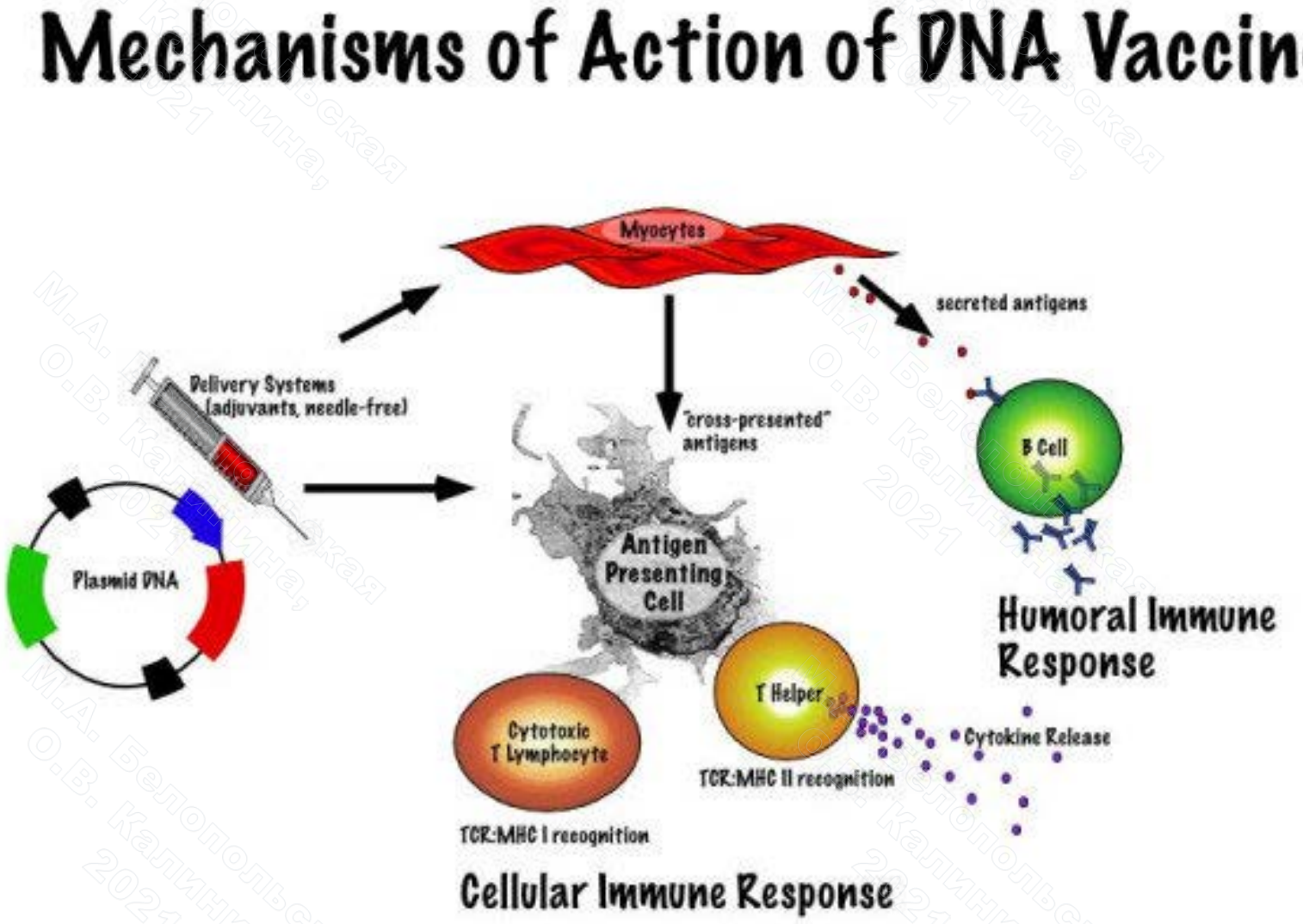
Технологии – аденовирусные векторы



Ewer KJ et al. Curr Opin Immunol. 2016 Aug;41:47-54

М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

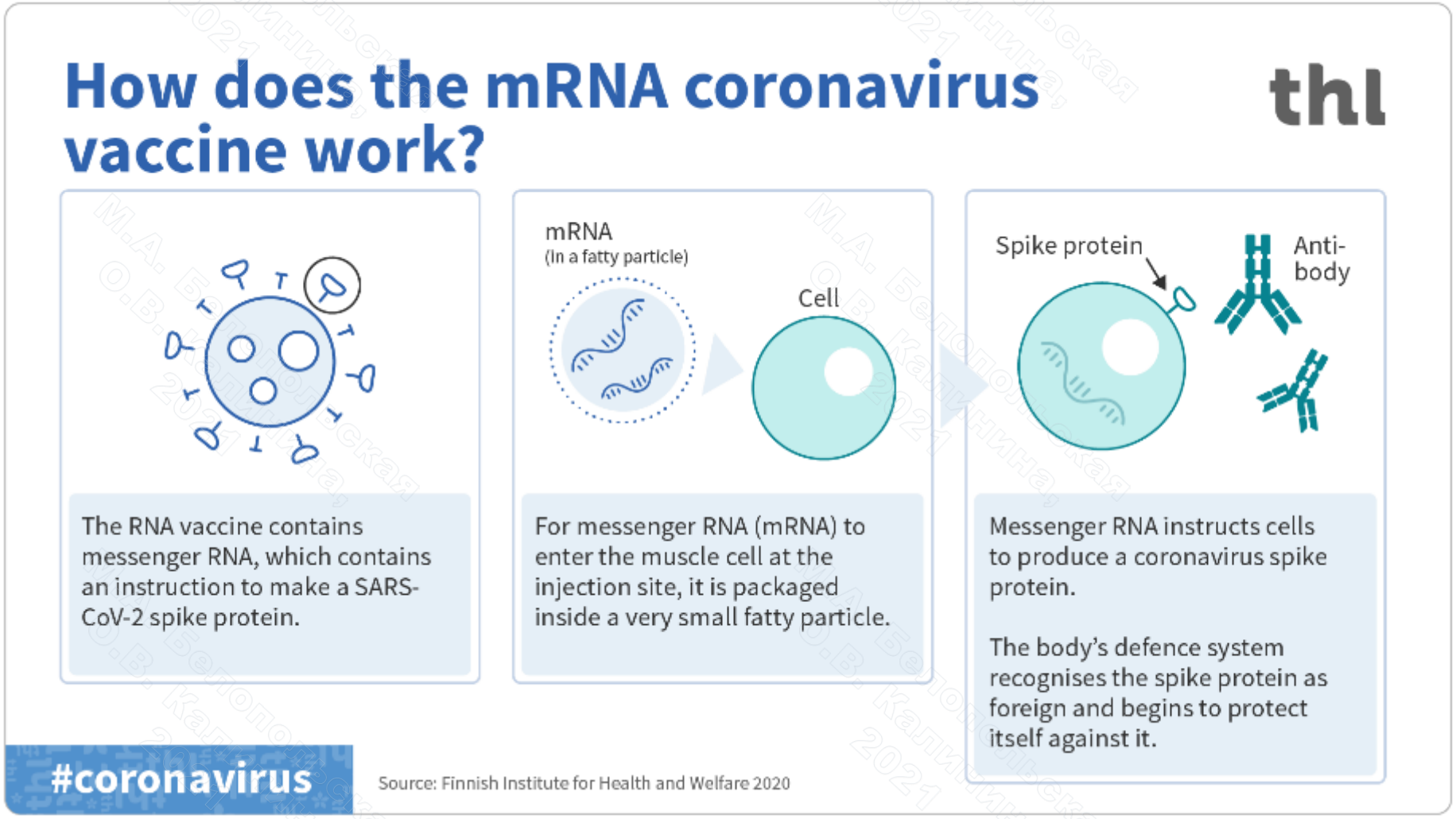
Технологии – ДНК вакцины



М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

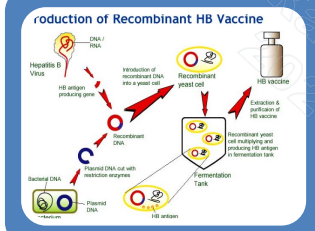
Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. Immunology. 2018 Jan;153(1):1-9. doi: 10.1111/imm.12829. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28869761; PMCID: PMC5721250.

Технологии – РНК вакцины



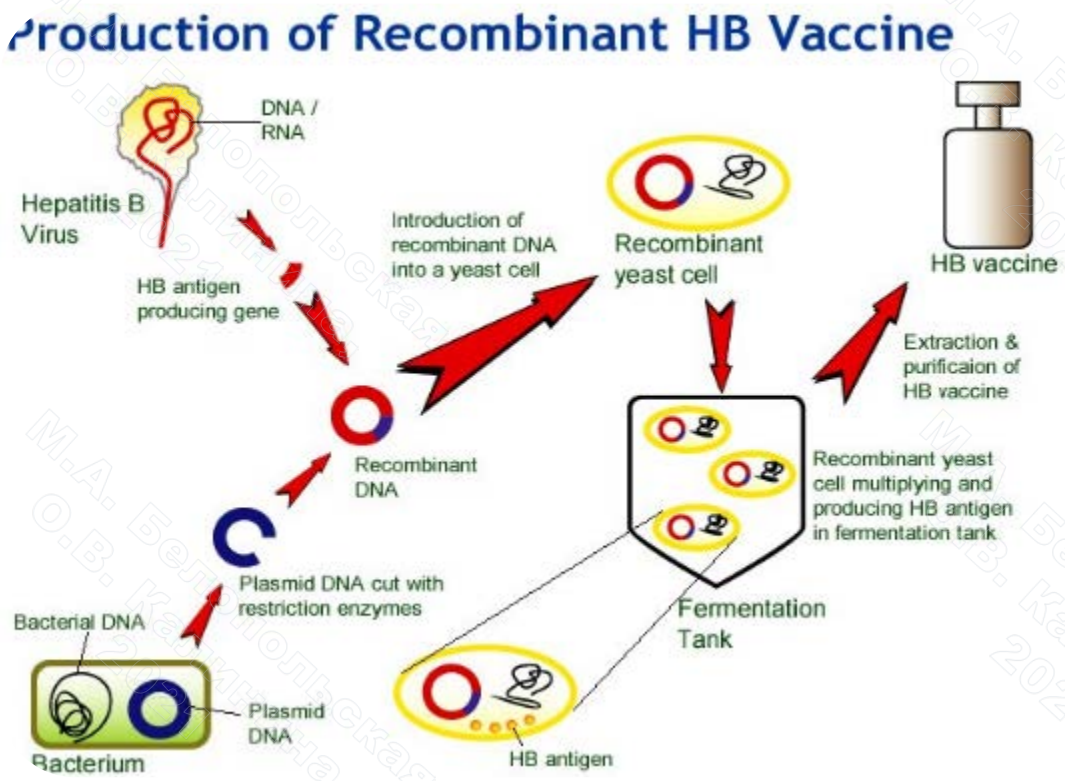
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Технологии



Рекомбинантные

- Рекомбинантные белковые (пептиды)
- Вирус-подобные частицы



Subunit (purified antigen)

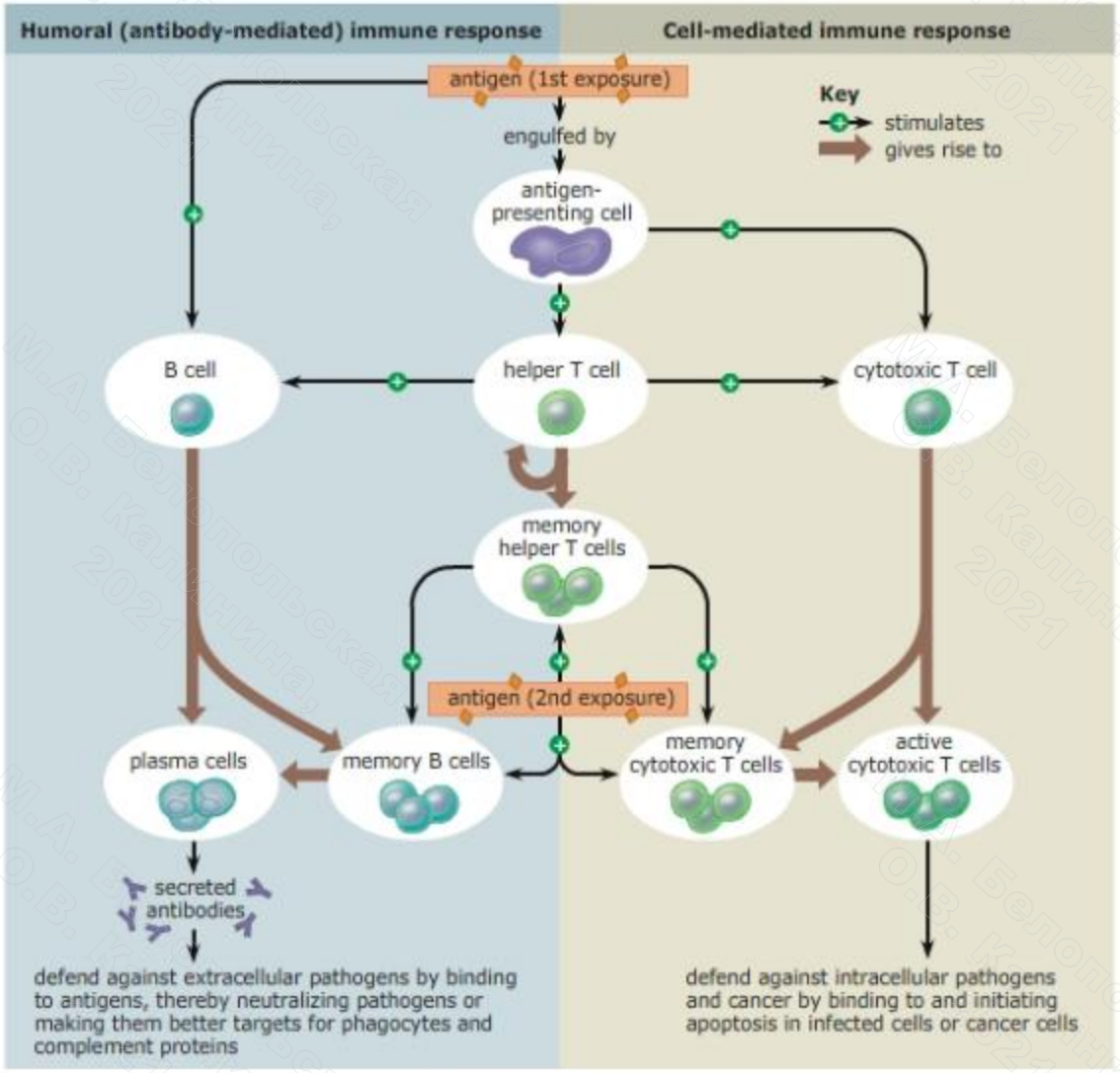
- Acellular pertussis (aP)
- Haemophilus influenzae type b (Hib)
- Pneumococcal (PCV-7, PCV-10, PCV-13)
- Hepatitis B (HepB)
- Human papillomavirus (HPV)

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

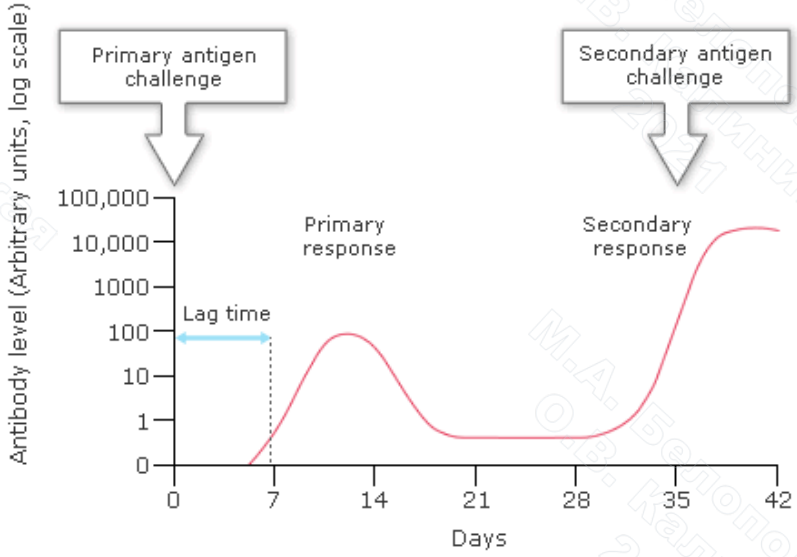
ДИАГНОСТИКА ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Поствакцинальный иммунитет



Adapted from *Biology* by Campbell and Reece © 2008 Pearson Education, Inc.



https://vaccine-safety-training.org/how-the-immune-system-works.html

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

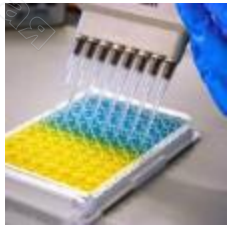
Методы оценки поствакцинального иммунитета

- ✓ Определение специфических антител класса IgG иммунохимическими методами
- ✓ Определение нейтрализующих антител методом *in vitro*
- ✓ Оценка клеточного иммунитета методом проточной цитометрии
- ✓ Оценка цитокинового профиля с использованием мультиплекса технологии LUMINEX
- ✓ Оценка транскриптома методом NGS RNA-seq

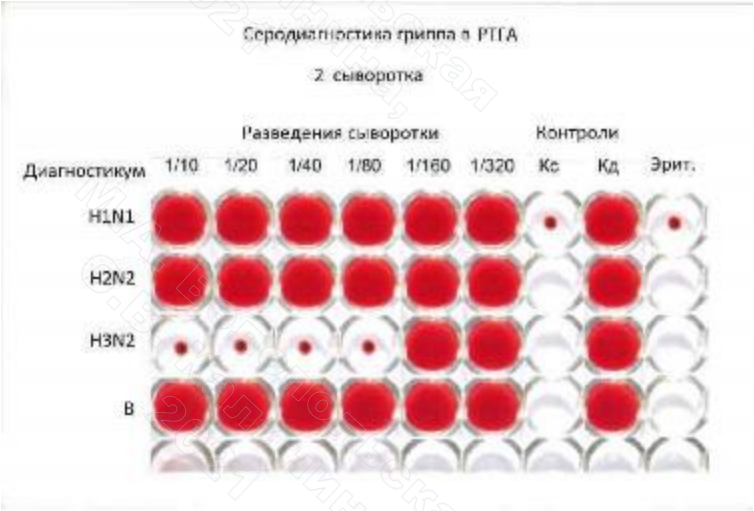
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Иммунохимические методы оценки поствакцинального иммунитета

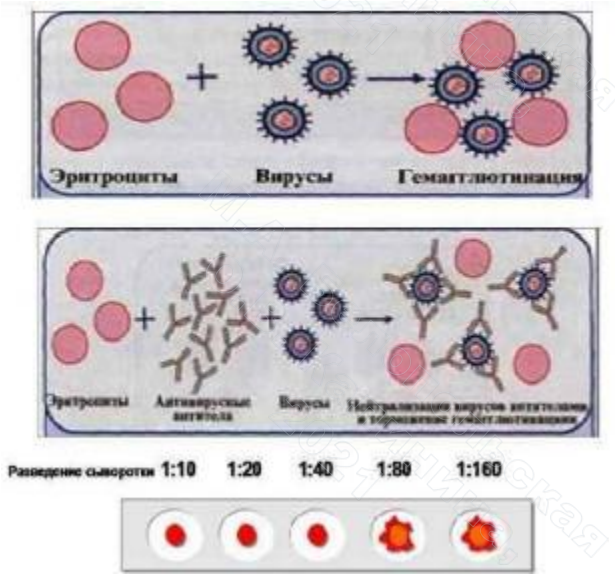
- **Выявление специфических антител**



- Иммунохроматография (ИХА)
- Иммуноферментный анализ (ИФА)
- Иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛ - CLI)
- Иммунохемилюминесцентный анализ на микрочастицах (CMIA)



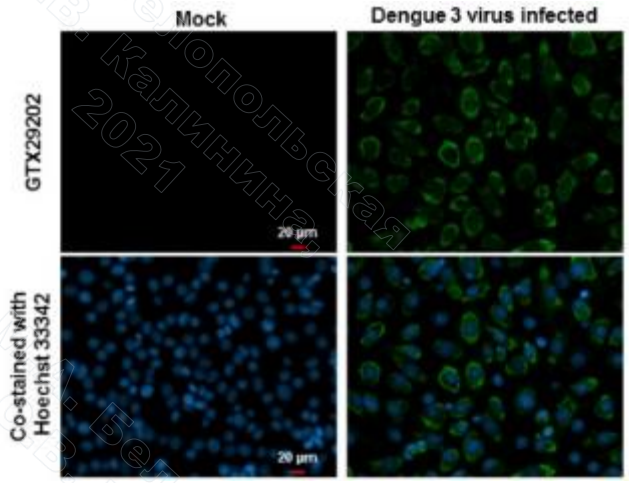
- ✓ Типирование вирусов гриппа проводят методом РТГА с использованием типоспецифических сывороток

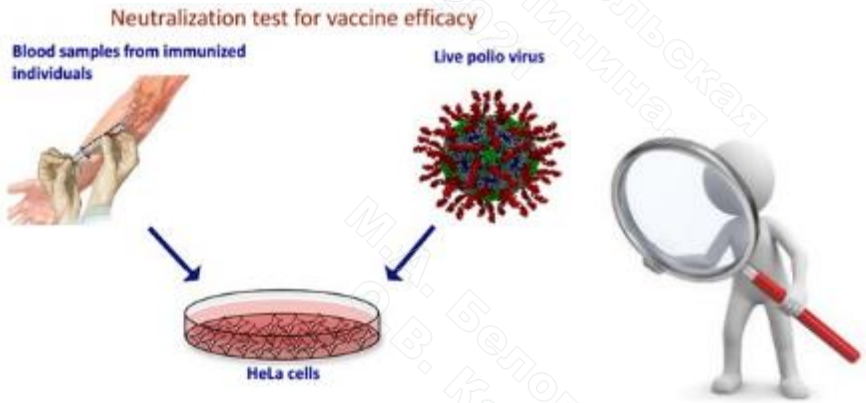


М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Культуральные методы оценки поствакцинального иммунитета

- Определение титра нейтрализующих антител ***in vitro***





М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВАКЦИНАЦИИ: общие и частные

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Противопоказания к вакцинации

Вакцина	Противопоказания
Все вакцины	o Сильная реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение o Непереносимость компонента вакцины, выражающаяся в тяжелых системных аллергических или анафилактических реакциях
Живые вакцины	o Иммунодефицитное состояние (первичное подтвержденное) o Иммуносупрессия, злокачественное новообразование o Беременность o Лактация (только для краснушной вакцины)

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Противопоказания к вакцинации

Вакцина	Противопоказания
o Живая коревая вакцина o Живая паротитная вакцина o Краснушная вакцина o Комбинированные ди- и тривакцины (корь-паротит, корь-краснуха-паротит)	o Анафилактическая реакция - на белок перепелиного яйца (кроме краснушной) - на белок куриного яйца (кроме краснушной) - аминогликозиды
o Вакцина против вирусного гепатита В	o Анафилактическая реакция на пекарские дрожжи
o Вакцины в форме шприц-дозы	o Аллергия на латекс

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Побочное проявление после иммунизации

- ✓ **Побочное проявление после иммунизации** — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, возникшее после иммунизации

- ✓ **Несерьезные** (незначительные) реакции, **связанные** с введенной вакциной, в нашей стране в настоящее время трактуются как обычные (нормальные) вакцинальные реакции, местные и общие

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации, М. 2019

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Несерьезные (незначительные) реакции

Местные реакции	Общие (системные) реакции
o Боль o Отек o Покраснение в месте инъекции (не более 8 см в диаметре)	o Повышение температуры o Дискомфорт o Мышечная боль o Головная боль o Потеря аппетита

✓ При введении живых вакцин — симптомы со стороны тропных органов (кашель, насморк после введения коревой вакцины, увеличение слюнных желез после прививки против эпидемического паротита, кратковременная сыпь после введения краснушной или ветряночной вакцины)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации, М. 2019

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Несерьезные (незначительные) реакции (по данным ВОЗ)

Вакцина	Местные побочные реакции (боль, отёк, краснота)	Лихорадка (> 38°С)	Системные реакции (недомогание, головная боль, дискомфорт и т.д.)
БЦЖ	90%-95%	-	-
Гепатит В	Взрослые до 15% Дети до 5%	1 - 6%	
Hib	5-15%	2-10%	
Коревая	Около 10%	5-15%	5% (сыпь)
АКДС	До 50%	До 50%	До 50%
Пневмококковая конъюгированная	Около 20%	Около 20%	Около 20%

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации, М. 2019

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцина	Серьезные ПППИ	Время развития	Число случаев на 1 000 000 доз
БЦЖ	Лимфаденит	2-6 мес.	100-1000
	БЦЖ-остеит	1-12 мес.	1-700
	Диссеминированная БЦЖ-инфекция	1-12 мес.	2
Hib	Не известны		
Гепатит В	Анафилаксия	0-1 час	1-2
Корь/корь-паротит-краснуха	Фебрильные судороги	5-12 дней	333
	Тромбоцитопения	15-35 дней	33
	Анафилаксия	0-1 час	1-50
ОПВ	ВАПП	4-30 дней	1,4-3,4*
Столбняк АДС АДС-М	Неврит плечевого нерва	2-28 дней	5-10
	Анафилаксия	0-1 час	1-6
	Стерильный абсцесс	1-6 недель	6-10
АКДС	Персистирующий крик	0-24 часа	1000-60 000
	Судороги	0-3 дня	570
	Гиротензивно-гипореспонсивный синдром	0-24 часа	570
	Анафилаксия/шок	0-1 час	20
	Энцефалопатия	0-3 дня	0-1

*Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization. WHO/V&B/00.36.- 2000 www.who.int/vaccines-documents/

- ✓ Серьезные ПППИ, связанные с вакцинацией, называются поствакцинальными осложнениями

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Побочные проявления после иммунизации

- ✓ Сроки появления

  неживые вакцины — 1-2 дня

  живые вакцины — 5-15 дни

Длительность и интенсивность ППИ связаны с:

- ✓ индивидуальной чувствительностью организма
- ✓ типом вакцины
- ✓ способом введения вакцинного препарата

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Побочные проявления после иммунизации

- ✓ обусловленные действием вакцины
- ✓ обусловленные нарушением качества вакцины
- ✓ обусловленные ошибками при проведении иммунизации
- ✓ психологические (обусловленные страхом, беспокойством по поводу иммунизации)
- ✓ совпавшие по времени (случайное заболевание или обострение фоновой патологии)

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Временные противопоказания

- ✓ Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок
- ✓ Плановые прививки проводятся через 1-2 недели после выздоровления или в период ремиссии
- ✓ При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. прививки проводятся сразу после нормализации температуры

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Снижение заболеваемости и смертности от вакцино-предотвращаемых инфекций в США

	Cases (All post-vaccine cases refer to 2006)			Deaths (All post-vaccine deaths refer to 2004)		
Diphtheria	Pre-vaccine: 158 cases per million per year (1936-45)	100% Reduction	Post-vaccine: 0 cases per million per year	Pre-vaccine: 13.7 deaths per million per year (1936-45)	100% Reduction	Post-vaccine: 0 deaths per million per year
Measles	Pre-vaccine: 3044 cases per million per year (1953-62)	99.99% Reduction	Post-vaccine: 0.2 cases per million per year	Pre-vaccine: 2.5 deaths per million per year (1953-62)	100% Reduction	Post-vaccine: 0 deaths per million per year
Mumps	Pre-vaccine: 830 cases per million per year (1963-68)	97.4% Reduction	Post-vaccine: 22 cases per million per year	Pre-vaccine: 0.2 deaths per million per year (1963-68)	100% Reduction	Post-vaccine: 0 deaths per million per year
Tetanus	Pre-vaccine: 4 cases per million per year (1947-49)	96.6% Reduction	Post-vaccine: 0.14 cases per million per year	Pre-vaccine: 3.2 deaths per million per year (1947-49)	99.6% Reduction	Post-vaccine: 0.01 deaths per million per year
Hepatitis A	Pre-vaccine: 465 cases per million per year (1986-95)	89% Reduction	Post-vaccine: 51 cases per million per year	Pre-vaccine: 0.5 deaths per million per year (1986-95)	88.7% Reduction	Post-vaccine: 0.06 deaths per million per year
Acute Hepatitis B	Pre-vaccine: 273 cases per million per year (1982-91)	83.9% Reduction	Post-vaccine: 44 cases per million per year	Pre-vaccine: 1 death per million per year (1982-91)	83.6% Reduction	Post-vaccine: 0.16 deaths per million per year

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Снижение заболеваемости от вакцино-предотвращаемых инфекций в России

Инфекционное заболевание Infection	«Довакцинальный период» Time before vaccination		Число новых случаев в 2018 г. Number of new cases in 2018	Изменение, коэффициент Ratio
	Число случаев Number of cases	Год исследования The year of the research		
Дифтерия Diphtheria	349 866	1913	3	>10 000
Коклюш Pertussis	557 878	1958	10 421	53,5
Корь Measles	1 401 876	1962	2 538	552,4
Краснуха Rubella	484 987	1986	5	>10 000
Эпидемический паротит Mumps	757 964	1964	443	1711,0
Полиомиелит Polio	13 492	1958	0	–
Столбняк Tetanus	1043	1955	0	–
Гепатит А Hepatitis A	401 308	1983	4 165	96,4
Гепатит В Hepatitis B	64 140	1999	993	64,6
Ветряная оспа* Varicella	606 410	2000	837 829	0,7

Ермоленко К. Д., Харит С. М., Рулева А. А. и др. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

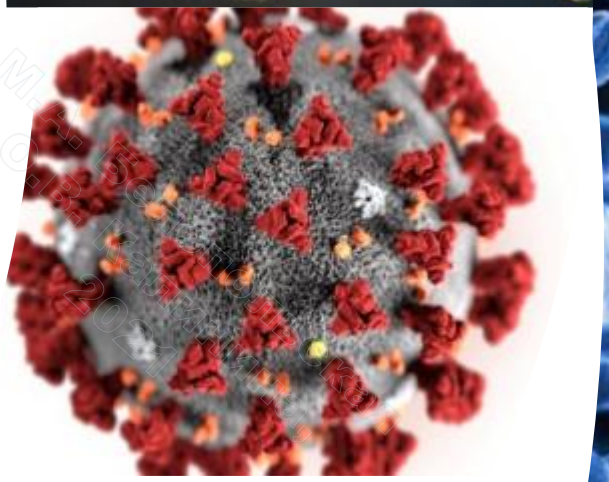
Вирусные инфекции, для которых вакцины пока не разработаны

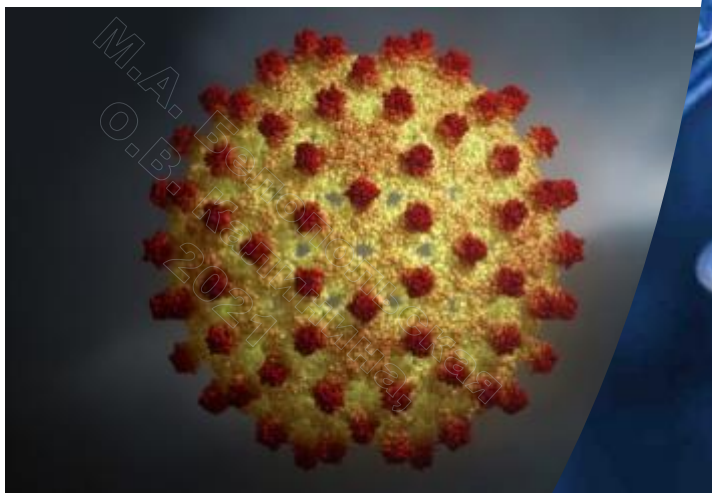
- ✓ ВИЧ-инфекция
- ✓ Вирусный гепатит С
- ✓ Вирусный гепатит Дельта
- ✓ Цитомегаловирус
- ✓ Вирус Денге
- ✓ Другие…

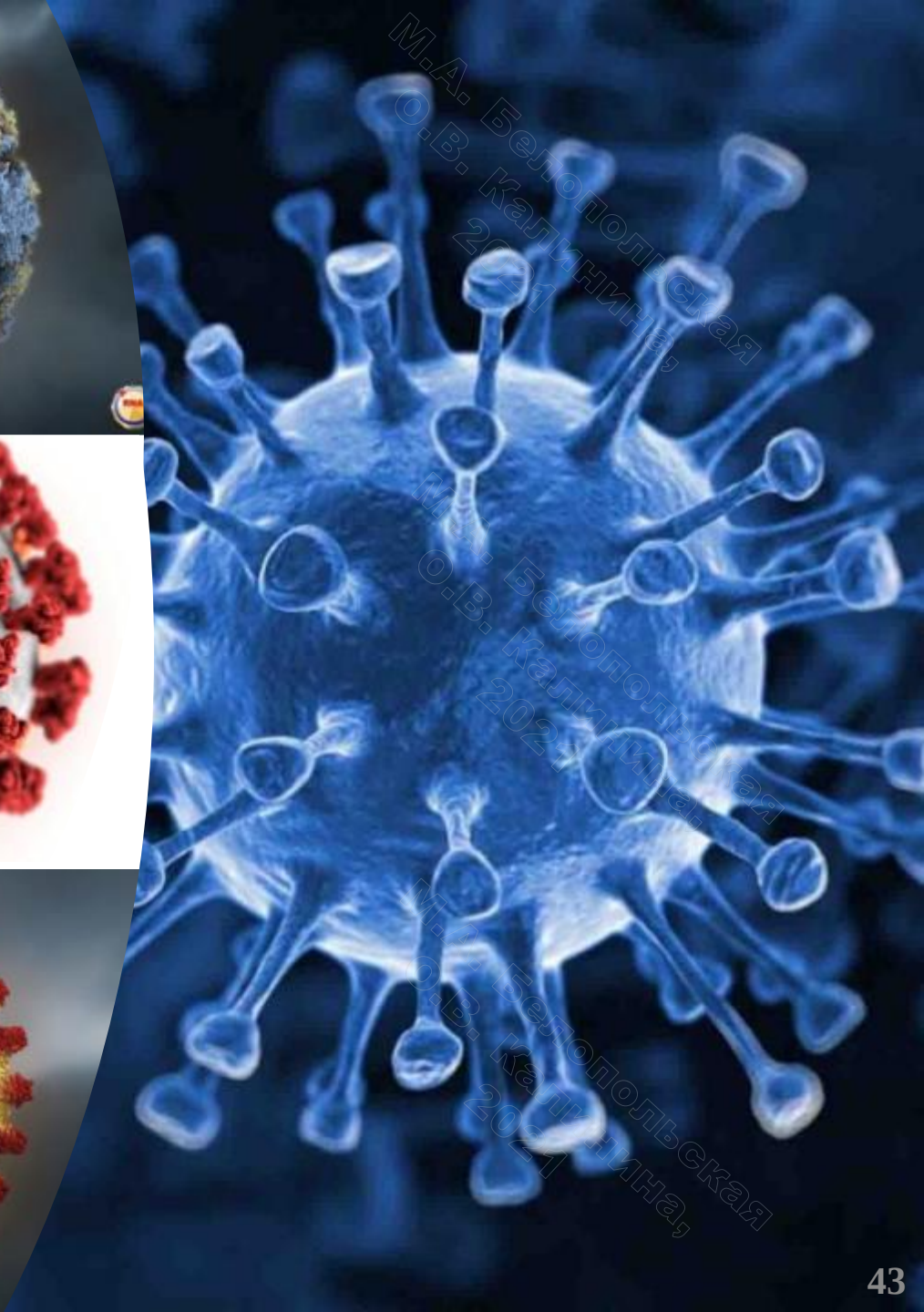
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

ВИРУСЫ

- *Measles virus*
- *Rubella virus*
- *Hepatitis A virus*
- *Hepatitis B virus*
- *Tick-both encephalitis virus*
- *Influenza virus A, B, C*
- *Papillomavirus*
- *Human Coronavirus*

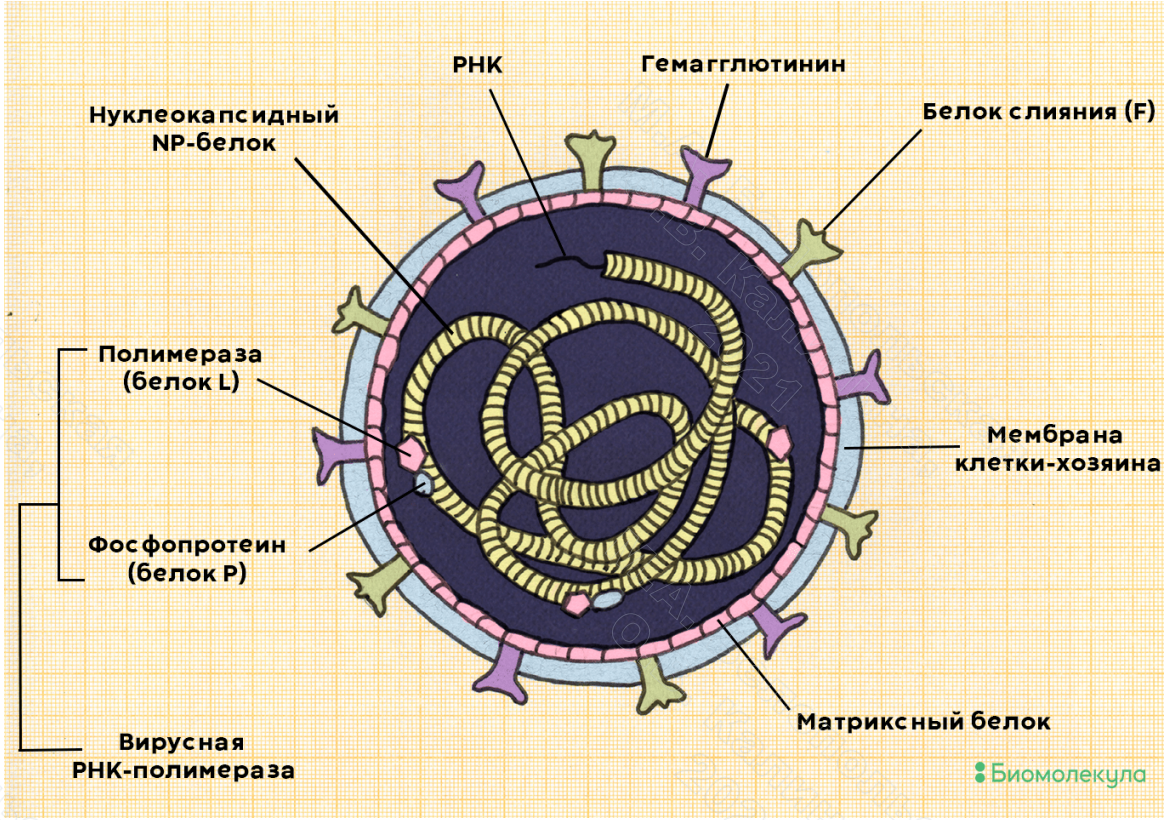






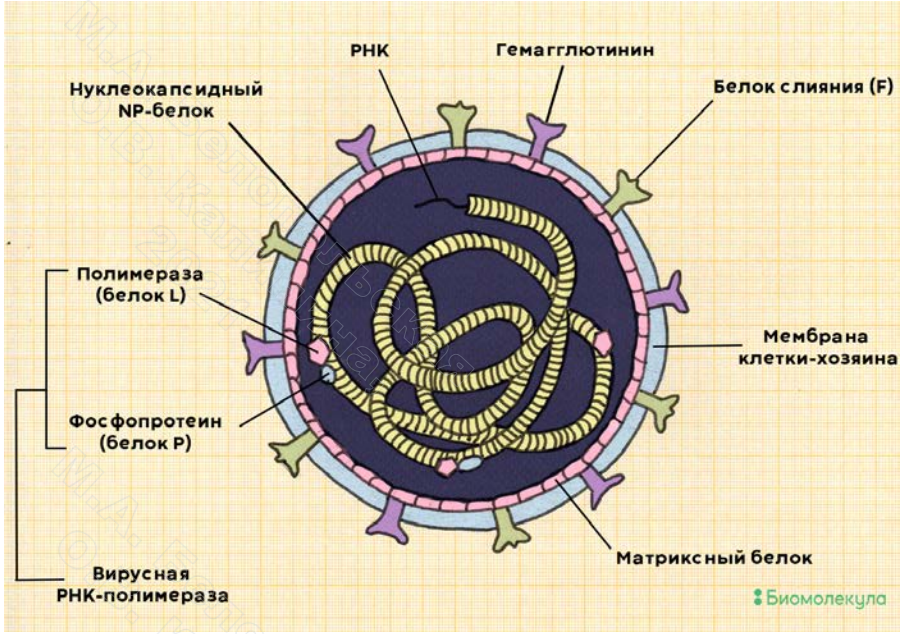
М.А. Белополь-ская О.В. Калинина, 2021

Корь



М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

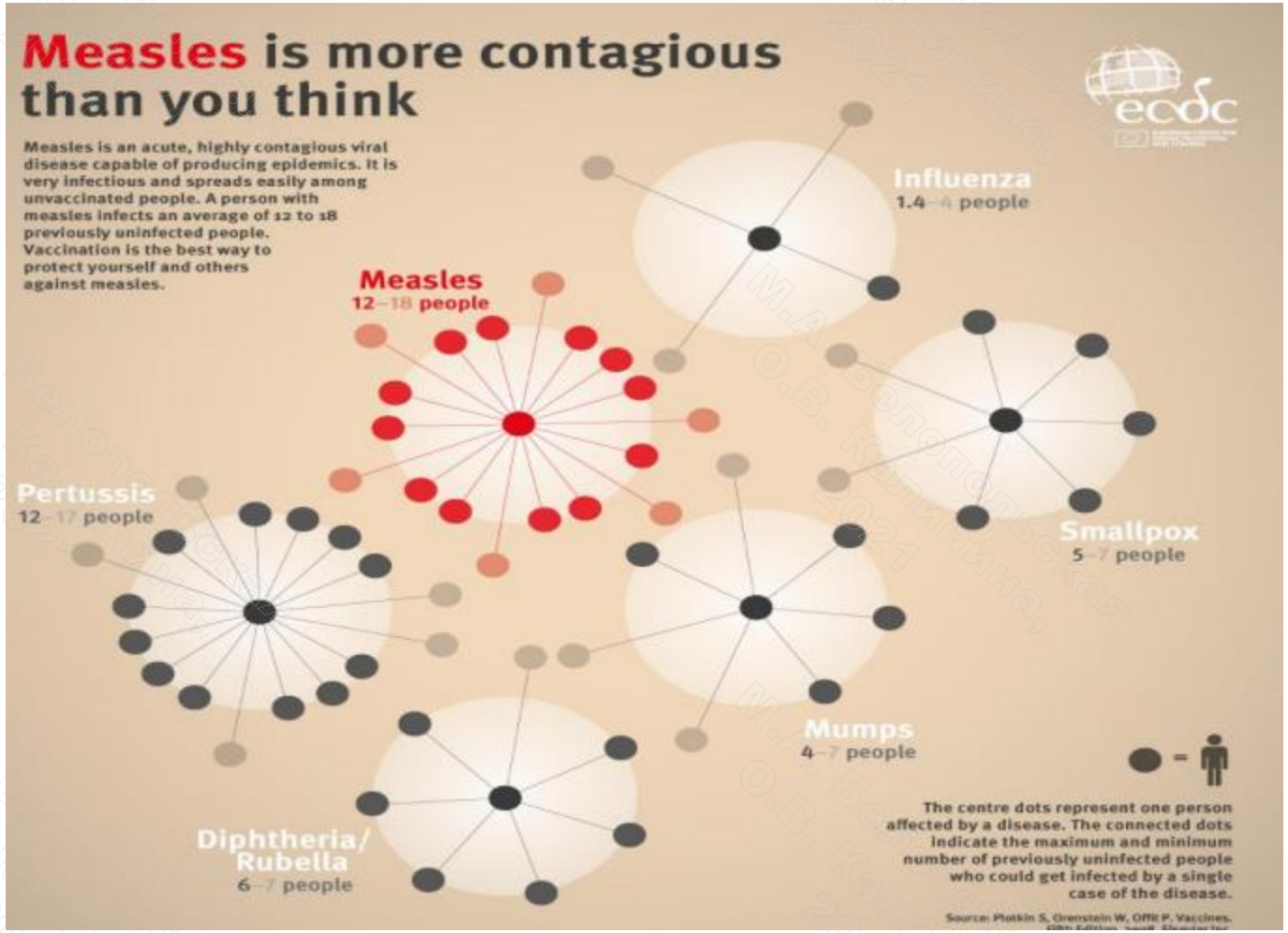
Measles morbillivirus



- ✓ РНК-содержащий вирус — возбудитель кори и подострого склерозирующего панэнцефалита (при персистировании вируса в ЦНС)
- ✓ Сем. *Paramyxoviridae*, род *Morbillivirus*
- ✓ Инфицирует человека и некоторые виды обезьян

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

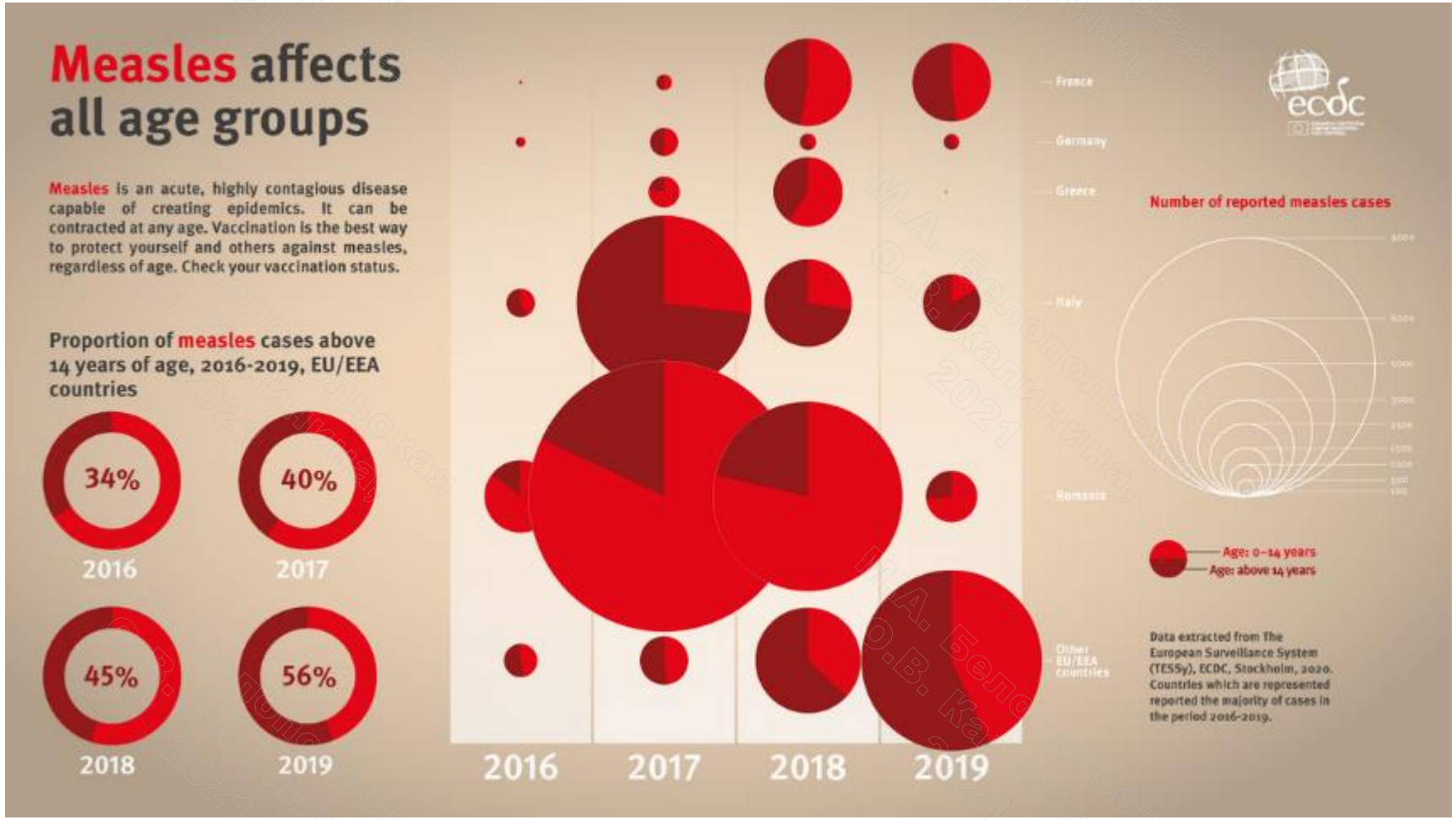
Корь



https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/measles-more-contagious-you-think

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

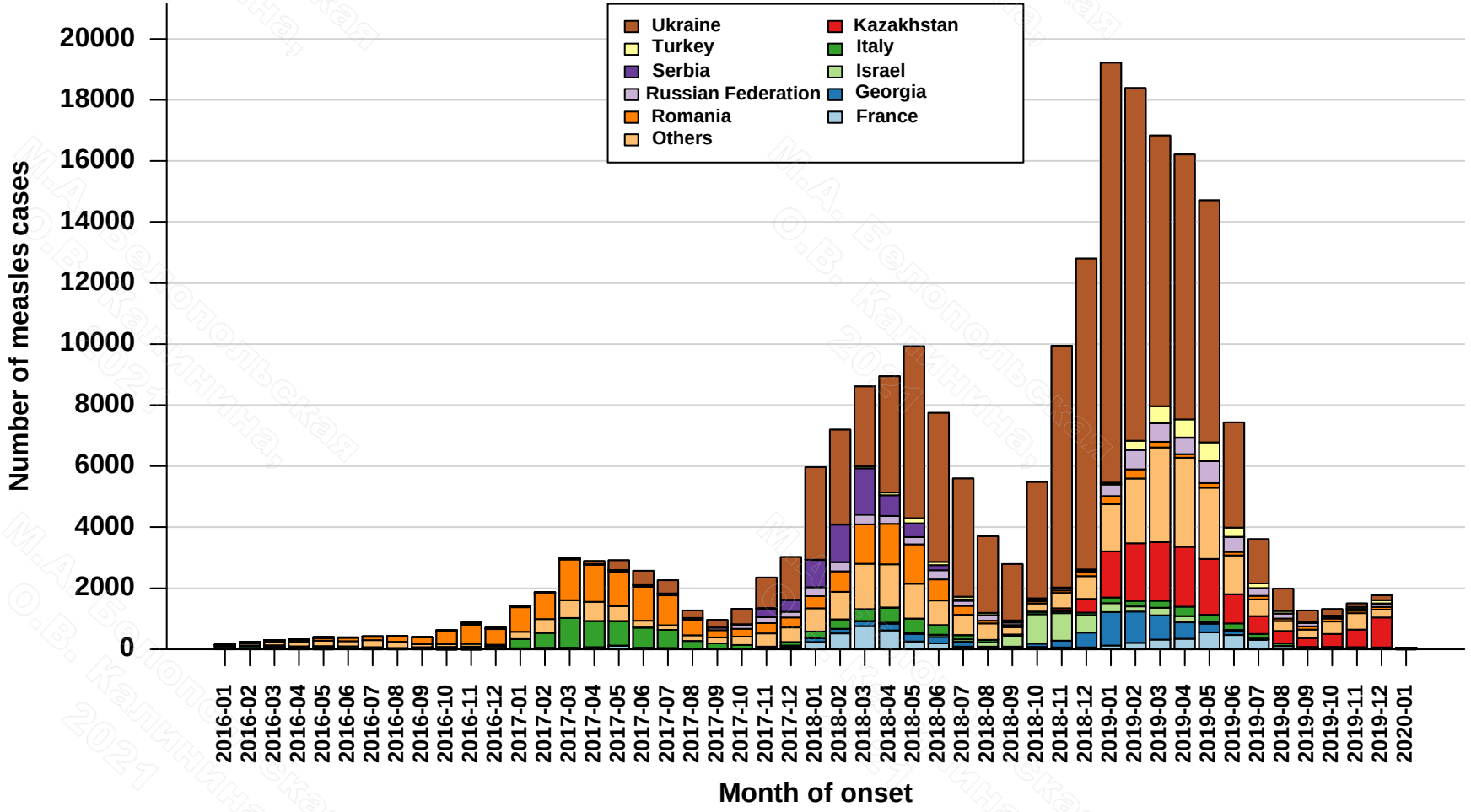
Возрастной состав заболевших корью



https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/measles-affects-all-age-groups-2016-2019-data

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Распространенность кори (EUR) 2016-2020



М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

Заболеваемость корью в РФ

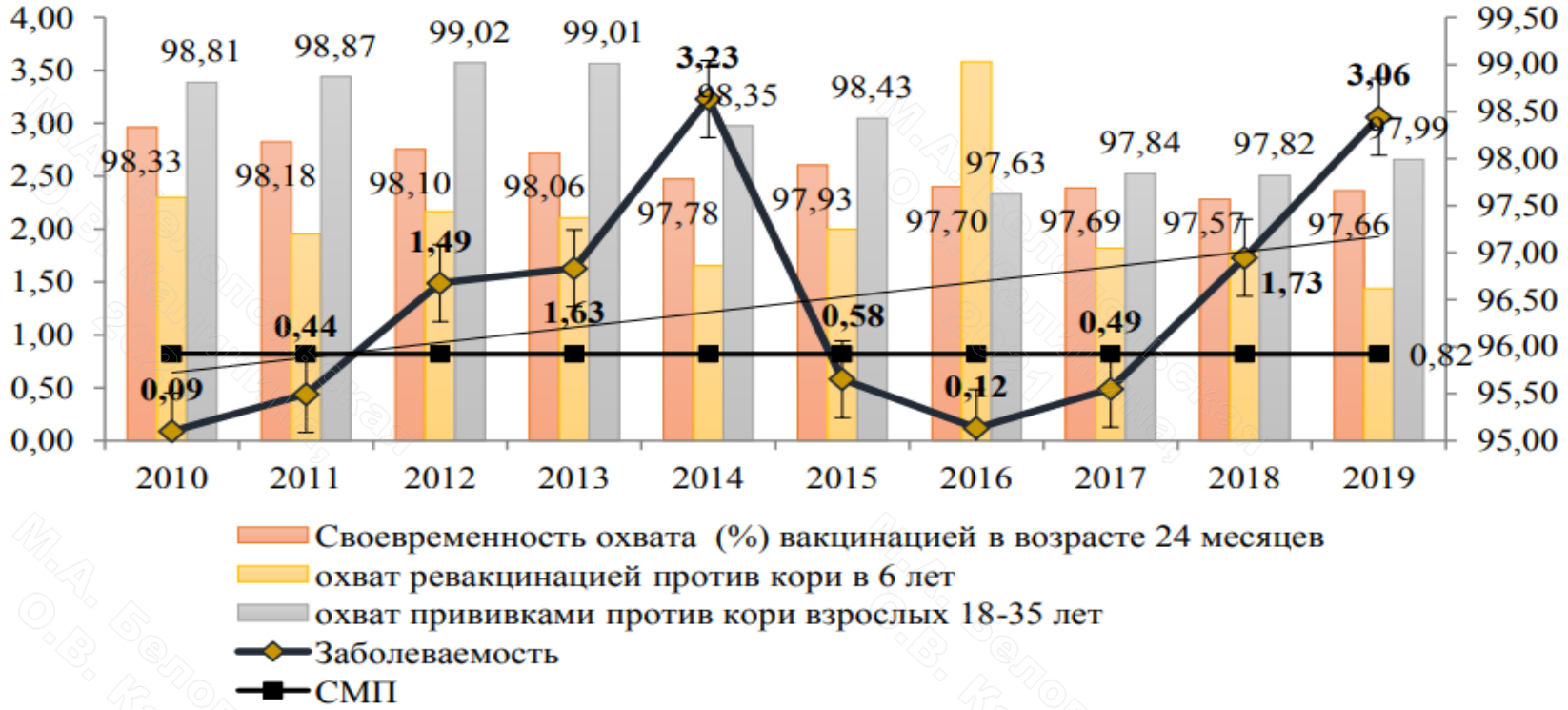
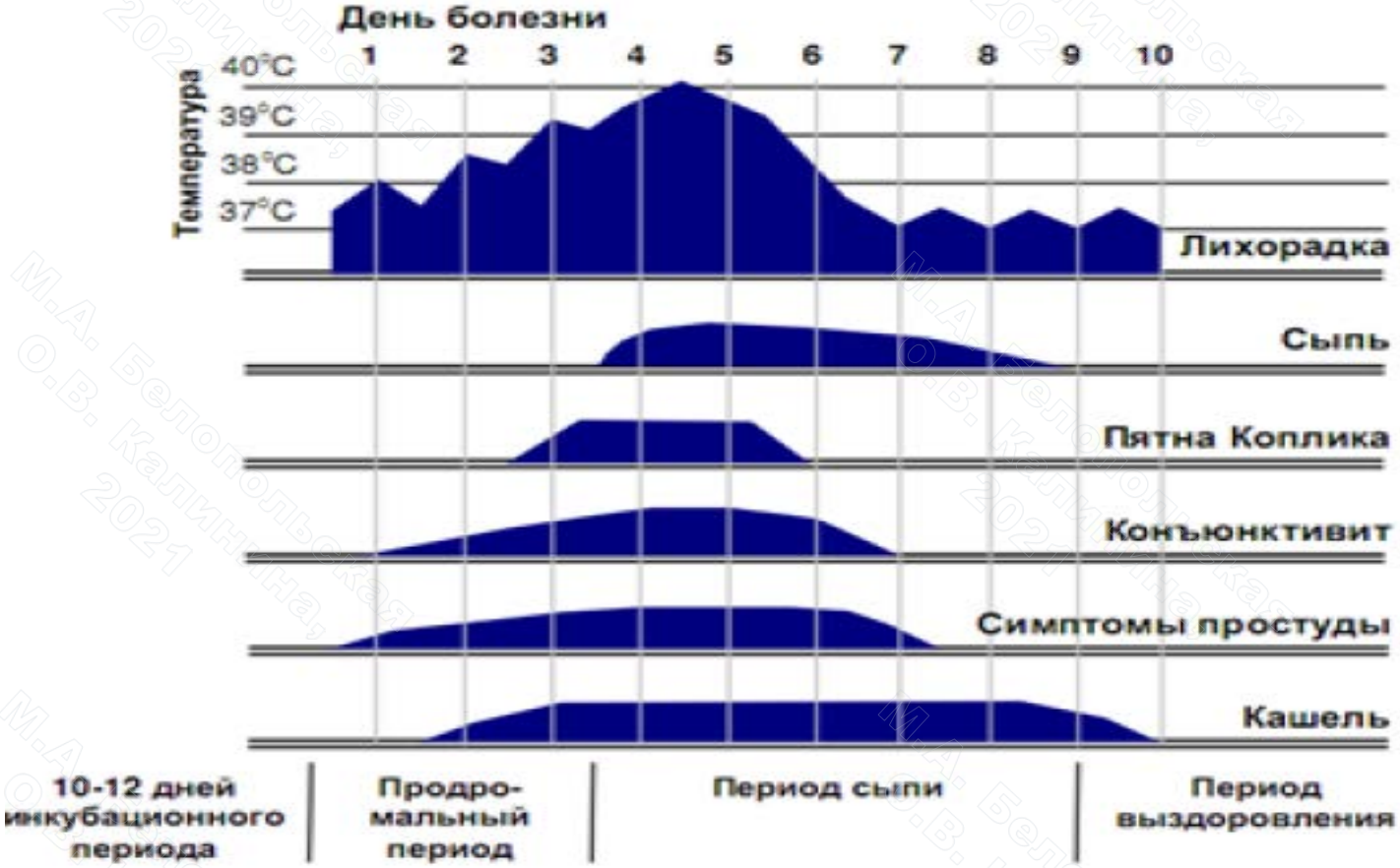


Рис. 129. Динамика заболеваемости корью, на 100 тыс. населения

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году»

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Клиническая картина кори



Bankamp, Bettina et al. Successes and challenges for preventing measles, mumps and rubella by vaccination, Current Opinion in Virology.- 2019.- Vol. 34.- P. 110-116.

М.А. Белопольская, О.В. Калинина, 2021

Осложнения кори

- ✓ бронхит, пневмония, ларингит, ларинготрахеит, ложный круп, бронхиолит
- ✓ отит, евстахиит, мастоидит
- ✓ стоматит, энтерит, колит
- ✓ блефарит, кератит, кератоконъюнктивит
- ✓ менингоэнцефалит, менингит, миелит, энцефалит
- ✓ пиодермия, абсцесс, флегмона

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцинация от кори в России

- ✓ 1968 г. массовая однократная вакцинация детей с 12 месяцев и других слоев населения
- ✓ 1987 г. начало ревакцинации детей в возрасте 6 лет
- ✓ 1997 г. массовая ревакцинация детей в возрасте 6 лет
- ✓ 2017 г. однократная вакцинация 97,7%, ревакцинация 97,1%

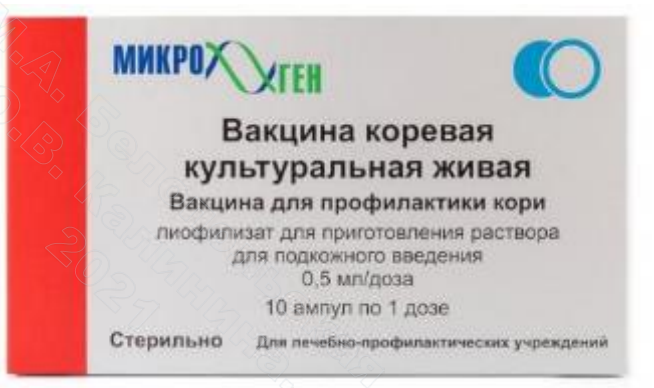
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцина коревая

Одна прививочная доза препарата (0,5 мл) содержит:

- ✓ **Действующее вещество**: вирус кори — не менее 1 000 (3,0 lg) тканевых цитопатогенных доз (ТЦД50)

- ✓ **Вспомогательные вещества**: стабилизатор — смесь 0,04 мл водного раствора ЛС-18* и 0,01 мл 10% раствора желатина; гентамицина сульфат — не более 10 мкг.



- ✓ Готовится методом культивирования аттенуированного штамма вируса кори Ленинград-16 (Л-16) на первичной культуре клеток эмбрионов перепелов

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Показания для применения

- ✓ Детей в возрасте 12 мес и 6 лет, не болевшие корью, вакцинируют двукратно с интервалом не менее 6 мес
- ✓ Детей, родившихся от серонегативных к вирусу кори матерей, вакцинируют в возрасте 8 мес и 6 лет двукратно с интервалом не менее 6 мес
- ✓ Детей в возрасте от 1 года до 18 лет (включительно) и взрослых в возрасте до 35 лет (включительно), не привитых ранее, не имеющих сведений о прививках против кори, не болевших корью ранее, вакцинируют двукратно с интервалом не менее 3-х месяцев между прививками

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Показания для применения

- ✓ Лица, привитые ранее однократно, подлежат однократной повторной иммунизации с интервалом между прививками не менее 3-х месяцев
- ✓ Экстренную профилактику проводят контактным лицам из очагов заболевания без ограничения возраста, ранее не болевшим, не привитым и не имеющим сведений о профилактических прививках против кори или однократно привитым. При отсутствии противопоказаний вакцину вводят не позднее, чем через 72 ч после контакта с больным

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

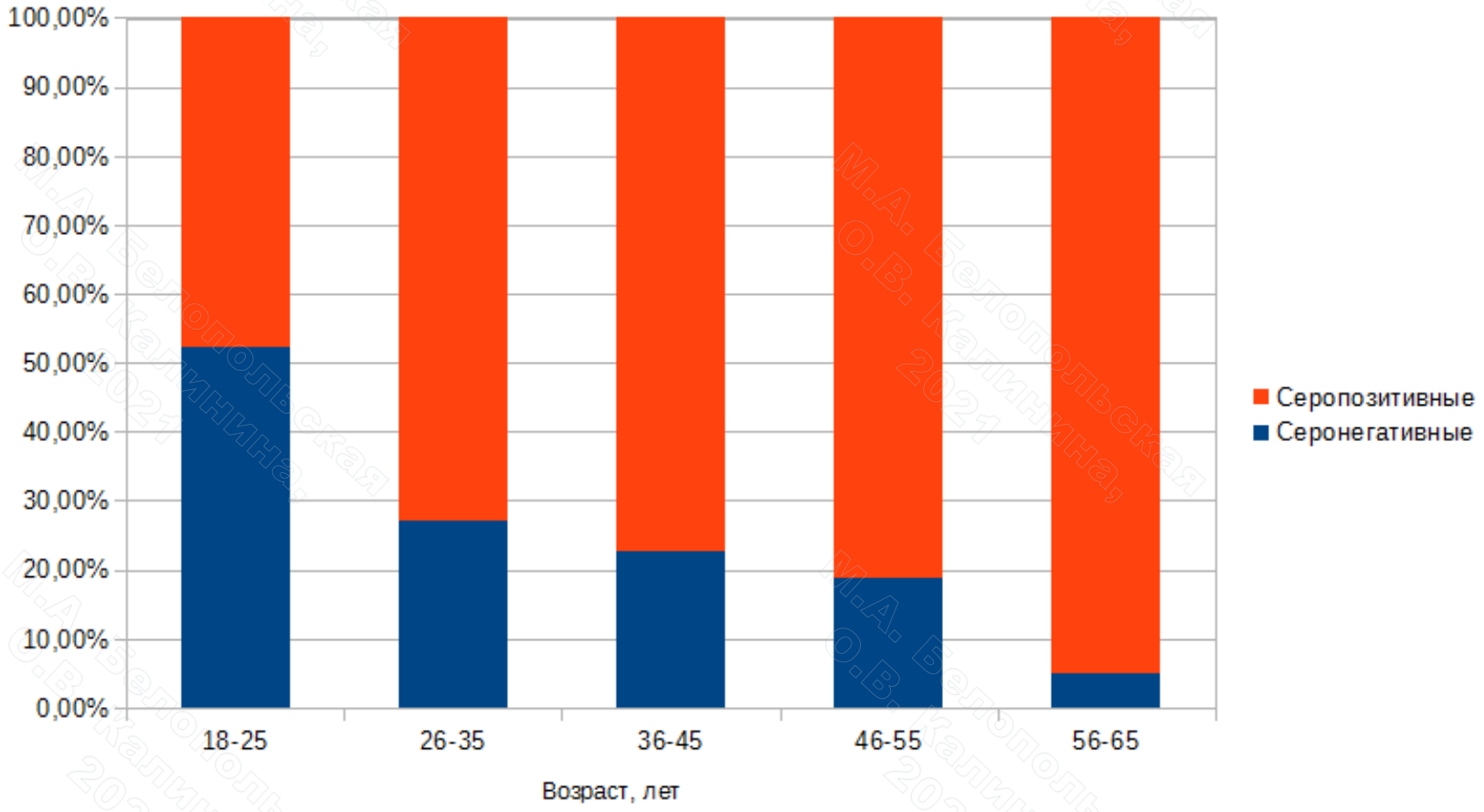
Тестирование после вакцинации

Защитный уровень антител IgG к кори ≥ 0,18 IU/L

- ✓ серологическое тестирование до вакцинации возможно, но массово не рекомендуется
- ✓ нет необходимости в плановой проверке на наличие иммунитета у лиц после вакцинации

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

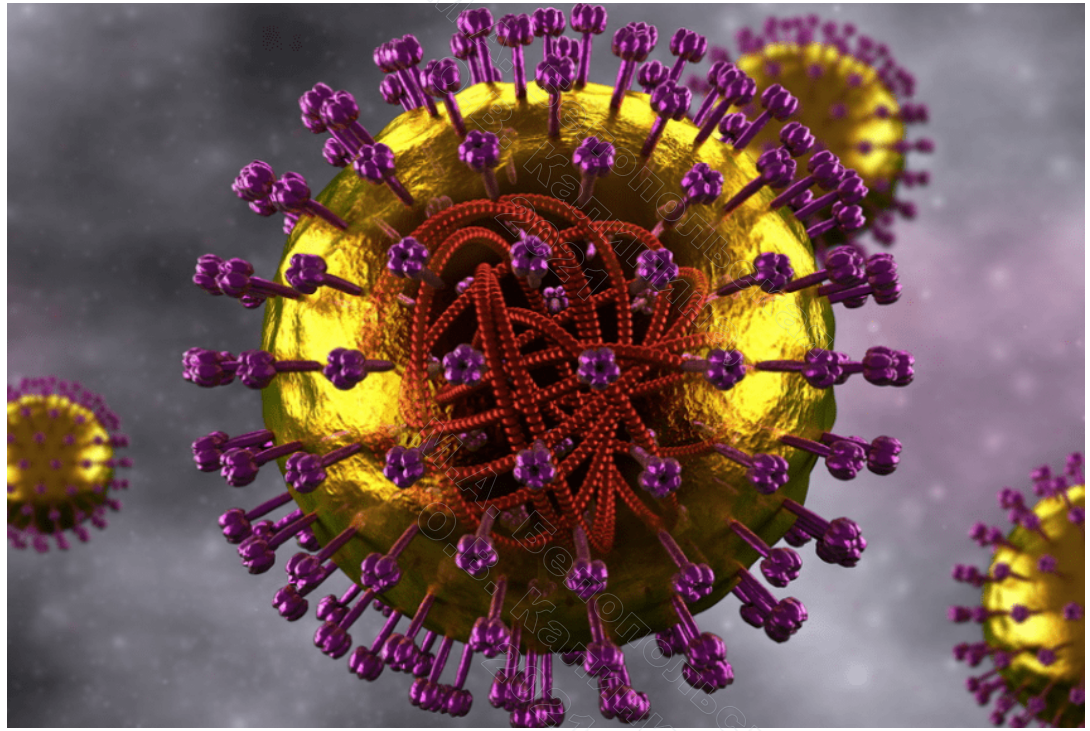
Напряженность иммунитета к кори в различных возрастных группах



Белопольская М.А. и др. Журнал инфектологии, 2020

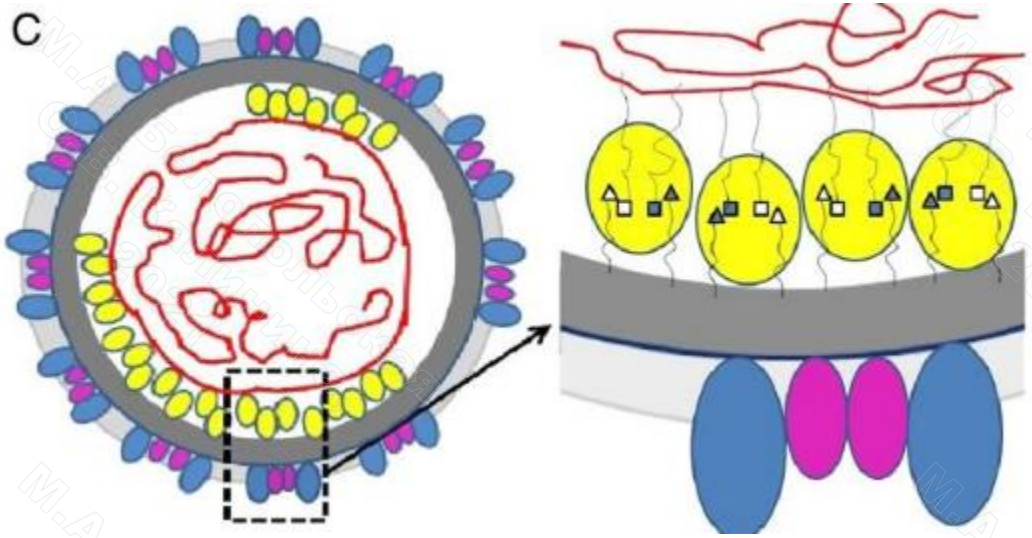
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Краснуха



М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

Rubella virus



- ✓ ssРНК-содержащий вирус, 9600 bp
- ✓ Род Rubivirus, сем. *Togaviridae*
- ✓ *Оболочечный*
- ✓ *Структурные белки Core, E1, E2*
- ✓ *Два неструктурных белка p90, p150*

Mangala Prasad V, et al. Rubella virus capsid protein structure and its role in virus assembly and infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Dec 10;110(50):20105-10.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Краснуха в России

- ✓ 2018 г. всего 5 случаев (0,0034 на 100 тыс. населения)
- ✓ В 2019 г. число заболевших увеличилось до 34 случаев (0,02 на 100 тыс. населения)
- ✓ В основном взрослое население в возрасте 20-35 лет, не привитые против краснухи
- ✓ В 2019 году в г. Санкт-Петербурге зарегистрирован случай краснухи у беременной женщины

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Клиническая картина краснухи

- ✓ **Инкубационный период**: от 11 до 24 дней
- ✓ **Продромальный период**: от нескольких часов до суток
- ✓ **Период разгара**: продолжается 2-3 дня

  Характеризуется максимальной выраженностью лихорадки, интоксикационного, катарального синдромов, появлением экзантемы
- ✓ **Период реконвалесценции**

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Осложнения краснухи

- ✓ Наиболее часто — артриты, которые развиваются чаще у взрослых (30% у мужчин, 5-6% у женщин). Обычно поражаются мелкие суставы кистей рук, реже — коленные и локтевые.
- ✓ Краснушный энцефалит 1 на 5000-7000 заболеваний краснухой — летальность 15-20%. Возможно развитие менингоэнцефалита, энцефаломиелита.
- ✓ Крайне редко — невриты, полиневриты, пневмонии, отит, нефрит, сахарный диабет 1-го типа.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Краснуха у беременных

- ✓ Самопроизвольный выкидыш — 10-40%
- ✓ Мертворождение — 20%
- ✓ Ранняя неонатальная смерть — 25%
- ✓ Синдром врожденной краснухи (триада Грегга: поражение глаз, пороки сердца, глухота) — ежегодно около 100 000 случаев СВК в мире

Тихомирова К.К. и др., 2020,
WHO, June 2020

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины от краснухи, зарегистрированные в России

Название	Производитель
Рудивакс	Авентис Пастер, Франция
Вакцина против краснухи аттенуированная	Институт иммунологии, Инк., Республика Хорватия
Эрвевакс	ГлаксоСмит Кляйн Байолоджикалс, Бельгия
Вакцина против краснухи живая аттенуированная лиофилизированная	Серум институт оф Индия Лтд., Индия

- ✓ Вакцины содержат небольшое количество неомицина

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцина против краснухи

Одна прививочная доза (0,5 мл) содержит:

- ✓ **Действующее вещество**: аттенуированный штамм RA 27/3 вируса краснухи не менее 1000 тканевых цитопатогенных доз (ТЦД50).

- ✓ **Вспомогательные вещества**:
  стабилизатор — смесь 0,100 мл водного раствора ЛС-18 и 0,025 мл 10% раствора желатина.

- ✓ Препарат готовят методом культивирования аттенуированного штамма вируса краснухи RA 27/3 на диплоидных клетках человека MRC-5.
- ✓ Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Показания для применения

- ✓ Профилактика краснухи
- ✓ В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок вакцинацию проводят в возрасте 12 мес, ревакцинацию — в 6 лет
- ✓ Национальный календарь профилактических прививок предусматривает вакцинацию детей в возрасте от 1 года до 18 лет, женщин от 18 до 25 лет (включительно), не болевших, не привитых, привитых однократно, не имеющих сведений о прививках против краснухи

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Тестирование после вакцинации

Защитный уровень антител IgG к краснухе ≥ 10 IU/L

- ✓ Серологическое тестирование до вакцинации рекомендовано взрослым, не болевшим краснухой, не вакцинированным в прошлом
- ✓ Входит в плановое обследование беременных в первом триместре
- ✓ Нет необходимости в плановой проверке на наличие иммунитета у лиц после вакцинации
- ✓ При наличии антител к вирусу краснухи в сыворотке крови повторную вакцинацию не проводят

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Профиль страны — элиминация кори и краснухи
Российская Федерация

Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро

Статус элиминации кори

2017 Эндемична
2018 Эндемична

Source:European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC) meeting report: http://www.euro.who.int/8thRVC

Статус элиминации краснухи

2017 Элиминирована
2018 Элиминирована

Source:European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC) meeting report: http://www.euro.who.int/8thRVC

Эпиднадзор за корью и краснухой

Национальный эпиднадзор за корь, краснуха и СВК, основанный на индивидуальных данных

Лабораторное подтверждение диагноза корь, краснуха и СВК

Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form on immunization, 2018

Демографическая информация, 2018

Общее население	145 734 038
< 1 года	1 858 396
< 5 лет	9 497 438

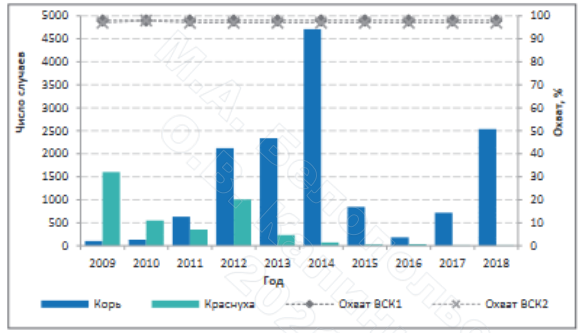
Source: World Population Prospects: The 2019 Revision, New York, United Nations

Календарь прививок против кори и краснухи*, 2018

	Вакцина	Календарь	Год внедрения	
ВСК1	КПК	12 месяцев	ВСК2	1987
ВСК2	КПК	6 лет	ВСКр	2000
Вакцинация против кори в школе				да

Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form on immunization, 2018
КПК = вакцина против кори-паротита-краснухи; ВСК1 = первая доза вакцины, содержащей коревой компонент; ВСК2 = вторая доза вакцины, содержащей коревой компонент; ВСКр = вакцина, содержащая краснушный компонент
* Вакцина против кори предоставлена всем лицам в возрасте от 18 до 55 лет

Случаи кори и краснухи и охват иммунизацией, 2009–2018



Source: WHO/UNICEF Joint Reporting Form on immunization, 2018 and WHO/UNICEF Estimates of National Immunization Coverage (WUENIC), 2018
ВСК1 = первая доза вакцины, содержащей коревой компонент
ВСК2 = вторая доза вакцины, содержащей коревой компонент

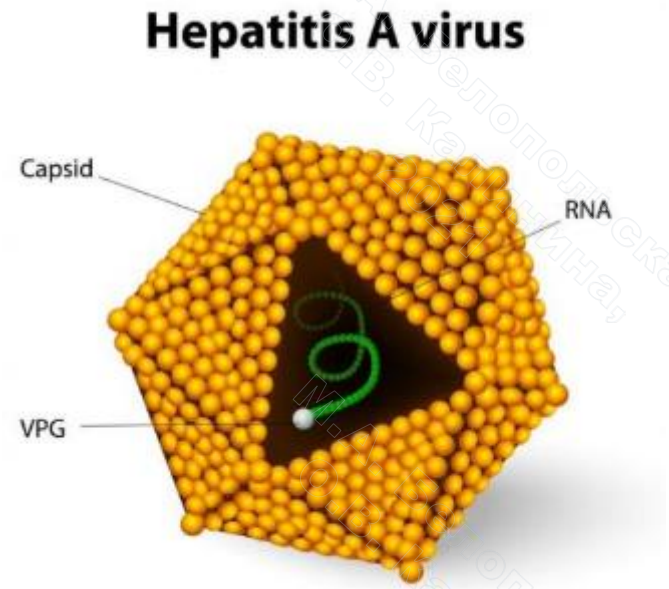
Используемое определение «вспышки»

Минимум два случая кори или краснухи, включая эпидемиологически связанные случаи

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337796/WHO-EURO-2020-1502-41252-56142-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y

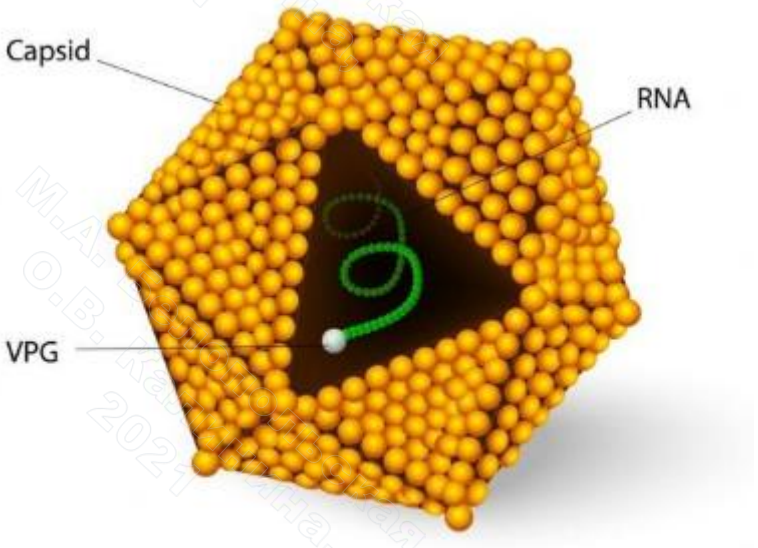
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Гепатит А

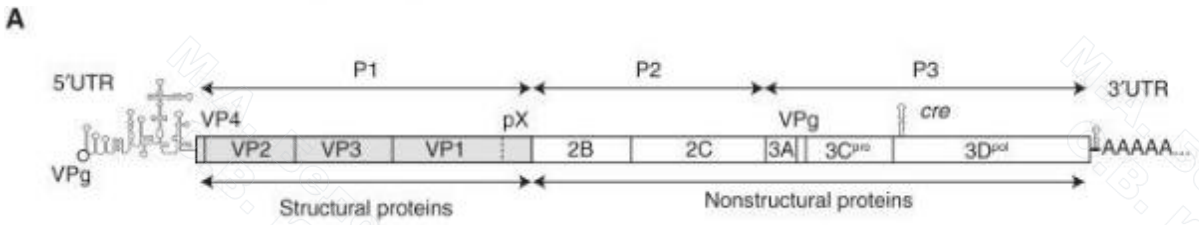


М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вирус гепатита А



- ✓ РНК-содержащий вирус
- ✓ Без оболочки
- ✓ Genus *Hepatovirus*
- ✓ Family *Picornaviridae*
- ✓ 6 генотипов (I – VI)
- ✓ Субгенотипы (IA, IB, IIIA, IIIB)

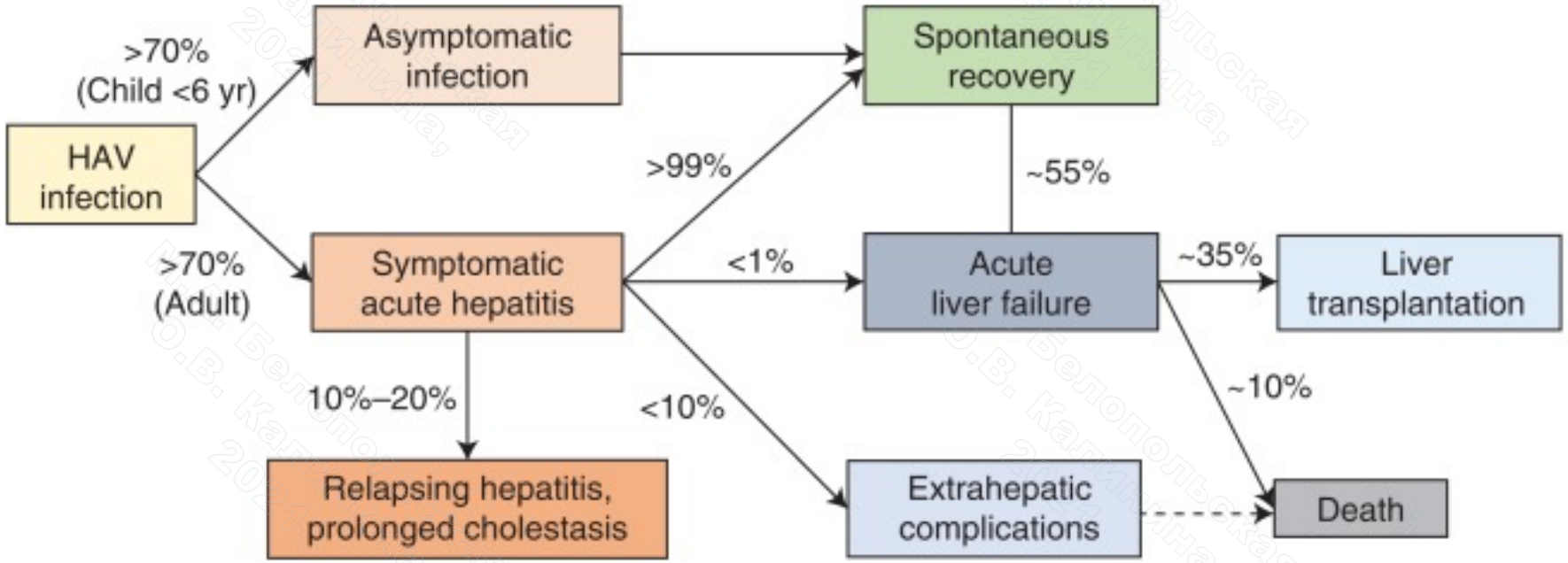


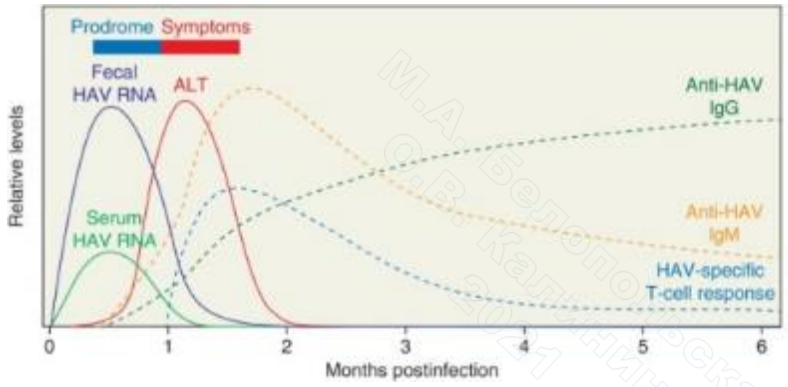
McKnight KL, Lemon SM. Hepatitis A Virus Genome Organization and Replication Strategy. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Dec 3;8(12)

- ✓ Длительное время сохраняет инфекционную активность в окружающей среде, выдерживает низкий pH
- ✓ Инактивируется при нагревании выше 85°C в течение 1 минуты

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Гепатит А: течение инфекции





Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9):a031708.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Динамика вакцинации и заболеваемости гепатитом А в РФ

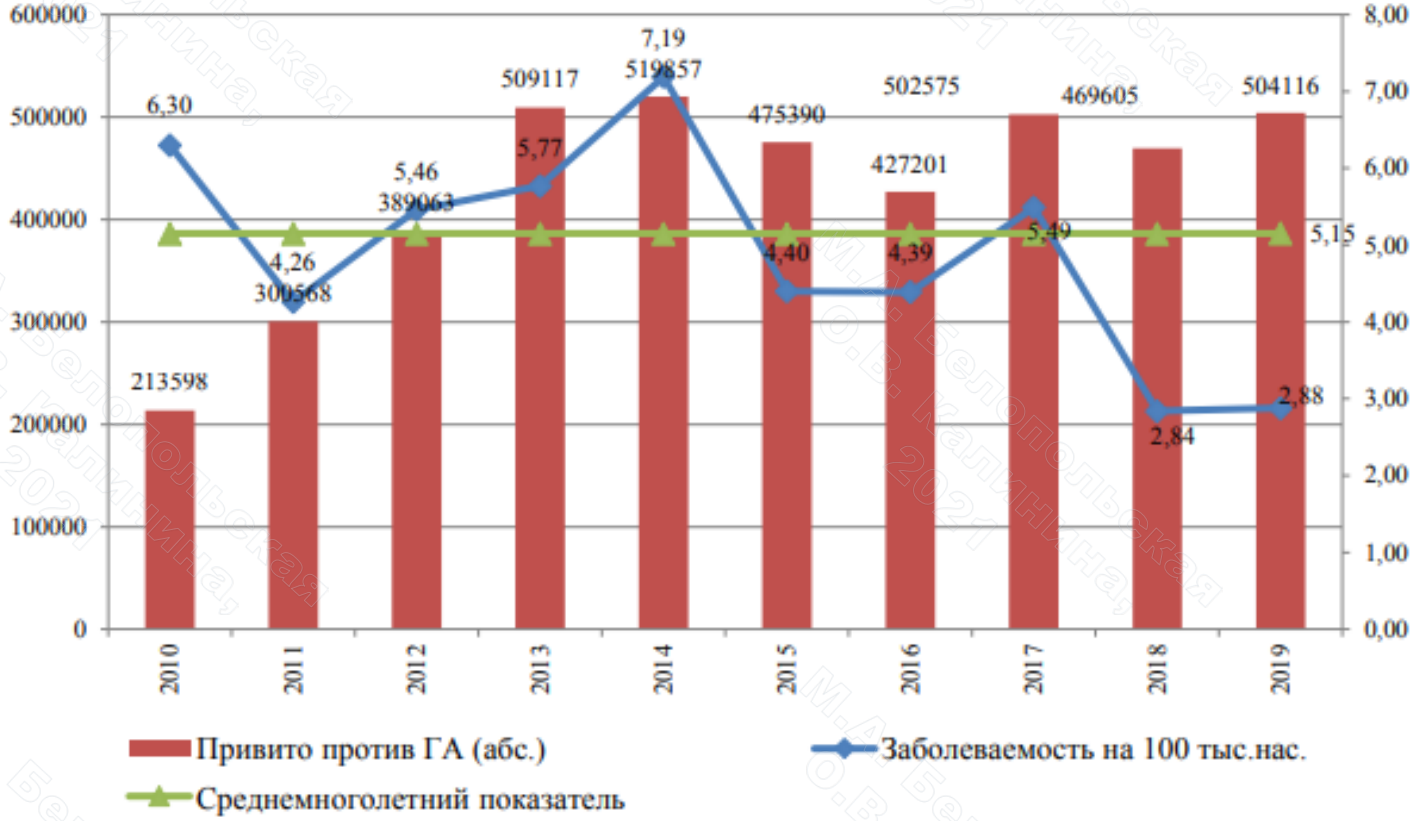


Рис. 122. Динамика заболеваемости гепатитом А (показатель на 100 тыс. населения) и количество привитых против гепатита А (абс.) в Российской Федерации, 2010–2019 гг.

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году»

Вакцины против HAV

- ✓ Моновалентные инактивированные вакцины
- ✓ Живые аттенуированные вакцины (на основе штаммов HAV H2 или LA-1): производятся и используются в основном в Китае, иногда в Индии

Table 1. Monovalent and hepatitis A antigen containing HAV vaccines brands reported on in the publications reviewed (Tables 2–5).

Trade name	HAV strain	Adjuvant	HAV antigen Dose/Volume (mL) per Injection		Manufacturer (Country)
			Pediatric	Adult	
Inactivated vaccines с 1990 гг					
Avaxim	GBM	Aluminum hydroxide	80 U/0.5	160 U/0.5	Sanofi Pasteur (France)
Epaxal[a]	RG-SB	Virosomes	12 IU/0.25	24 IU/0.5	Crucell/Janssen[b] (Switzerland)
Havrix	HM-175	Aluminum hydroxide	720 EU/0.5	1440 EU/1.0	GSK (Belgium)
Healive	TZ84	Aluminum hydroxide	250 U/0.5	500 U/1.0	Sinovac Biotech (China)
Twinrix (+HBsAg)	HM-175	Aluminum hydroxide	360 EU/0.5	720 EU/1.0	GSK (Belgium)
VAQTA	CR-326	Aluminum hydroxide	25 U/0.5	50 U/1.0	MSD (USA)
Live-attenuated vaccines с 2000 гг					
Biovac-A	H2	None	6.5log $TCID_{50}$/0.5 mL	6.5 log $TCID_{50}$/1.0 mL	Zhejiang Pukang Biotech (China)
HAVAC	LA-1	None	6.5log $TCID_{50}$/0.5 mL	6.5 log $TCID_{50}$/1.0 mL	Changchun Inst. of Biologic Products (China)

Herzog C et al. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects - a review of the evidence. Hum Vaccin Immunother. 2021 May 4;17(5):1496-1519.

Вакцины против HAV, зарегистрированные в России

Название	Производитель
АЛЬГАВАК М	ЗАО «Вектор-БиАльгам», Россия
АВАКСИМ	Авентис Пастер. Франция
ХАВРИКС	ГлаксоСмит Кляйн Байолоджикалс, Бельгия
ВАКТА	Мерк Шарп Доум Б.В.. Нидерланды

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Альгавак М (вакцина против гепатита А инактивированная)

- ✓ Содержит не менее 50 ИФА единиц инактивированного антигена вируса гепатита А, 0,5 мг алюминия гидроксида, не более 0,15 мг формальдегида, 0,01 М фосфатно-солевой буферный раствор (до 1 мл)

https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_53448.htm

- ✓ Вакцина представляет собой вирионы гепатита А (штамм ЛБА-86), выращенные на культуре перевиваемых клеток 4647, очищенные, концентрированные, инактивированные и адсорбированные на геле алюминия гидроксида

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Хаврикс® (вакцина против гепатита А инактивированная)

- ✓ Стерильная суспензия, содержащая вирус гепатита А (штамм HM175 вируса гепатита А), нактивированный формальдегидом и адсорбированный на гидроксиде алюминия
- ✓ Вакцина содержит неопределяемые следы антибиотика неомицина (менее 10 мг)
- ✓ Вирус культивирован в диплоидных клетках человека MRS5

https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_7068.htm#analogi-po-atx

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Показания для применения

- ✓Лица, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости ГА
- ✓Лица, выезжающие в регионы с высоким уровнем заболеваемости ГА
- ✓Лица, контактные в очагах
- ✓Лица, подверженные профессиональному риску заражения:

  медицинский персонал и персонал по уходу за больными
  персонал детских дошкольных учреждений
  работники канализационных и водопроводных служб
  персонал пищевой промышленности и общественного питания

- ✓Лица из числа особых групп риска:

  пациенты, с хроническими заболеваниями печени
  больные гемофилией
  пациенты с множественными гемотрансфузиями
  наркоманы и др.

https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_53448.htm

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Тестирование после вакцинации

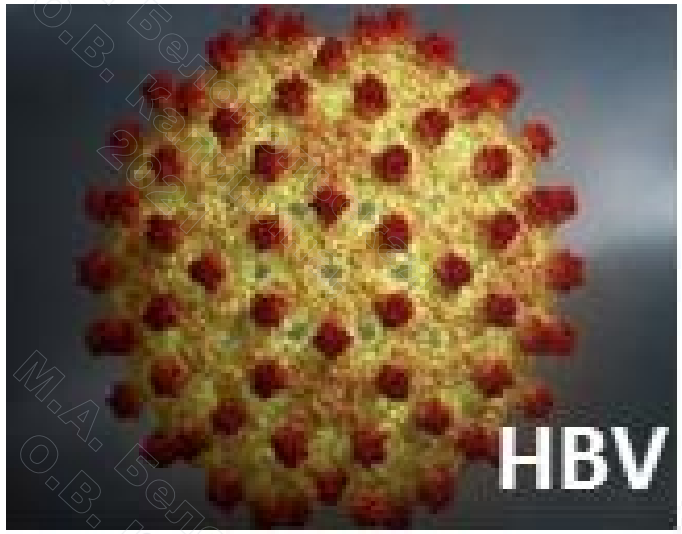
Защитный уровень антител anti-HAV ≥ 20 mIU/mL

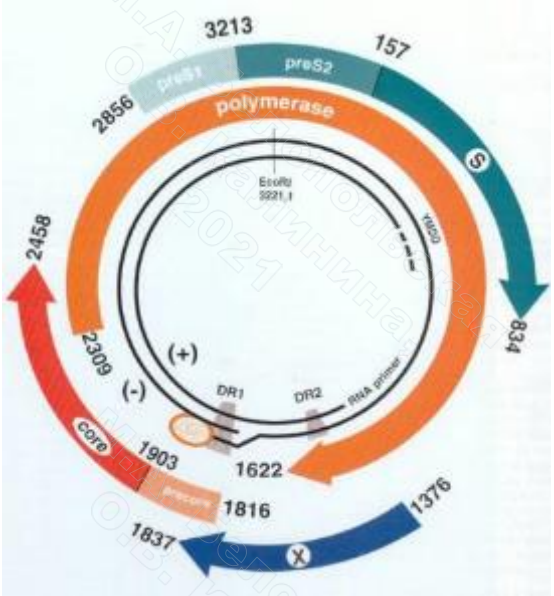
- ✓ Двухдозовая вакцинация **инактивированной** вакциной против ВГА (0 / 6–18 месяцев) приводит у здоровых детей и молодых людей (<50 лет) к пожизненной защите, нет необходимости в ревакцинации через 20 или 30 лет
- ✓ Нет необходимости в плановой проверке на наличие иммунитета у лиц после вакцинации
- ✓ Нет доказательств, подтверждающих необходимость бустерной дозы вакцины против гепатита А

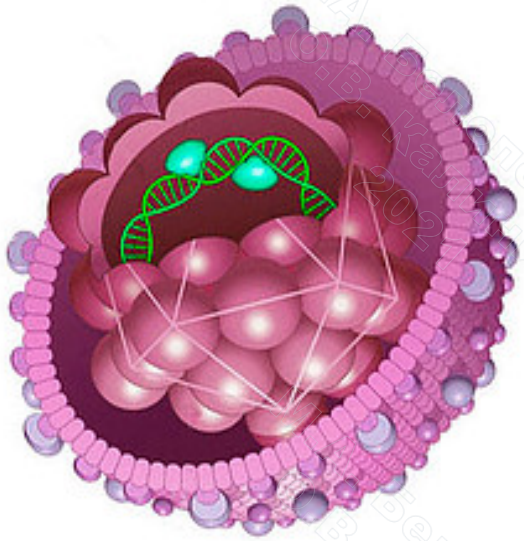
Herzog C et al. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects - a review of the evidence. Hum Vaccin Immunother. 2021 May 4;17(5):1496-1519.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Гепатит В

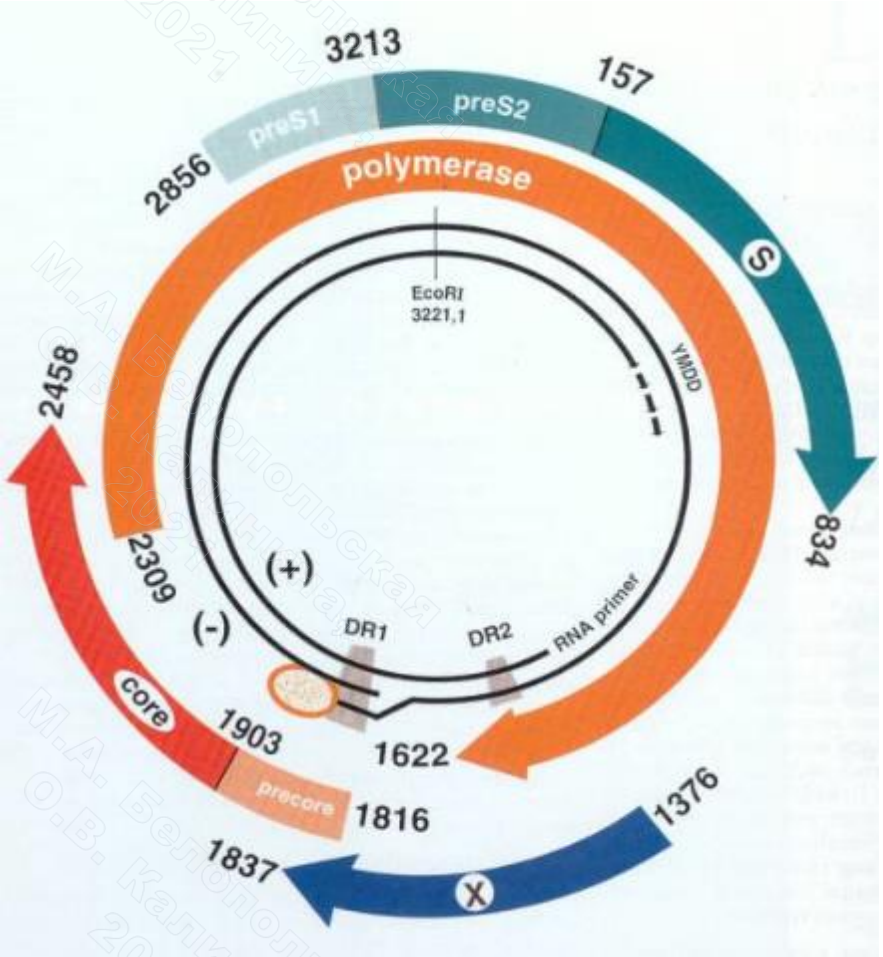






М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

Вирус гепатита В

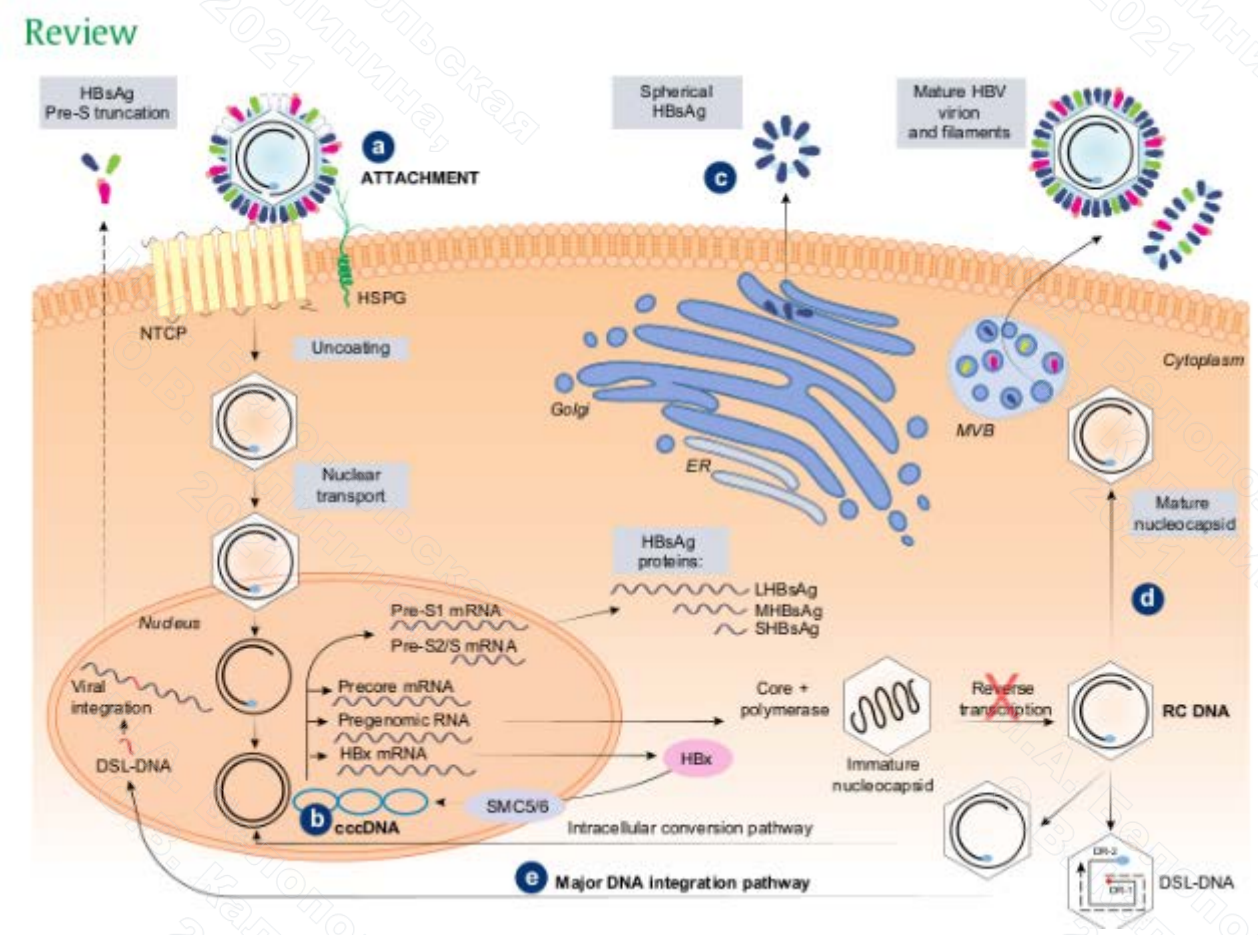


- ✓ ДНК-содержащий вирус
- ✓ Оболочечный
- ✓ Сем. Hepadnaviridae
- ✓ Вирус реплицируется в гепатоцитах человека и высших приматов

•preS1/preS2/S	L, M, S белки оболочки
S-gene	HBsAg (anti-HBs)
•preCore/Core	HBeAg (anti-HBe)
Core gene	HBcAg (anti-HBc IgM/IgG)

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вирус гепатита В

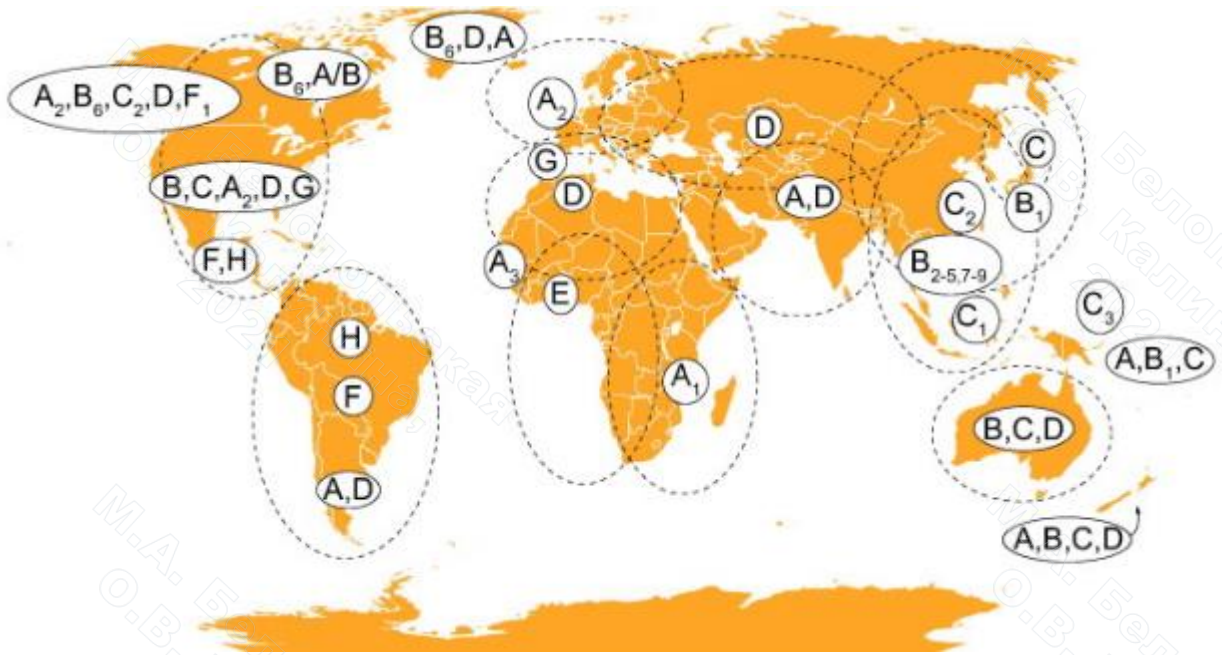


Cornberg M et al, 2017

- ✓ Длительное время сохраняет инфекционную активность в окружающей среде
- ✓ Выдерживает 60°С в течение 10 часов
- ✓ Инактивируется при нагревании выше 100°С в течение 20-30 минут

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Классификация вируса гепатита В



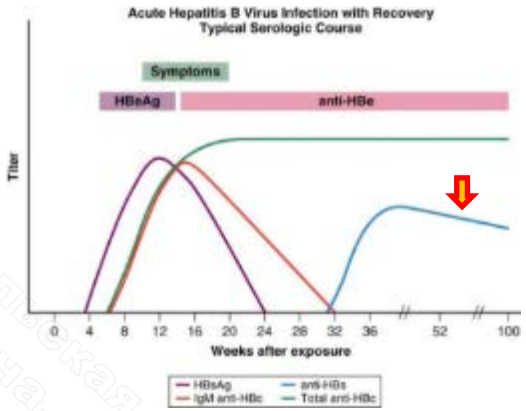
- 9 Subtypes (HBsAg subtypes) *ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adw2, adw4, q-adrq+, adrq-*
- **8 генотипов A, B, C, D, E, G, H, (I, J)**
- **Субгенотипы (A, B, C, D, F, I) A1, A2, ...B1, B2 ….**

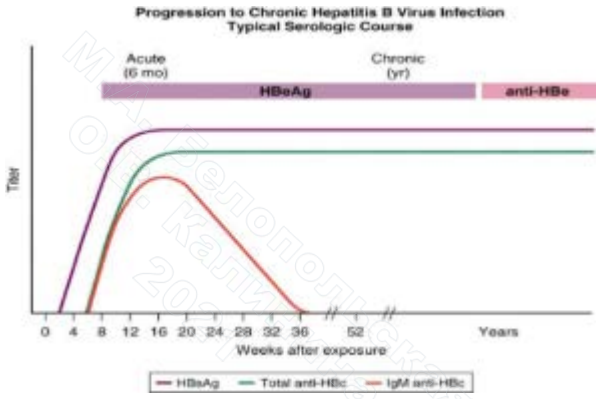
Locarnini et al., Journal of Hepatology, 2015

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Течение HBV инфекции

- ✓ Острый гепатит В
- ✓ Фульминантный гепатит — редко
- ✓ *Хронический гепатит В*
  - o *бессимптомный*
  - o *легкая форма заболевания*
  - o *тяжелый хронический гепатит*
- ✓ Латентный гепатит В
- ✓ Отдаленные последствия — цирроз и гепатокарцинома





М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Частота развития ХГВ

Дети грудного и раннего возраста:

- ✓ ХГВ развивается у 80-90% детей грудного возраста, инфицированных в первый год жизни
- ✓ ХГВ развивается у 30-40% детей, инфицированных в возрасте до шести лет

Взрослые:

- ✓ при отсутствии других сопутствующих заболеваний ХГВ развивается менее чем у 5% людей, инфицированных гепатитом В во взрослом возрасте

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Динамика вакцинации и заболеваемости гепатитом В в РФ

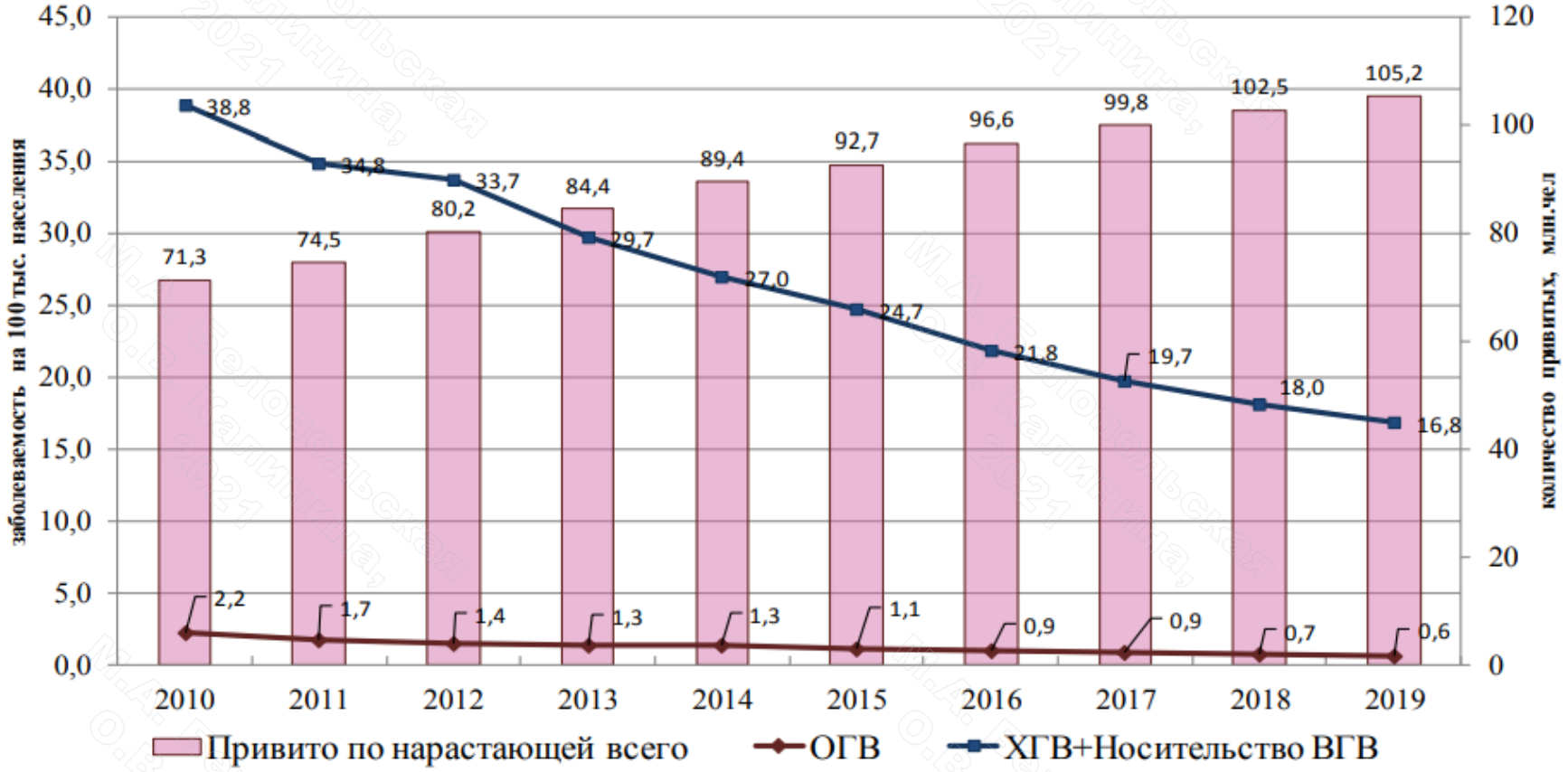


Рис. 127. Динамика заболеваемости ОГВ и частота регистрации хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита В (хронический гепатит В и носительство вируса гепатита В) на 100 тыс. населения и число привитых против гепатита В по нарастающей (млн чел.)

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году»

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины против HBV

Table 1. Key vaccines against HBV utilizing hepatitis B surface antigens.

Source	Cell type	Name	Antigen	Subtype	Manufacturer
Plasma-derived vaccines	-	Heptavax-B®	HBsAgS	ad	Merck [116]
	-	Hevac B®	HBsAgS, -M	ad *and* ay	Pasteur [120,124,125]
	-	GCC VAC	HBsAgS		Green Cross Operation, Osaka [125]
	-	Hepavax-B	HBsAgS		Korean Green Cross [126,127]
Recombinant (yeast-derived)	-	Hepaccine B	HBsAgS		Cheil Foods & Chemicals Company [128]
	Saccharomyces cerevisiae	Recombivax® HB HB-Vax II®	HBsAgS	adw	Merck [129]
	Saccharomyces cerevisiae	Engerix-B®	HBsAgS	adw	GlaxoSmithKline [129,130]
	Saccharomyces cerevisiae	TGP 943™	HBsAgS, -M	adr	Takeda Chemical Industries [131]
	Saccharomyces cerevisiae	Euvax B®	HBsAgS		LG Chemical Ltd, [130,132]
	Pichia pastoris	Shanvac B	HBsAgS	adw2	Shantha Biotechnics [133]
	Pichia pastoris	Heberbiovac-HB®	HBsAgS	adw2	Heber Biotech S.A., [130]
	Hansenula polymorpha	Heplisav-B®	HBsAgS	adw	Dynavax Technologies [134]
	Hansenula polymorpha	Hepavax-Gene™	HBsAgS	adr	Janssen Pharma [130,135]
Recombinant (mammalian cell-derived)	*Chinese hamster ovary cells*	Gen Hevac B®	HBsAgS, -M	ayw	Pasteur [120]
	Chinese hamster ovary cells	Sci-B-Vac/Bio-Hep-B™/Hepimmune™	HBsAgS, -M, -L	adw	VBI Vaccines [136]
	Mouse c127 clonal cell line	AG-3™ (Hepacare/Hepagene™)	HBsAgS, -M, -L	adw & ayw	Medeva [137]

- ✓ 1982 г — первые вакцины
- ✓ 1986 г — рекомбинантные (S или preS/S белок)
- ✓ 21 век — рекомбинантные (S или preS1/preS2S белок)

Ho JK et al. Hepatitis B Virus (HBV) Subviral Particles as Protective Vaccines and Vaccine Platforms. Viruses. 2020 Jan 21;12(2):126.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины против HBV, зарегистрированные в России

Название	Производитель
Вакцина гепатита В «Комбиотех»	«НПК «Комбиотех», Россия
Регевак В	ЗАО «Биннофарм», ЗАО «Медико-технологический холдинг», Россия
Эбербиовак НВ	Центр генной инженерии и биотехнологии, Куба
Вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК)	Серум институт оф Индия Лтд. Индия
Эувакс В	«ЭлДжи Лайф Саенсес Лтд.», Корея
Энджерикс В	ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз», Бельгия

М.А. Белопольская, О.В. Калинина, 2021

Схемы вакцинации против HBV

- ✓ Стандартная 0-1-6 мес. (в случае удлинения интервала между первой и второй прививками до 5 мес. и более, третью прививку проводят через 1 мес. после второй)
- ✓ После контакта 0-1-2 мес. (одновременно с первой прививкой рекомендуется ввести иммуноглобулин человека против гепатита В)
- ✓ Экстренная схема вакцинации 0-7-21 день (не привитым пациентам, которым планируются хирургические вмешательства)
- ✓ Четырехкратное введение по схеме 0-1-2-6 мес. рекомендуется пациентам отделений гемодиализа

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Тестирование после вакцинации

Защитный уровень антител anti-HBs ≥ 10 мМЕ/мл

- ✓ Серологическое тестирование до вакцинации не рекомендуется в качестве рутинного обследования
- ✓ Нет необходимости в плановой проверке на наличие иммунитета у лиц после вакцинации
- ✓ Рекомендуется проводить тестирование для лиц из групп высокого риска через 1-2 месяца после введения последней дозы вакцины
- ✓ Защита длится не менее 20 лет и, возможно, пожизненно

https://www.who.int/immunization/Hepatitis_B_revised_Russian_Nov_09.pdf

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Тестирование особых групп

- Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от **28 января 2021 г. N 4** "Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" (**документ вступит в силу 01.09.2021**)

VII. Профилактика вирусных гепатитов В и С

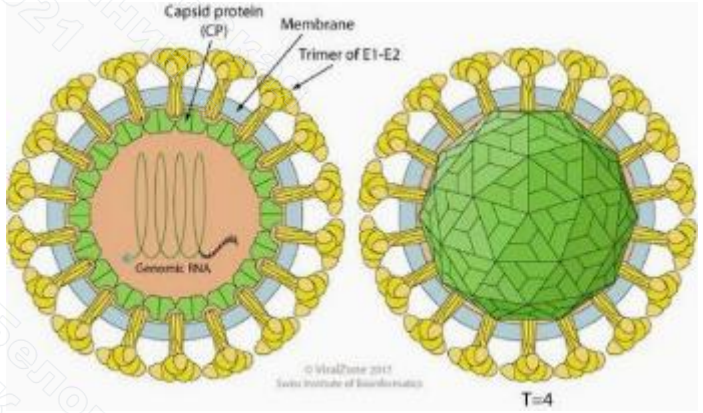
- ✓ Ежегодное обследование медицинских работников с определением концентрации анти-HBs
- ✓ Вакцинация одной дозой вакцины против гепатита В медицинских работников, у которых концентрация анти-HBs менее 10 мМЕ/мл

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Клещевой энцефалит

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вирус клещевого энцефалита

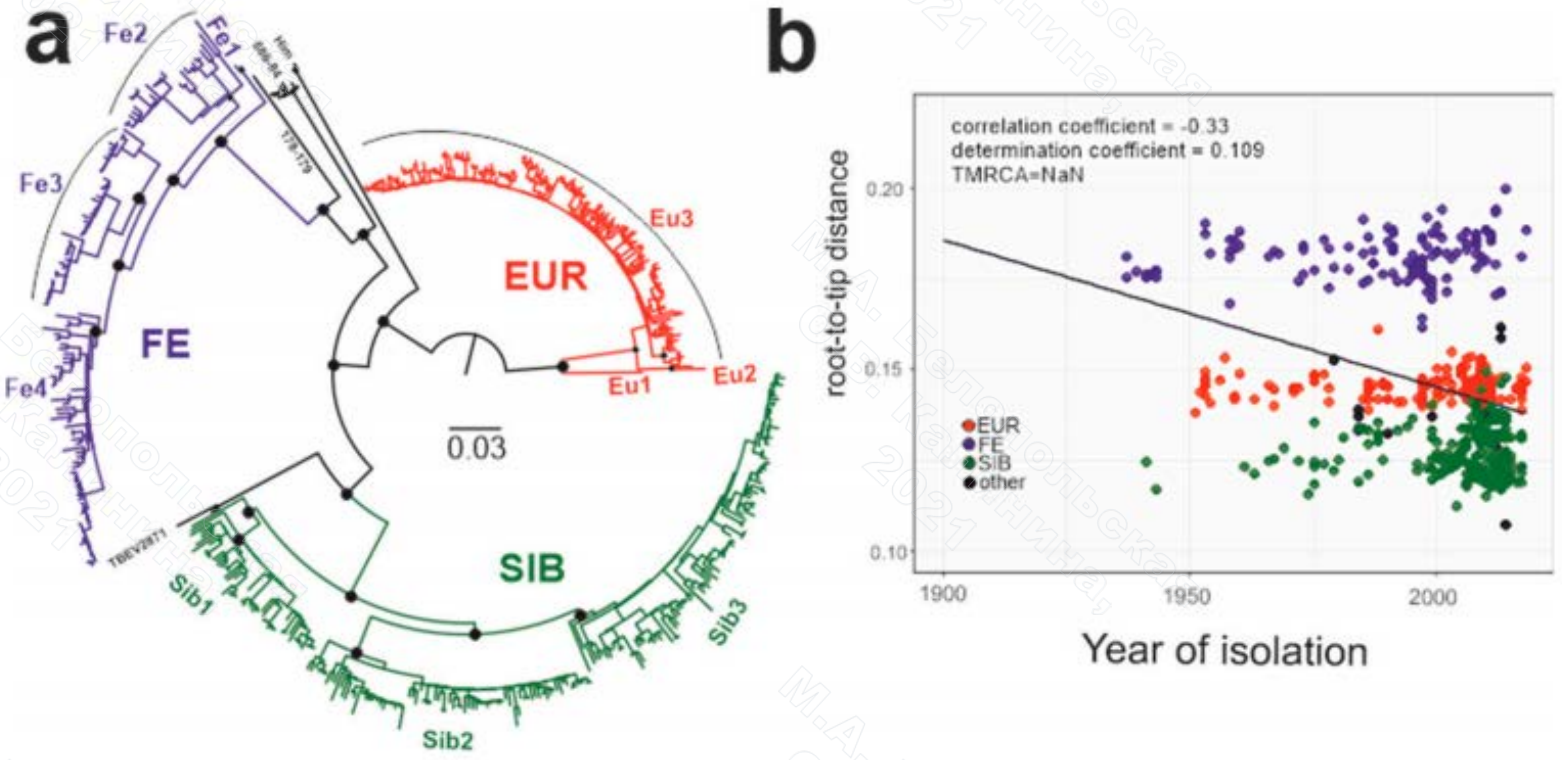


- ssРНК-содержащий вирус, 11000 bp
- Род ***Flavivirus***, сем. ***Flaviviridae***
- Оболочечный
- Структурные белки — core, E, prM/M
- Неструктурные NS1-NS5

- Вирус длительное время сохраняется при низких температурах
- Хорошо переносит лиофилизацию
- Быстро инактивируется при комнатной температуре
- Инактивируется при 100°С в течение 2 мин, в горячем молоке при 60°С через 20 мин.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вирус клещевого энцефалита

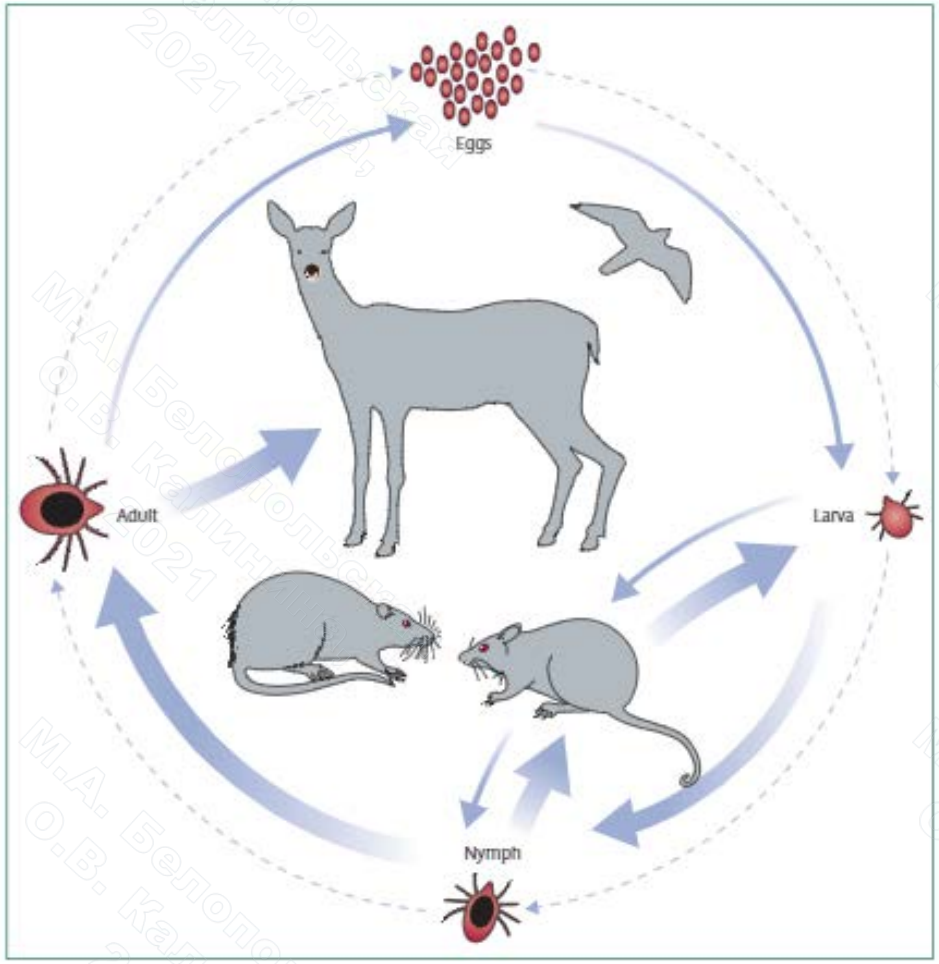


✓ 3 основных субтипа: Европейский, Сибирский, Дальневосточный

Deviatkin AA, et al. Tick-Borne Encephalitis Virus: An Emerging Ancient Zoonosis? Viruses. 2020 Feb 23;12(2):247.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Пути передачи вируса КЭ

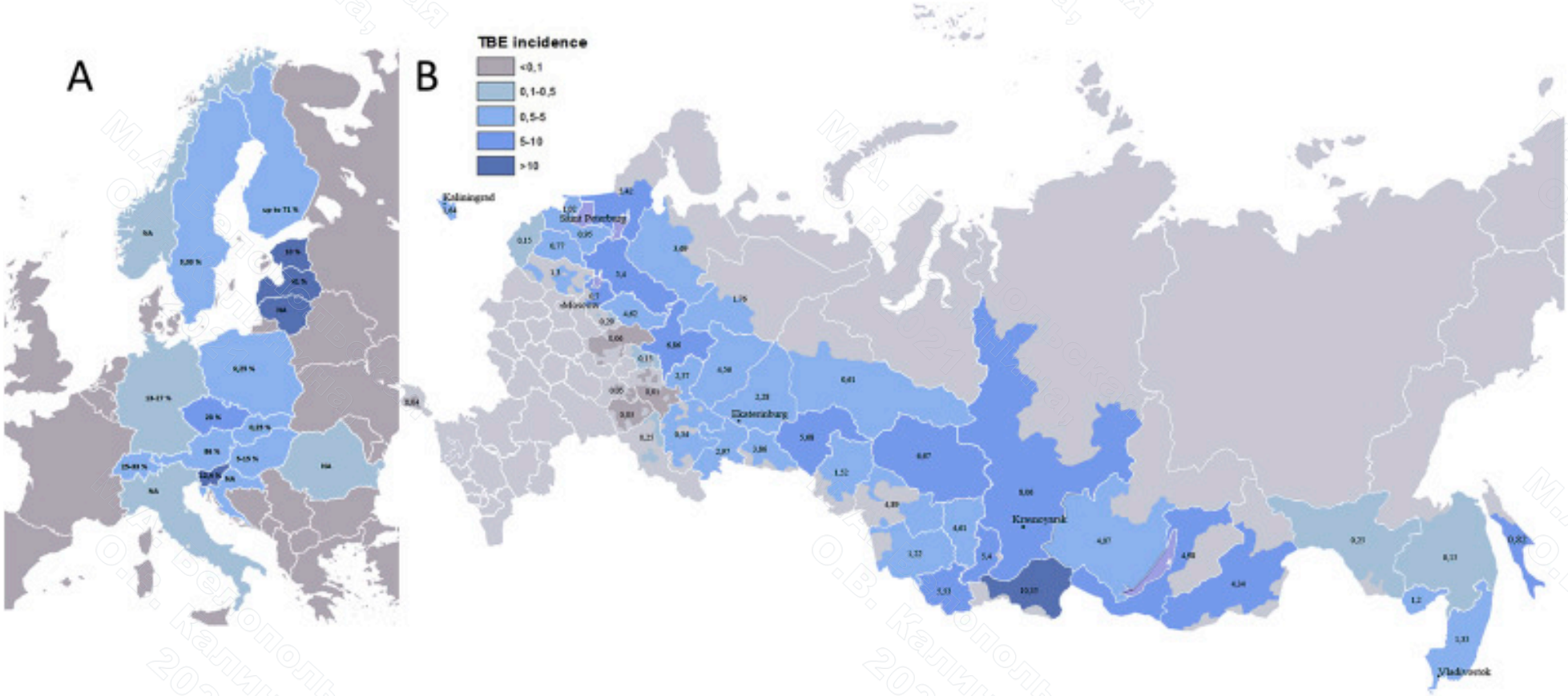


- ✓ Трансмиссивный
- ✓ Алиментарный
- ✓ Трансовариальный

Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. Lancet. 2008 May 31;371(9627):1861-71

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Распространенность КЭ в Европе и России



Ruzek D. et al. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines. Antiviral research. – 2019. – V. 164. – P. 23-51.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Заболеваемость КЭ в РФ

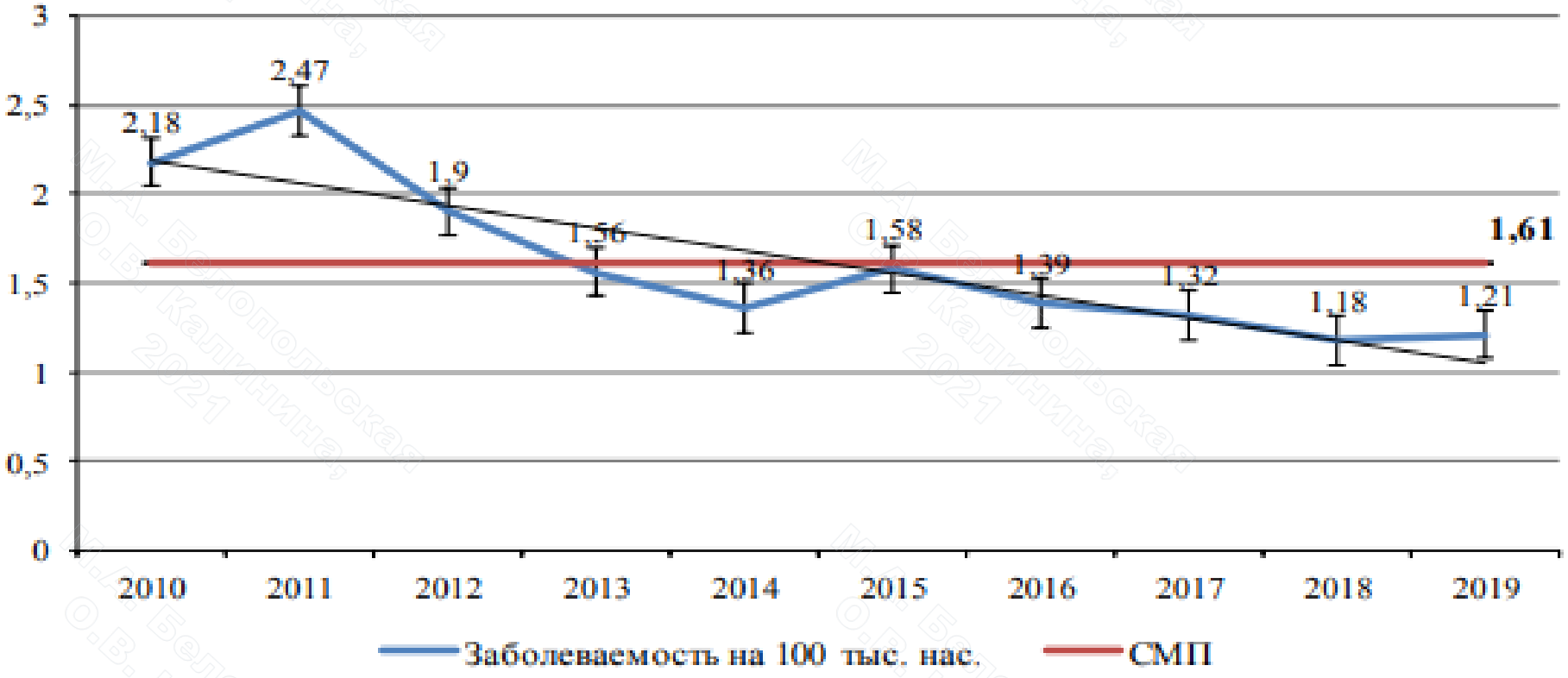
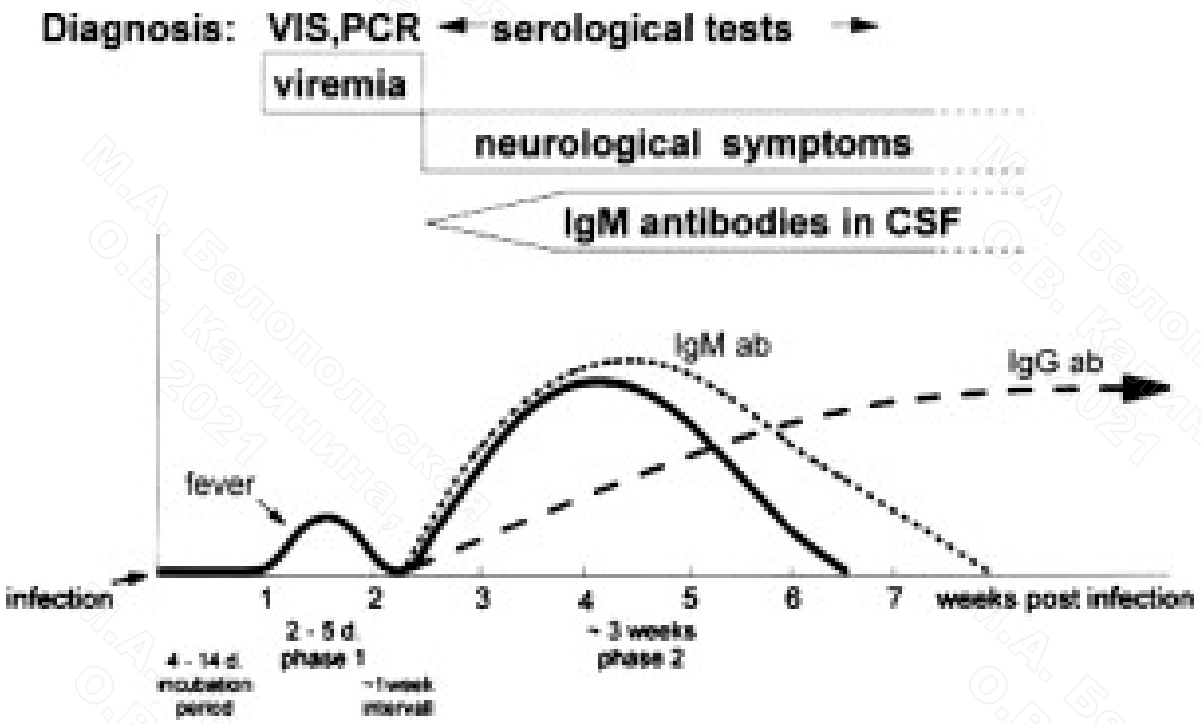


Рис. 136. Динамика заболеваемости КВЭ в Российской Федерации 2010–2019 гг., на 100 тыс. населения

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году»

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Клиническое течение КЭ



Lasala PR, Holbrook M. Tick-borne flaviviruses. Clin Lab Med. 2010 Mar;30(1):221-35.

Формы

- ✓ Лихорадочная
- ✓ Менингеальная
- ✓ Менингоэнцефалитическая
- ✓ Полиомиелитическая
- ✓ Полирадикулоневритическая

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины против вируса КЭ, зарегистрированные в России

- ✓ Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (РФ, ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова)
- ✓ ЭнцеВир (EnceVir) (РФ, НПО «Микроген»)
- ✓ ФСМЕ-Иммун Инжект/Джуниор (FSME-Immun Inject/Junior) (Австрия)
- ✓ Энцепур Взрослый и Энцепур Детский (Германия)

- Российские вакцины — дальневосточные штаммы Софьин и 205
- Зарубежные вакцины — европейские штаммы Neudoerfl и К-23

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Показания для применения

- ✓ Специфическая профилактика клещевого энцефалита лиц с 18 лет
- ✓ Городское и сельское население, проживающее на территориях, эндемичных по клещевому энцефалиту, лица, прибывающие на эти территории
- ✓ Медицинский персонал, работающий с живыми культурами вируса клещевого энцефалита
- ✓ Вакцинация доноров с целью получения специфического иммуноглобулина

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Схема вакцинации против КЭ

- ✓ **Основная схема** (0, 1-3, 9-12 месяцев) проводится с последующей ревакцинацией каждые 3-5 лет.

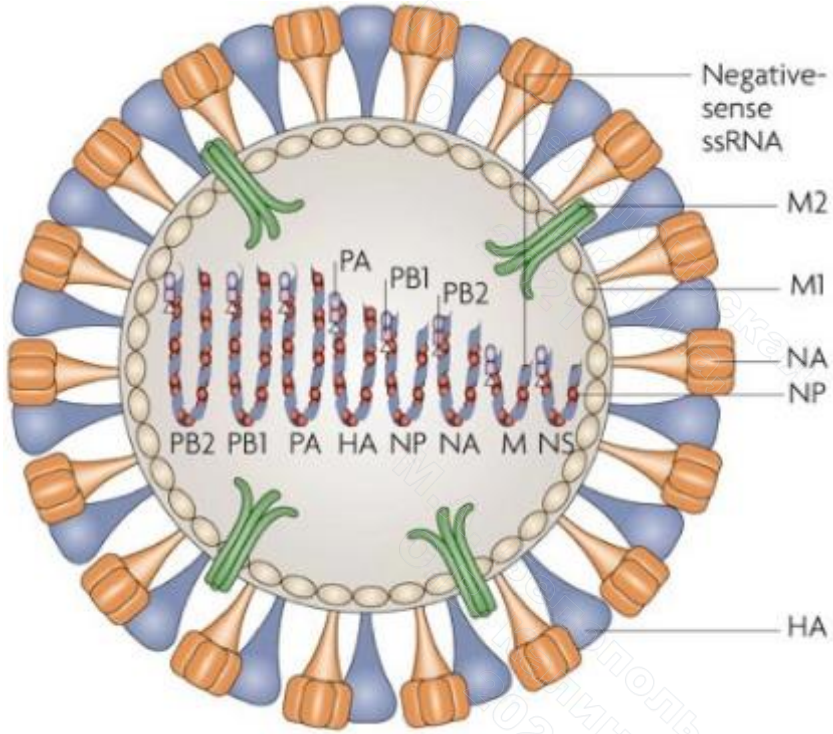
  Для формирования иммунитета к началу эпидсезона, первую дозу вводят осенью, вторую зимой

- ✓ **Экстренная схема** (две инъекции с интервалом в 14 дней) рекомендовано применять для не вакцинированных ранее лиц, приезжающих в эндемичные очаги весной-летом.

  Экстренно вакцинированные лица иммунизируются только на один сезон (иммунитет развивается через 2-3 недели), через 9-12 месяцев вводится 3-ая доза

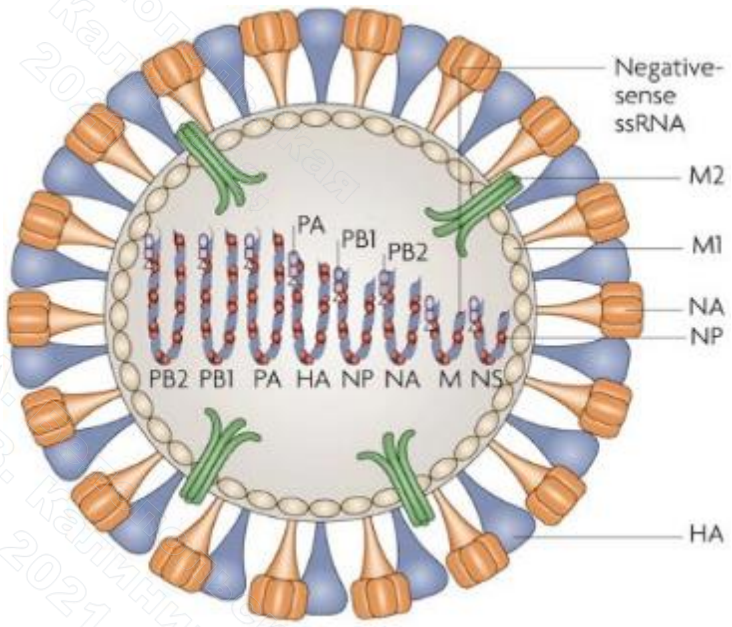
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Грипп



М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

Вирус гриппа



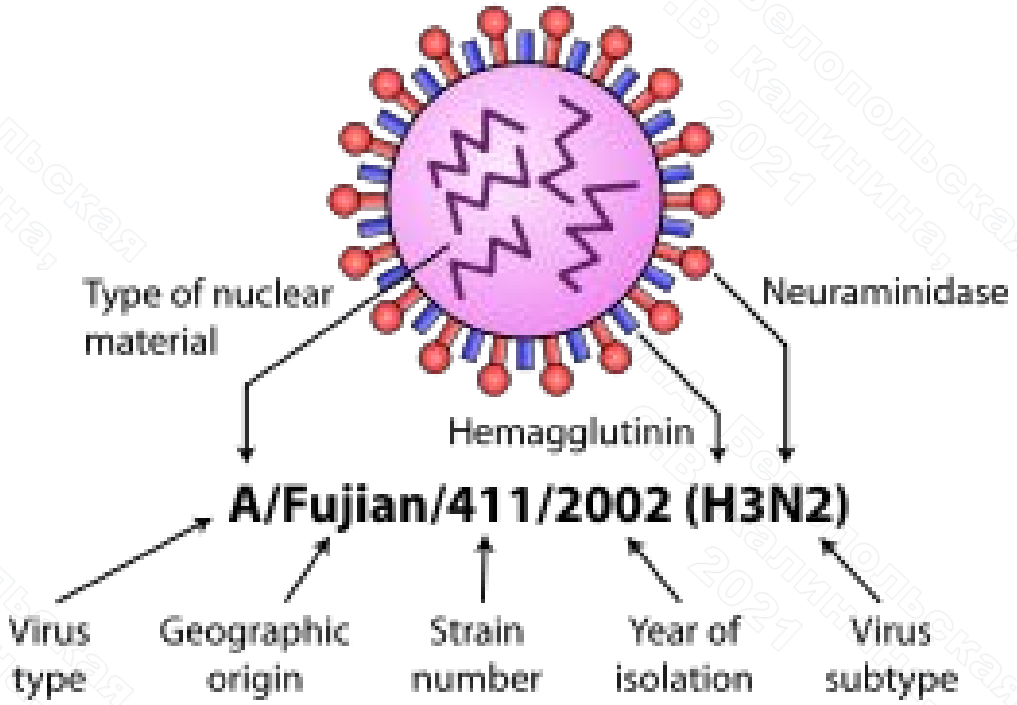
- ✓ Длительное время сохраняет инфекционную активность в окружающей среде
- ✓ Выдерживает 60°С в течение 10 часов
- ✓ Инактивируется при нагревании выше 100°С в течение 20-30 минут

- ✓ Сем. *Orthomyxoviridae*
- ✓ *Типы A, B, C, D*
- ✓ РНК-содержащий вирус
- ✓ Сегментированный геном
- ✓ Структурные белки: гемагглютинин, нейраминидаза, нуклеопротеид

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

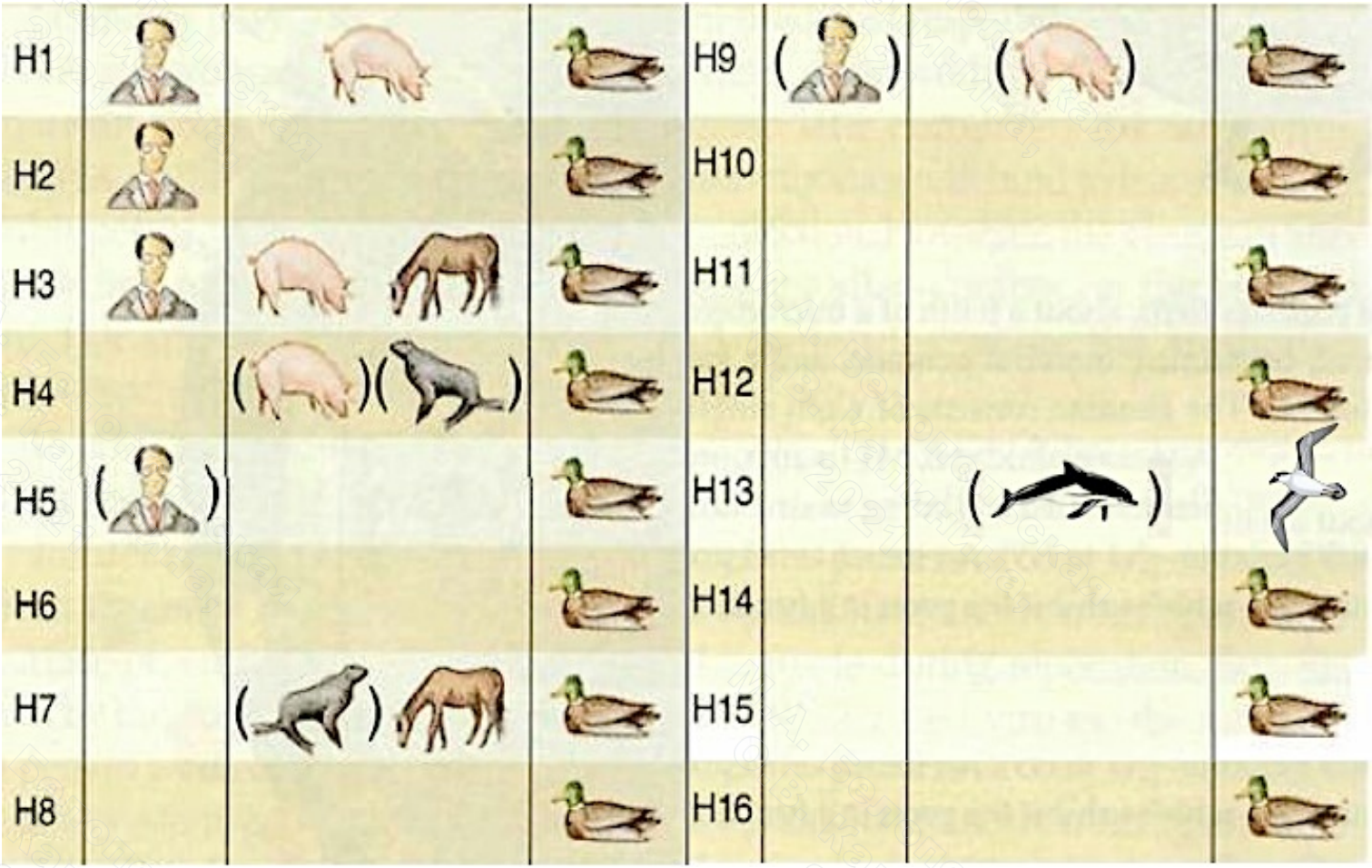
Подтипы вируса гриппа А

- ✓ **18 серотипов (НА) — гемагглютинина**
- ✓ **11 серотипов (NA) — нейраминидазы**



М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Подтипы вируса гриппа А

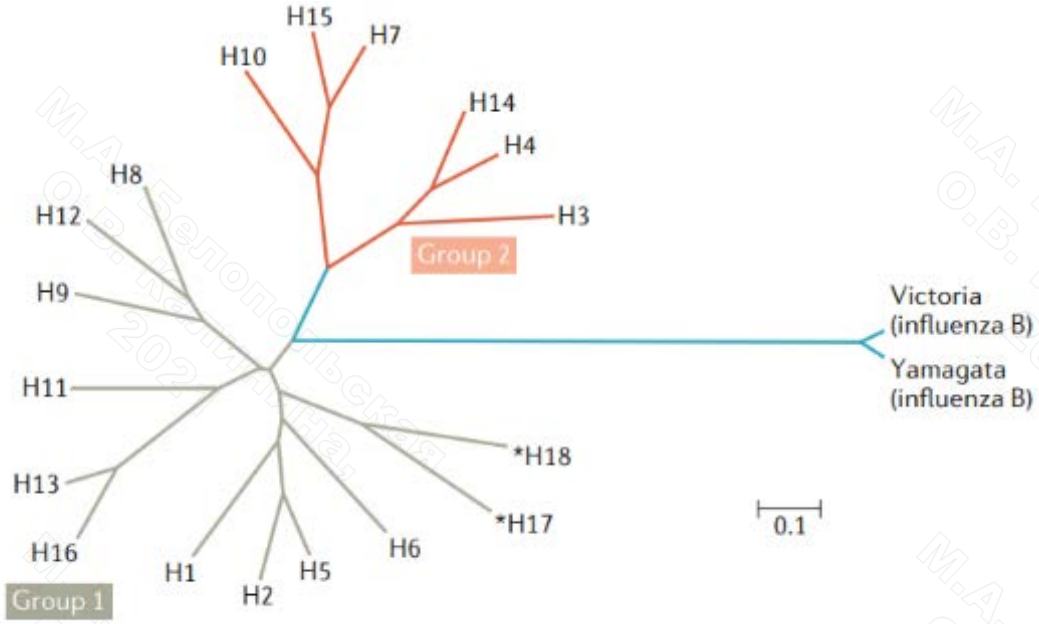


17 — желтоплечие летучие мыши (2011)

18 — плосколицые цветочные летучие мыши (2013)

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вирусы гриппа



Wei C. J. et al. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges //Nature Reviews Drug Discovery. – 2020

- ✓ Вирусы гриппа А вызывают пандемии и тяжелые эпидемии
- ✓ Вирусы гриппа В вызывают эпидемии
- ✓ Вирус гриппа С крайне редко вызывает заболевание в бессимптомной или легкой форме у детей и пожилых пациентов

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Динамика вакцинации и заболеваемости гриппом в РФ

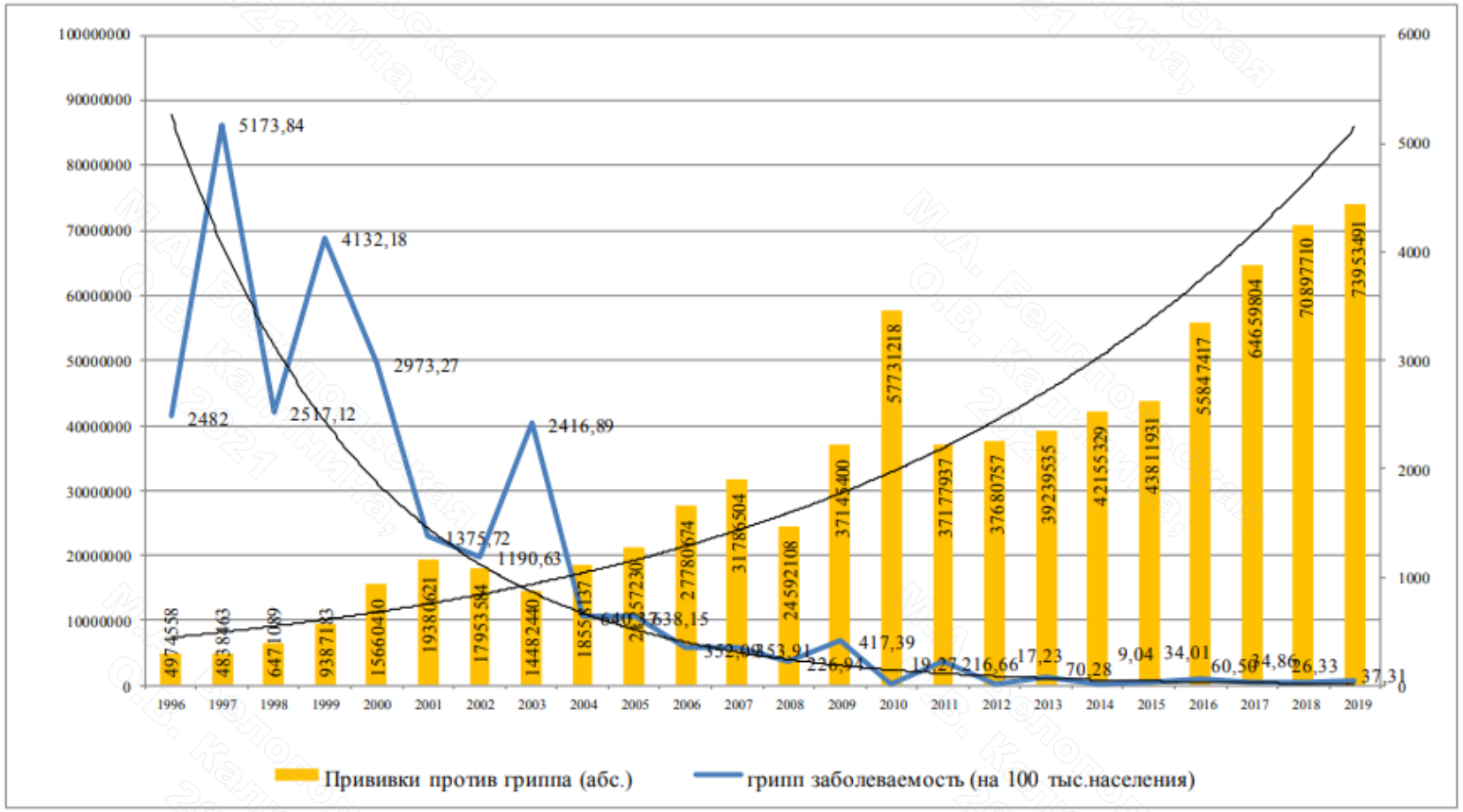
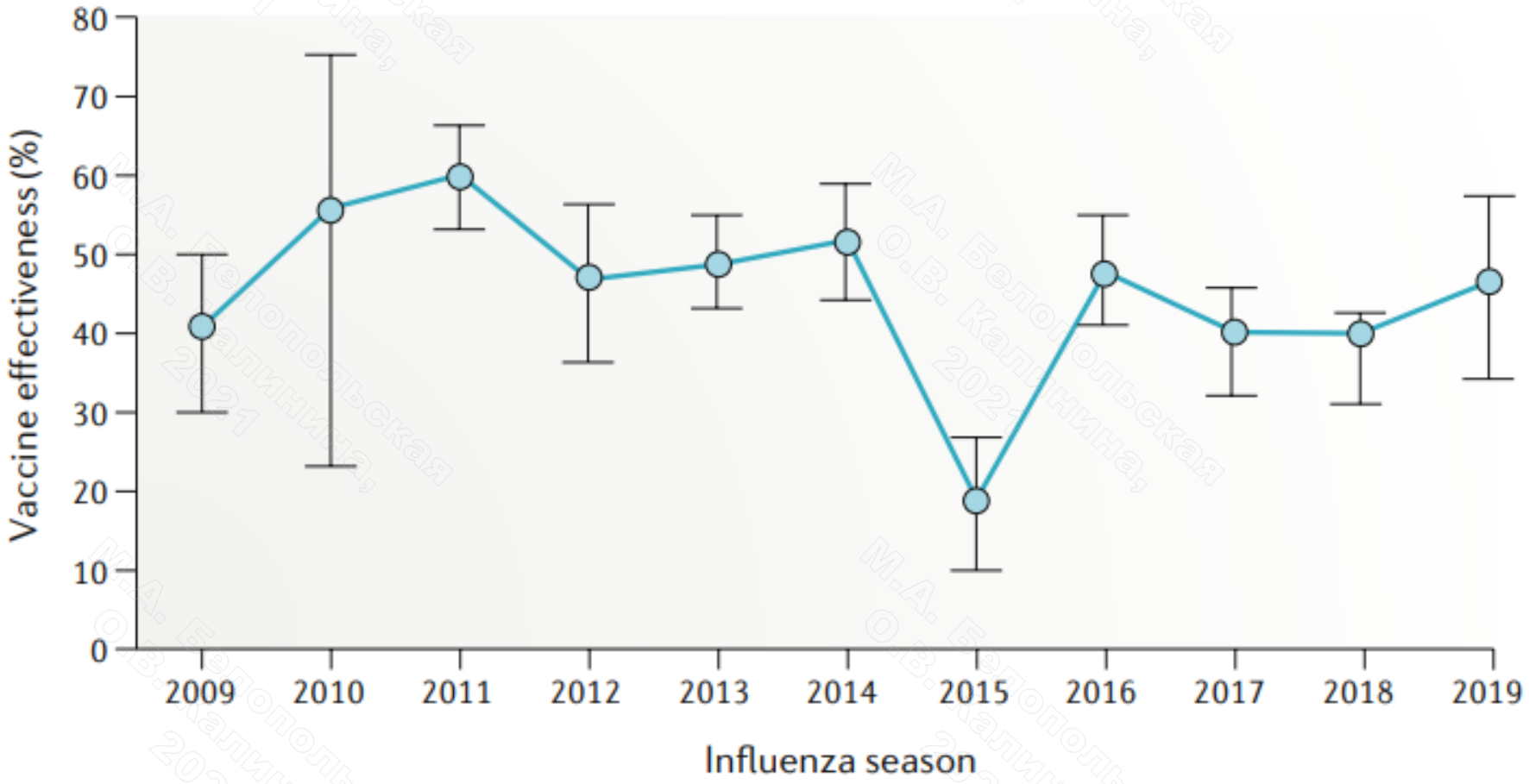


Рис. 111. Динамика заболеваемости гриппом (на 100 тыс. населения)

Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году»

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Эффективность вакцин против гриппа



Wei C. J. et al. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges //Nature Reviews Drug Discovery. – 2020

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины от гриппа, зарегистрированные в России

Тип вакцин	Характеристика вакцин	Названия вакцин	Способ введения
Живые	Вакцина гриппозная аллантоисная живая сухая	Вакцина гриппозная аллантоисная интраназальная живая сухая для детей 3–14 лет	интраназальный
Инактивированные	Цельновирионные	Вакцина гриппозная инактивированная жидкая Грипповак	интраназальный
	Расщепленные (сплит–вакцины)	Бегривак Ваксигрип Флюарикс Флюваксин	п/к или в/м
	Субъединичные, приготовленные на куриных эмбрионах	Агриппал Гриппол Инфлексал Инфлювак	п/к или в/м
		Гриппол Плюс	п/к или в/м
	Субъединичные, приготовленные на культуре клеток	Гриппол Нео	п/к или в/м

https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Algoritm_vakcinoprofilaktiki_grippa_u_detey_v_sezone_20102011_gg/

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Четырехвалентные вакцины для сезона гриппа 2021-2022 годов

Вакцины инактивированные

- ✓ A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус
- ✓ A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-подобный вирус
- ✓ B/Washington/02/2019 (линия B/Victoria)-подобный вирус
- ✓ B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata)-подобный вирус

Вакцины рекомбинантные

- ✓ A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус
- ✓ A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-подобный вирус
- ✓ B/Washington/02/2019 (линия B/Victoria)-подобный вирус
- ✓ B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata)-подобный вирус

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Трехвалентные вакцины для сезона гриппа 2021-2022 годов

Вакцины инактивированные

- ✓ A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус
- ✓ A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-подобный вирус
- ✓ B/Washington/02/2019 (линия B/Victoria)-подобный вирус

Вакцины рекомбинантные

- ✓ A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)pdm09-подобный вирус
- ✓ A/Cambodia/e0826360/2020 (H3N2)-подобный вирус
- ✓ B/Washington/02/2019 (линия B/Victoria)-подобный вирус

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцинация беременных против гриппа (рекомендации ВОЗ)

- ✓ Вакцинация может проводиться на любом сроке беременности
- ✓ Вакцинация во II и III триместрах беременности максимально увеличивает защиту новорожденного
- ✓ Оптимальное время проведения вакцинации беременных от гриппа — непосредственно перед началом эпидемического сезона

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250118/WHO-IVB-16.06R-rus.pdf;

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

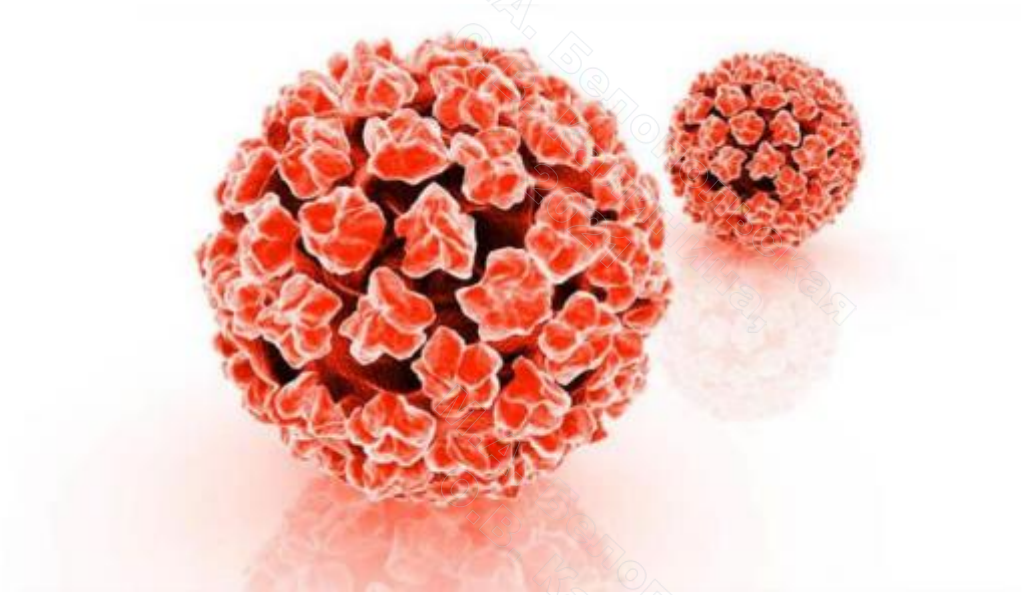
Тестирование после вакцинации

Защитный уровень антител anti-HI ≥ 1 : 40

- ✓ Серологическое тестирование до вакцинации не рекомендуется в качестве рутинного обследования
- ✓ Нет необходимости в плановой проверке на наличие иммунитета у лиц после вакцинации

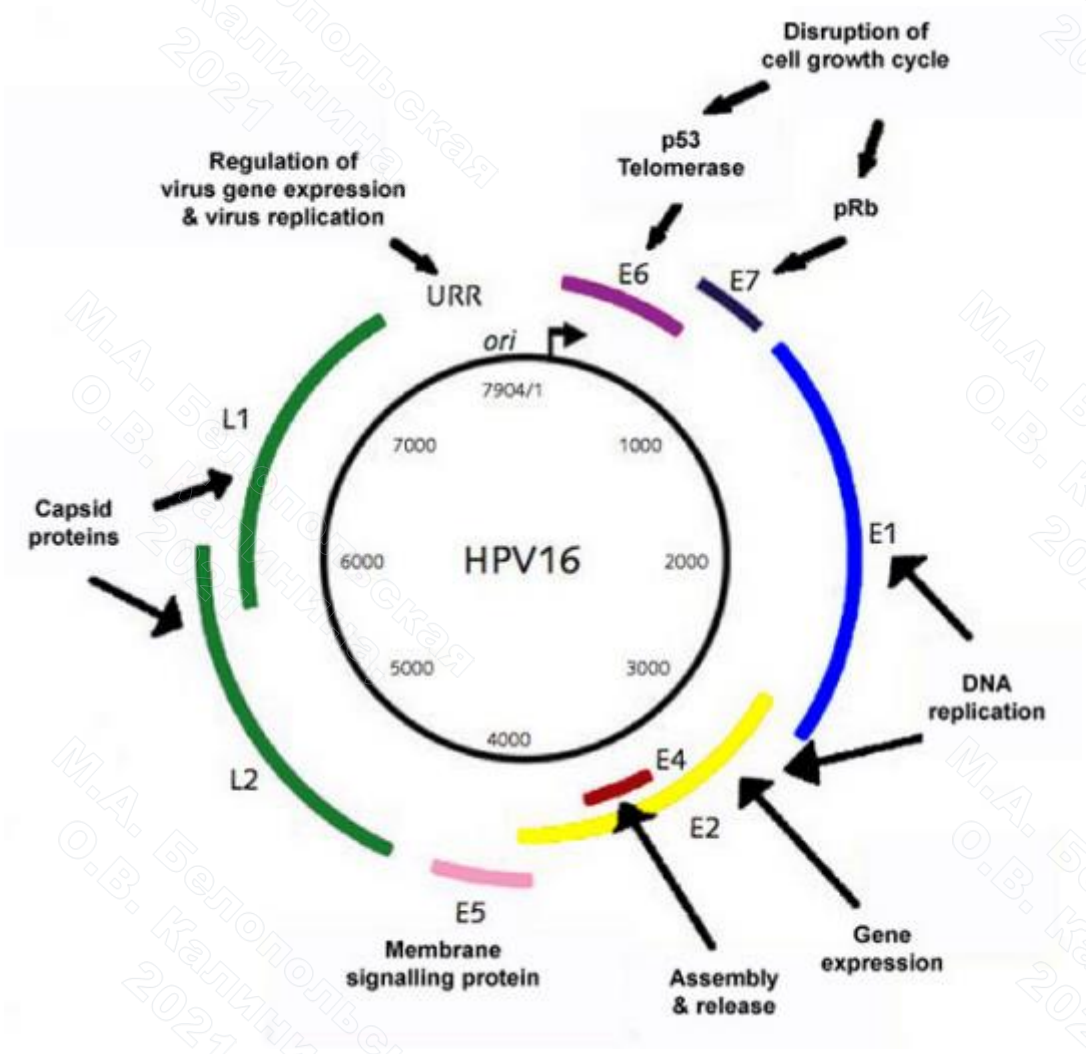
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Papillomavirus

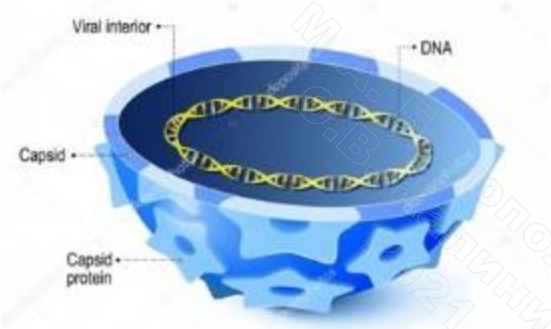


М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

Papillomavirus

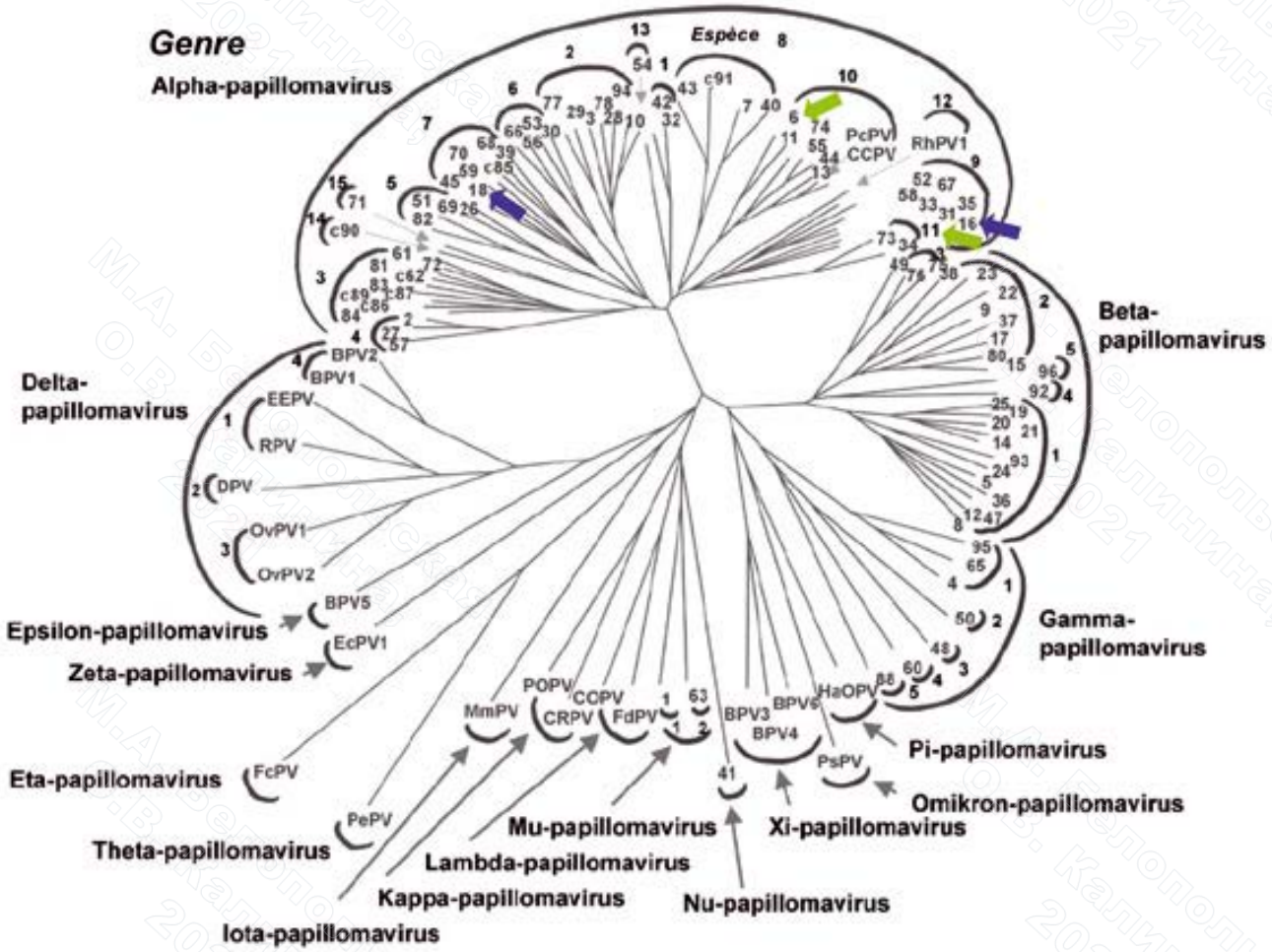


- Кольцевая dsДНК около 8000 п. н
- Безоболочечный вирус
- 6 ранних белков, обеспечивающих репликацию вируса
- 2 структурных белка



М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

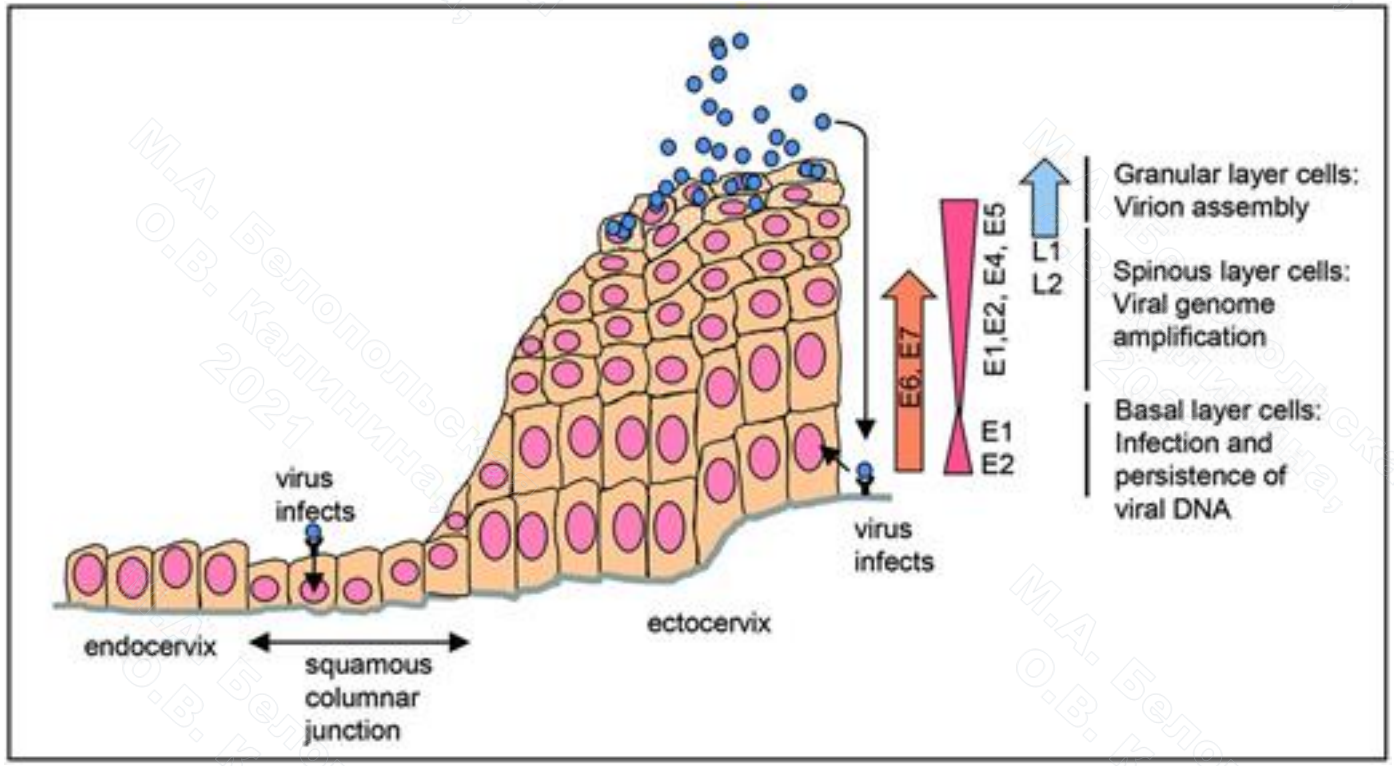
Классификация HPV



- ✓ Более 100 типов
- ✓ 14 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 66) относят к высококанцерогенным
- ✓ HPV16 и HPV18 обусловливает 70% рака цервикального канала
- ✓ HPV ассоциированы с раком вульвы, ануса, вагины, ротоглотки
- ✓ В 2018 г летальность составила 311 тыс. (WHO, 11.11.2020)
- ✓ HPV6 и HPV11 вызывают остроконечные кондиломы

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Патогенез HPV

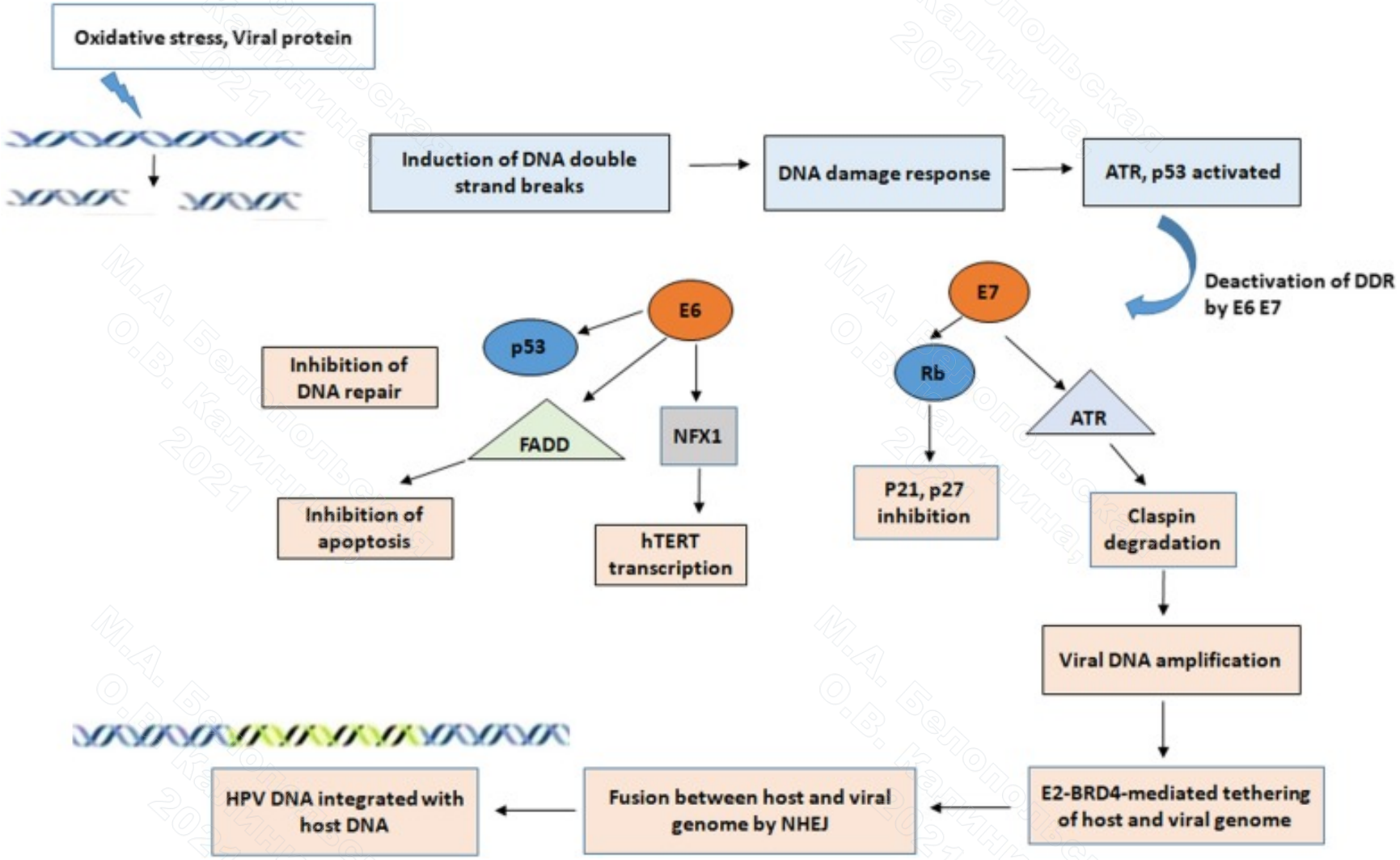


- ✓ Проникает через микроскопические повреждения
- ✓ ВПЧ поражает клетки базального слоя эпителия
- ✓ Репликация ДНК происходит только в делящихся клетках
- ✓ длительная персистенция вируса приводит к повреждению плоского и железистого эпителия

Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. Clin Sci (Lond). 2017 Aug 10;131(17):2201-2221.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

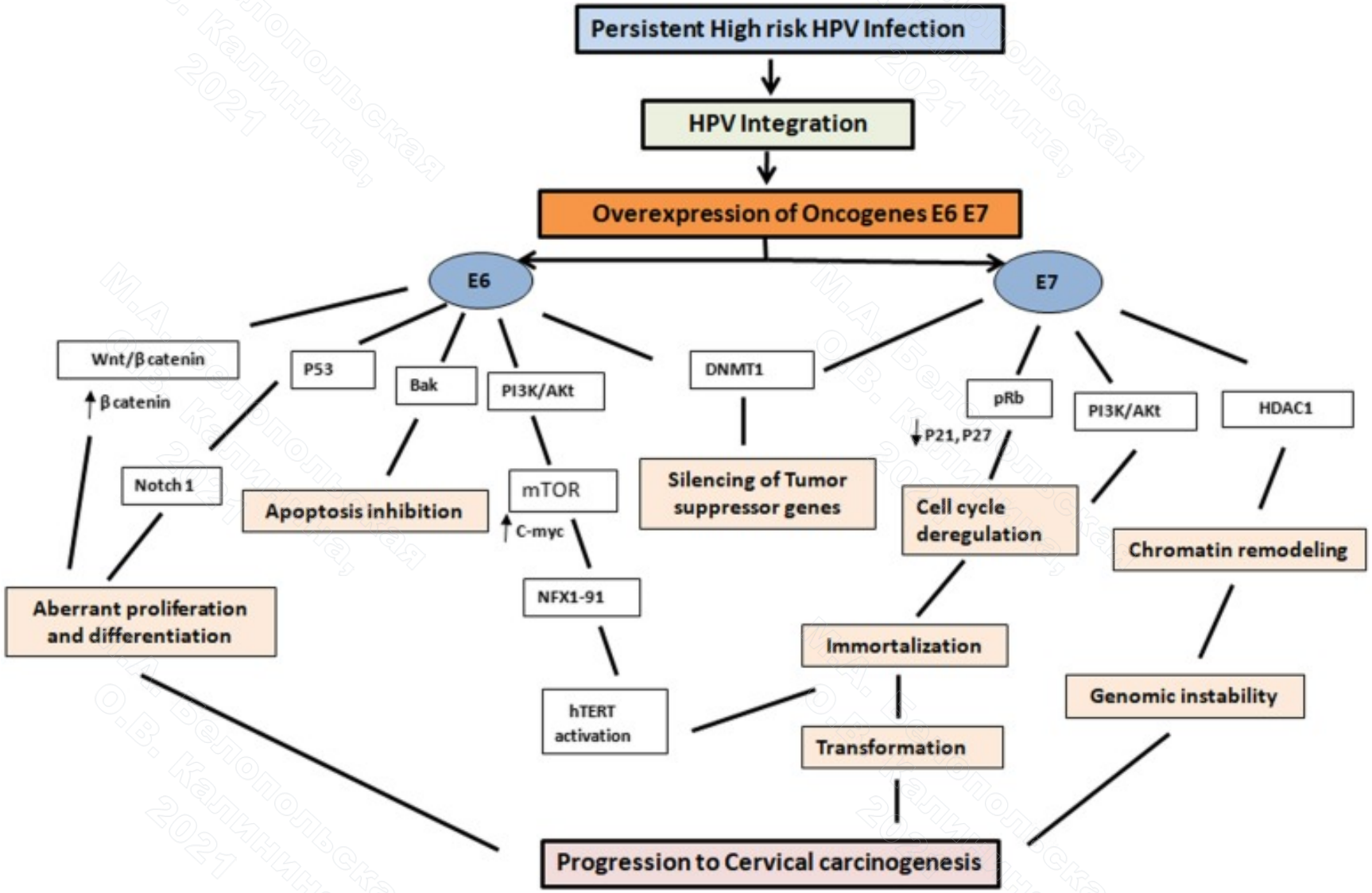
Механизм интеграции ДНК HPV



Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. J Biomed Sci. 2019 Apr 23;26(1):28.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Механизм канцерогенеза HPV



Gupta SM, Mania-Pramanik J. Molecular mechanisms in progression of HPV-associated cervical carcinogenesis. J Biomed Sci. 2019 Apr 23;26(1):28.

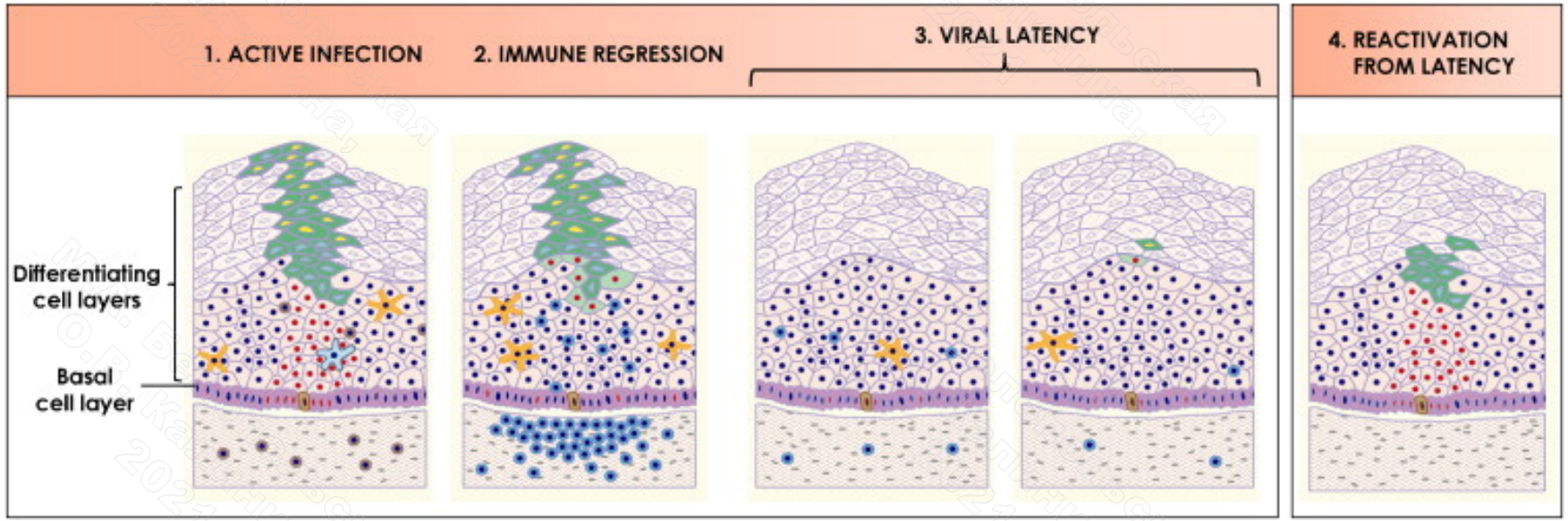
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

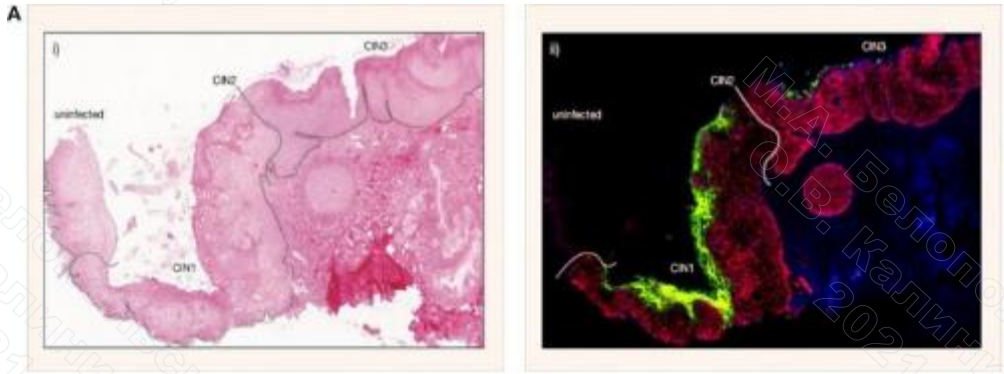
Клинические проявления HPV инфекции

- ✓ Дисплазии
- ✓ Морфологически проявляется в виде койлоцитоза
- ✓ Поражения кожи (подошвенные бородавки, плоские бородавки, бородавчатая эпидермодисплазия и др)
- ✓ Поражения слизистых оболочек гениталий (остроконечные кондиломы, карцинома)
- ✓ Поражение слизистых оболочек гортани (папилломы), карцинома языка, гортани и др

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Клинические проявления HPV инфекции





Doorbar J, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. Vaccine. 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F55-70.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

HPV вакцины

TABLE 1 | Characteristics of HPV vaccines.

Name	Cervarix (2vHPV vaccine)	Gardasil (4vHPV vaccine)	Gardasil 9 (9vHPV vaccine)
Antigen	L1 VLP of HPV 16 and 18	L1 VLP of HPV 6, 11, 16, and 18	L1 VLP of HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
Dose of L1 VLP types	20 and 20 μg	20, 40, 40, and 20 μg	30, 40, 60, 40, 20, 20, 20, 20, and 20 μg
Adjuvant	500 μg alluminium hydroxide,50 μg 3-O-deacylated-4′-monophosphoryl lipid A	225 μg alluminium hydroxyphosphate sulfate	500 μg alluminium hydroxyphosphate sulfate
System	BEVS, baculovirus expression vector system	Yeast	Yeast
Producer cells	Trichoplusia ni (Hi 5) insect cell line infected with L1 recombinant baculovirus	Saccharomyces cerevisiae (baker's yeast) expressing L1	Saccharomyces cerevisiae (baker's yeast) expressing L1
Sodium chloride, mg	4.4	9.56	9.56
L-Histidine, mg		0.78	0.78
Polysorbate 80, μg		50	50
Sodium borate, μg		35	35
Sodium dihydrogen phosphate dihydrate, mg	0.624		
Party	GlaxoSmithKline	Merck	Merck
Approval year	2007: licensure by Australia and EU	2006: licensure by FDA	2014: licensure by FDA
Indications	Females: Cervical precancer and cancer Males: Not approved for use in males	Females: Cervical precancer and cancer; Genital warts Males: Anal precancer and cancer; Genital warts	Females: Cervical precancer and cancer; Genital warts Males: Anal precancer and cancer; Genital warts
Vaccination schedule	0, 1, and 6 months	0, 2, and 6 months	0, 2, and 6 months

HPV, human papillomavirus; VLP, virus-like particle.2vHPV, 2-valent human papillomavirus; 4vHPV, 4-valent human papillomavirus; 9vHPV, 9-valent human papillomavirus.

- ✓ С 2006 года двух- и четырехвалентные рекомбинантные вакцины
- ✓ VLPs частицы содержат только L1 белок

Zhou X, et al. Progress in Vaccination of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine. Front Immunol. 2020 Jul 10;11:1434

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

HPV вакцины

2vHPV → 70% of cervical cancer

16 18

4vHPV → 90% of genital warts

6 11 16 18

9vHPV → 90% of cervical cancer

6 11 16 18

31 33 45 52 58

- 90% защиты от HPV16/HPV18

Zhou X, et al. Progress in Vaccination of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine. Front Immunol. 2020 Jul 10;11:1434

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцина против HPV, зарегистрированная в России

Гардасил

	1 доза (0.5 мл)
L1 белок вируса папилломы человека	120 мкг,
в т.ч. тип 6	20 мкг
тип 11	40 мкг
тип 16	40 мкг
тип 18	20 мкг

Вспомогательные вещества: алюминия гидроксифосфат сульфат аморфный - 225 мкг, натрия хлорид - 9.56 мг, L-гистидин - 780 мкг, полисорбат 80 - 50 мкг, натрия борат - 35 мкг, вода д/и - 0.5 мг.

Консервантов и антибиотиков не содержит.

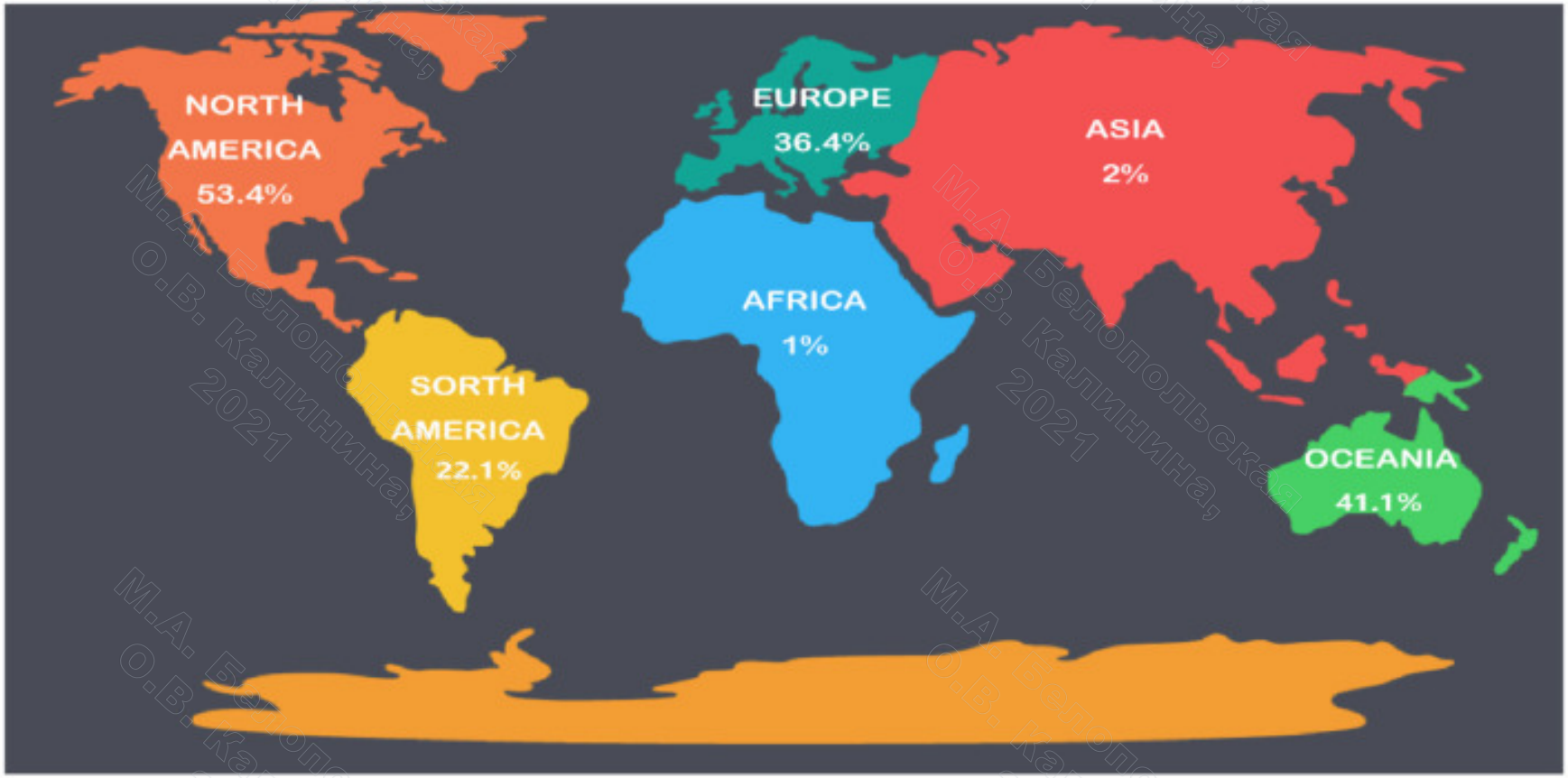
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Показания для применения

- ✓ Профилактика у девочек и женщин (от 9 до 45 лет) рака шейки матки, вульвы, влагалища и анального канала, вызванный ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальные кондиломы (condiloma acuminata), вызванные ВПЧ 6 и 11 типов; цервикальная внутриэпителиальная неоплазия 1/2/3 степени (CIN), аденокарцинома шейки матки in situ (AIS), вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальная неоплазия вульвы (VIN) и влагалища (VaIN) 1/2/3 степени, вызванные ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов; внутриэпителиальная неоплазия анального канала 1/2/3 степени, вызванная ВПЧ 6, 11, 16 и 18 типов.
- ✓ Вакцина может обеспечивать защиту у девочек и женщин в возрасте от 9 до 26 лет от заболеваний, вызываемых ВПЧ типов, не входящих в состав вакцины
- ✓ Вакцина показана к применению у мальчиков и мужчин (от 9 до 26 лет) для профилактики рака анального канала, вызванного ВПЧ 16 и 18 типов; аногенитальных кондилом (condiloma acuminate), вызванных ВПЧ 6 и 11 типов; предраковых, диспластических состояний и внутриэпителиальной неоплазии анального канала 1/2/3 степени, вызванных ВПЧ 6, 11,16, 18 типов
- ✓ Полный курс вакцинации включает три дозы вакцины

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

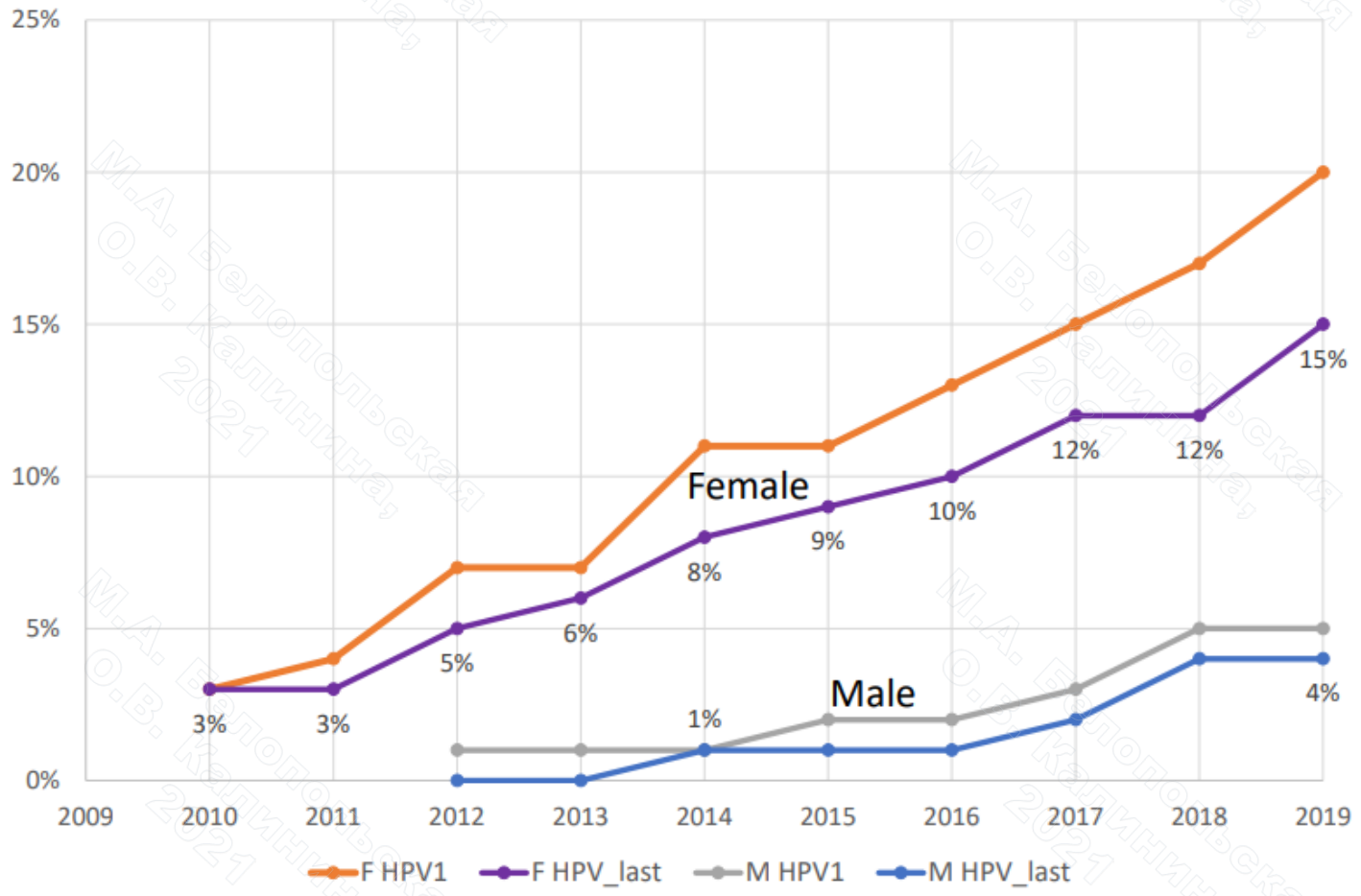
HPV вакцинация



Zhou X, et al. Progress in Vaccination of Prophylactic Human Papillomavirus Vaccine. Front Immunol. 2020 Jul 10;11:1434

М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

Global HPV vaccine coverage is increasing
mainly due to new introductions



HPV vaccines have been introduced in 106 countries that represent less than a third of the global population of girls (9-14 yo).

HPV vaccine coverage is increasing but only 15% of girls worldwide are fully protected.

Globally, the mean coverage HPV programmes achieve is 68% for the first and 53% for the last dose of HPV.

This low coverage combined with the large population that lacks access to HPV vaccines results in a relatively low global coverage of 15%.

The number of countries providing male vaccination has increased to 33. 1 in 20 young males globally received the vaccine in 2019.

unicef World Health Organization

13

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Тестирование после вакцинации

Защитный уровень антител не известен

- ✓ Двух- и четырехвалентные вакцины показали кросс-эффективность в отношении HPV31 и HPV45, которые близки к HPV16 и HPV18, соответственно
- ✓ Рекомендуется в качестве рутинного обследования выявление ДНК ВПЧ в соскобах цервикального канала
- ✓ 0,1% женщин в клинических испытаниях остановили участие из-за побочных эффектов

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Тестирование после вакцинации

Table 4
Summary of anti-HPV seroconversion rates and GMTs (PPI population).

Assay (cLIA)	qHPV vaccine (N = 561)			Placebo (N = 562)		
	n	GMT[a] (mMU/mL)	95% CI[a]	n	GMT[a] (mMU/mL)	95% CI[a]
Anti-HPV6						
Day 1	436	<7	<7, <7	426	<7	<7, <7
Month 7	436	384.1	361.8, 407.8	426	<7	<7, <7
Month 36	436	67.5	62.0, 73.5	426	<7	<7, <7
Anti-HPV11						
Day 1	436	<8	<8, <8	426	<8	<8, <8
Month 7	436	458.3	432.9, 485.2	426	<8	<8, <8
Month 36	436	42.9	39.0, 47.1	426	<8	<8, <8
Anti-HPV16						
Day 1	428	<11	<11, <11	429	<11	<11, <11
Month 7	428	2264.4	2126.5, 2411.2	429	<11	<11, <11
Month 36	428	203.0	182.1, 226.4	429	<11	<11, <11
Anti-HPV18						
Day 1	450	<10	<10, <10	441	<10	<10, <10
Month 7	450	365.2	335.7, 397.3	441	<10	<10, <10
Month 36	450	32.6	29.7, 35.8	441	<10	<10, <10
Seroconversion	**n**	**Percent[b]**	**95% CI**	**n**	**Percent[b]**	**95% CI**
HPV6 (cLIA ≥ 20mMU/mL)						
Day 1	436	0.0	0.0, 0.8	426	0.0	0.0, 0.9
Month 7	436	99.3	98.0, 99.9	426	0.2	0.0, 1.3
Month 36	436	86.9	83.4, 89.9	426	5.6	3.6, 8.3
HPV11 (cLIA ≥ 16mMU/mL)						
Day 1	436	0.0	0.0, 0.8	426	0.0	0.0, 0.9
Month 7	436	99.8	98.7, 100	426	0.2	0.0, 1.3
Month 36	436	78.0	73.8, 81.8	426	5.4	3.5, 8.0
HPV16 (cLIA ≥ 20mMU/mL)						
Day 1	428	0.0	0.0, 0.9	429	0.0	0.0, 0.9
Month 7	428	100	99.1, 100	429	0.2	0.0, 1.3
Month 36	428	92.3	89.3, 94.6	429	4.4	2.7, 6.8
HPV18 (cLIA ≥ 24mMU/mL)						
Day 1	450	0.0	0.0, 0.8	441	0.0	0.0, 0.8
Month 7	450	97.1	95.1, 98.5	441	1.1	0.4, 2.6
Month 36	450	60.7	56.0, 65.2	441	2.9	1.6, 5.0

ANOVA, analysis of variance; CI, confidence interval; cLIA, competitive Luminex immunoassay; GMT, geometric mean titer; HPV, human papillomavirus; mMU, milli-Merck units; N = number of participants randomized to the respective vaccination group who received at least one injection; n = number of participants contributing to the analysis; PPI, per-protocol immunogenicity; qHPV, quadrivalent human papillomavirus.

[a] The estimated GMTs and associated CIs are calculated using an ANOVA model with a term for vaccination group on the log-scale.

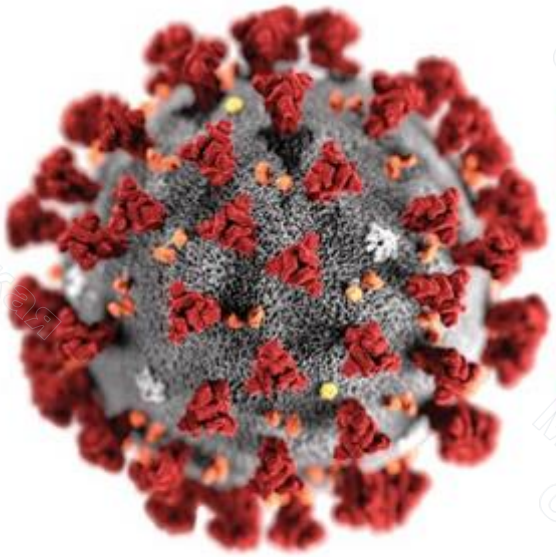
[b] Seroconversion percentage calculated as 100*number of participants with indicated response/number of participants contributing to the analysis.

Mikamo H, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a quadrivalent HPV vaccine in Japanese men: A randomized, Phase 3, placebo-controlled study. Vaccine. 2019 Mar 14;37(12):1651-1658.

- ✓ Уровни антител падают на один логарифм между пиком после третьей дозы и через 18 месяцев после вакцинации, а затем стабилизируются и соответствуют наблюдаемым после естественного заражения, в течение примерно 5 лет наблюдения.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

SARS-CoV-2



SARS-CoV-2

According to WHO

The disease caused by
Novel Coronavirus, SARS-CoV-2

is now officially called

COVID-19

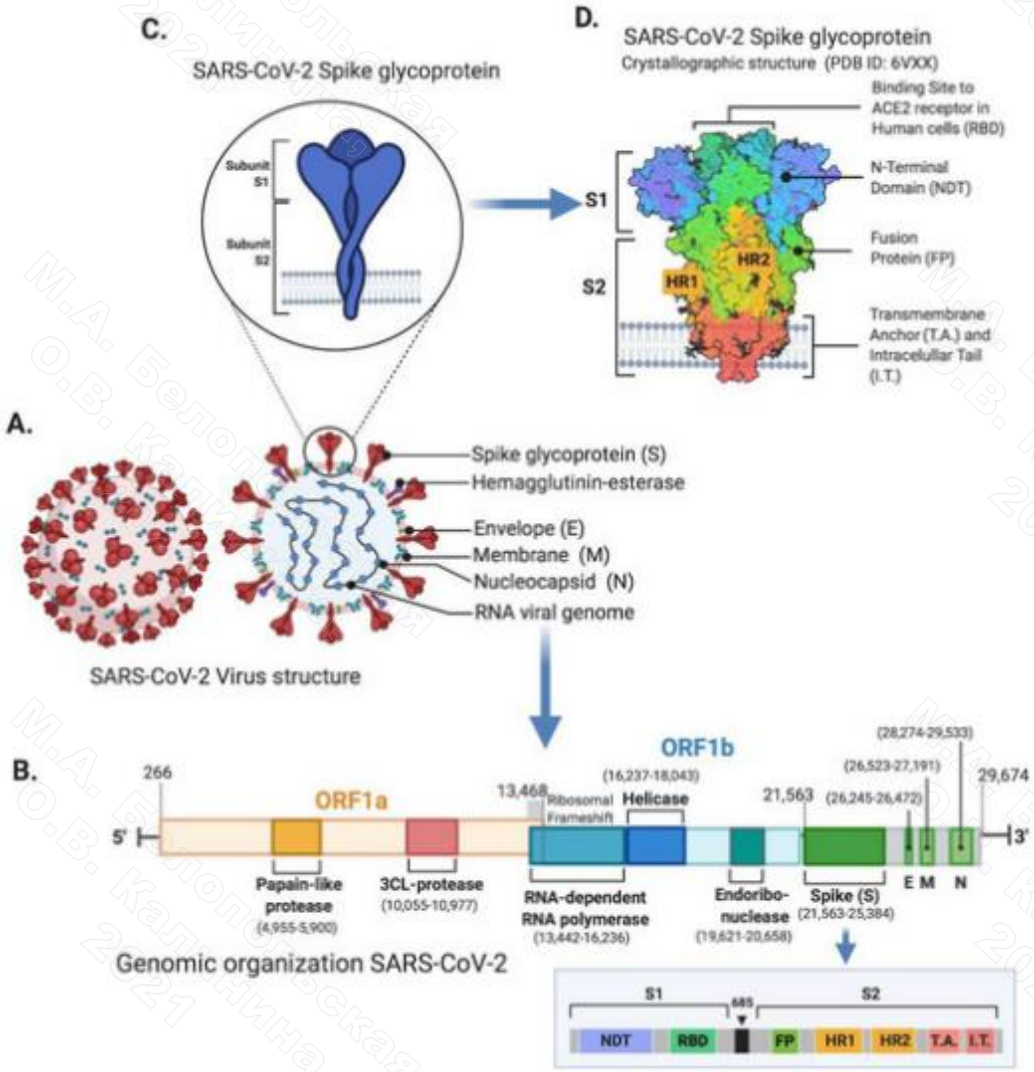
CO - Corona
VI - Virus
D - Disease

www.microbenotes.com

World Health Organization

М.А. Белопольская
О.В. Калинина,
2021

Структура SARS-CoV-2

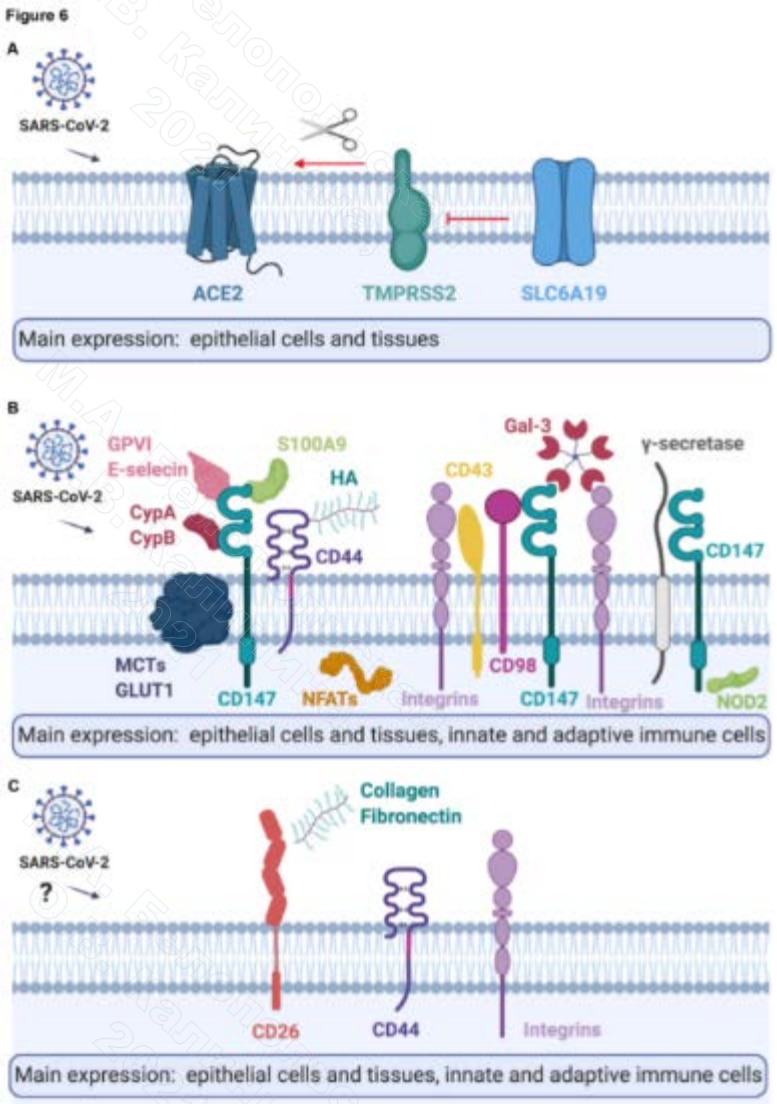


- ✓ S гликопротеин связывается с рецепторами для проникновения в клетку-мишень
- ✓ N нуклеопротеин упаковывает РНК в вирион
- ✓ E трансмембранный белок обладает активностью ионных каналов
- ✓ M мембранный белок
- ✓ Гемагглютинин эстераза (HE) связывает сиаловые кислоты на поверхностных гликопротеинах, облегчает присоединение S шипа и распространение вируса через

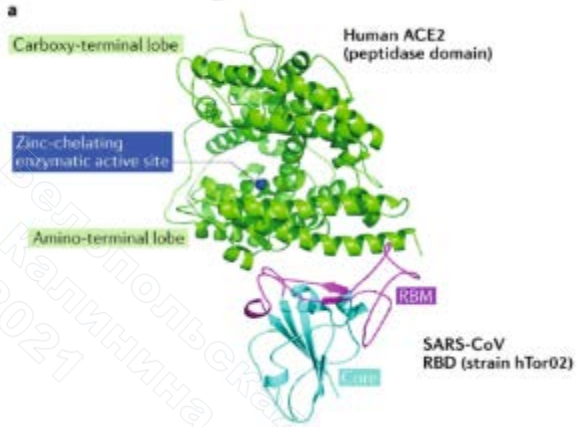
Chilamakuri, R.; Agarwal,S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. Cells 2021, 10, 206

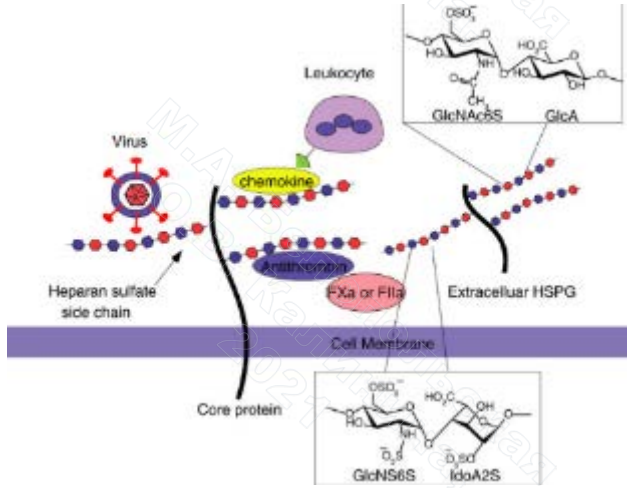
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Рецепторы SARS-CoV-2



- ✓ **АПФ2 (ангиотензин превращающий фермент 2)**
- ✓ **SARS-CoV-2 в 10-20 раз больше аффинность SARS-CoV**
- ✓ **CD147**
- ✓ **Heparan sulfate proteoglycan (HSPG)**



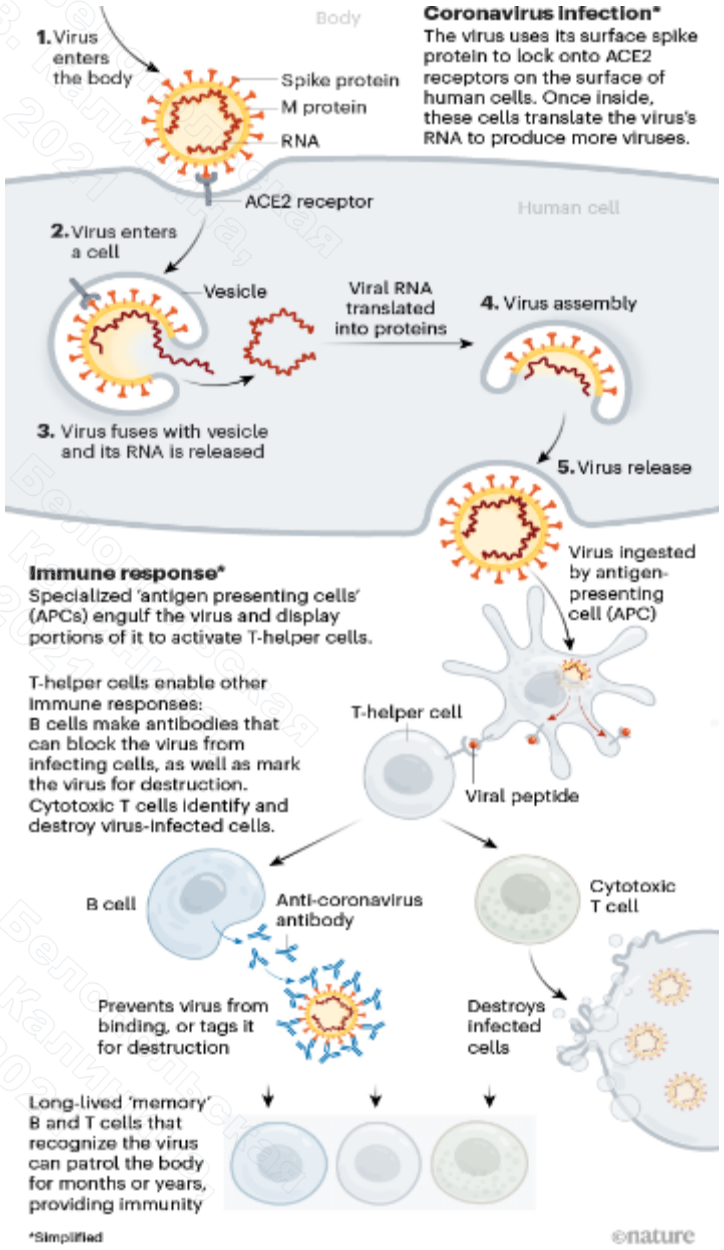


Radzikowska U. et al. Allergy (2020) Jun 4;10.1111/all.14429.

J.Liu et al. Res Pract Thromb Haemost. 2020;4:518–523.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Иммунный ответ на SARS-CoV-2



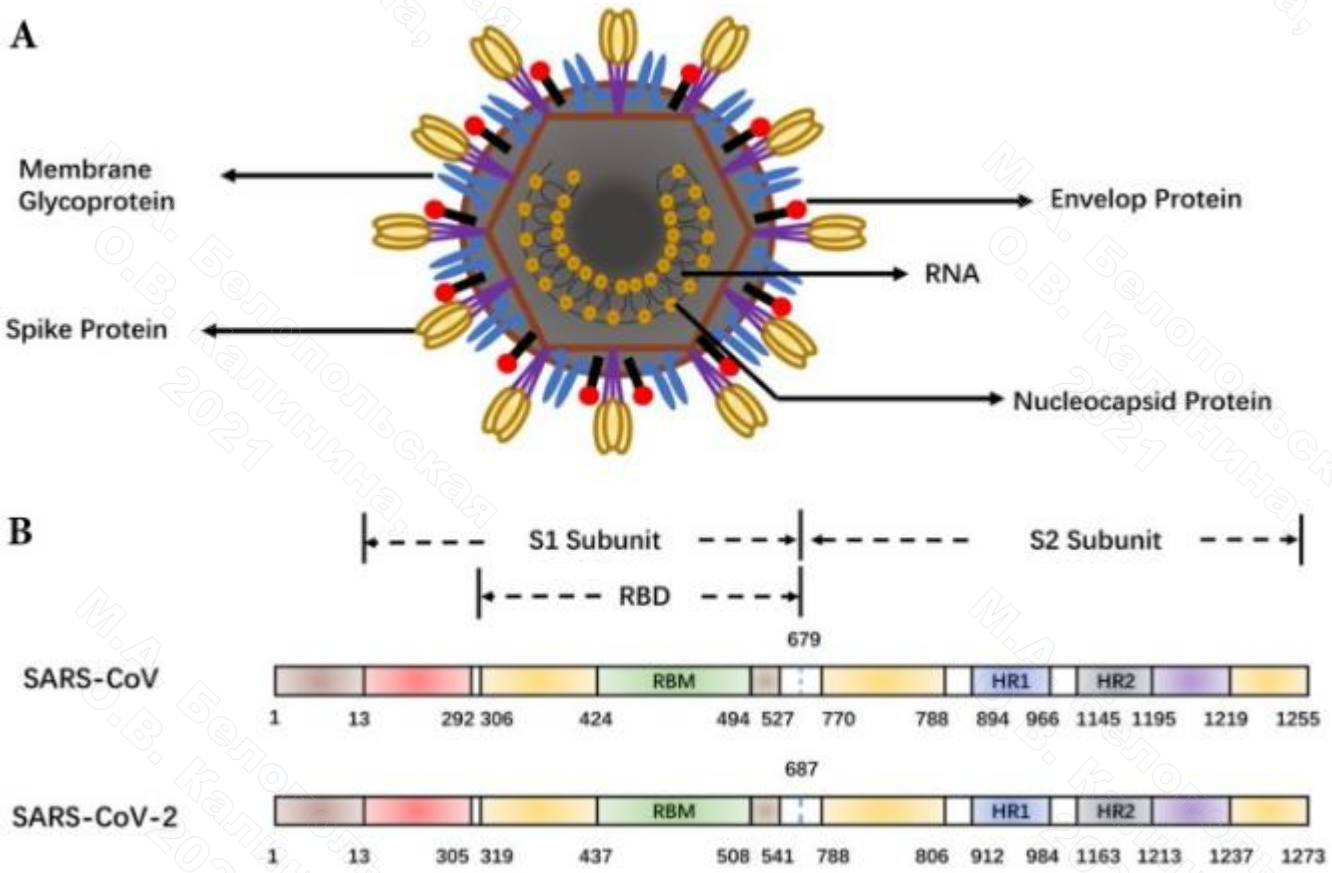
Иммунный ответ

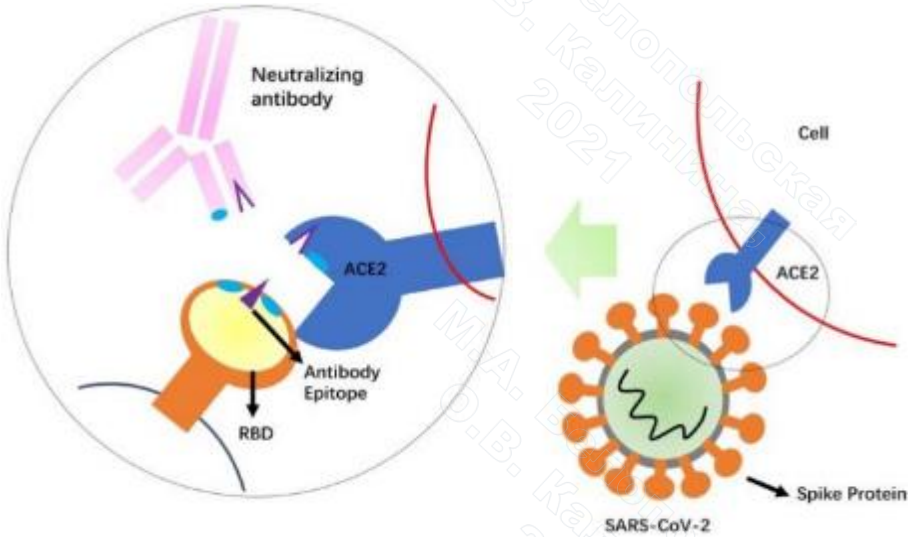
- Вирус захватывается APC
- Активация Т-хелперов
- Активация В-лимфоцитов
- Продукция антител → нейтрализация вируса
- Активация цитотоксических Т-лимфоцитов → разрушение инфицированных клеток
- Формирование клеток памяти

Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020 Apr;580(7805):576-577.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Иммуноэпитопы S белка SARS-CoV-2

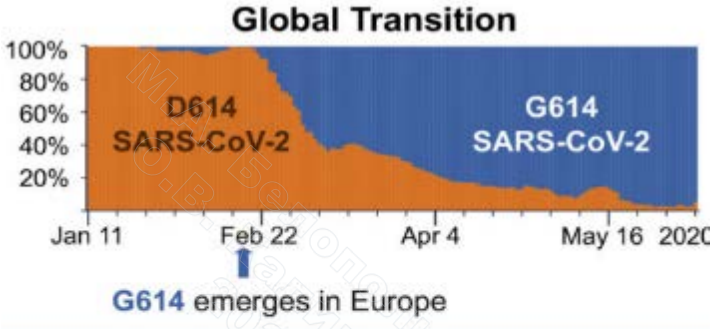


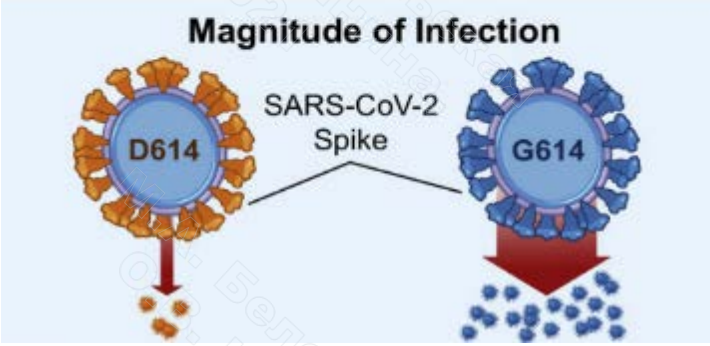


Guangyu Zhou and Qi Zhao Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2 Int J Biol Sci. 2020; 16(10): 1718–1723.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Мутация D614G в S белке SARS-CoV-2





Вариант G614

- ✓ доминантный пандемический вариант
- ✓ может обладать преимуществом
- ✓ ассоциирован с более низкими значениями Ct в RT-PCR, т.е. с более высокой вирусной нагрузкой в верхних дыхательных путях

Korber et al., 2020, Cell 182, 812–827 August 20, 2020 Published by Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Антитела к белкам SARS-CoV-2

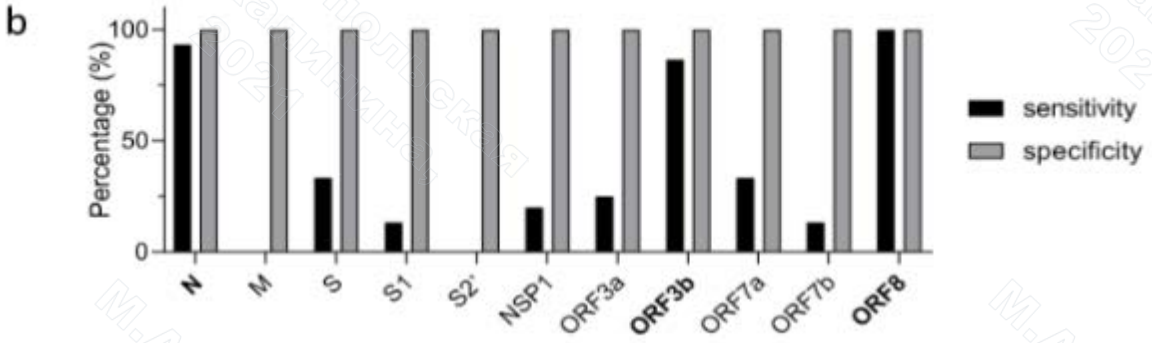
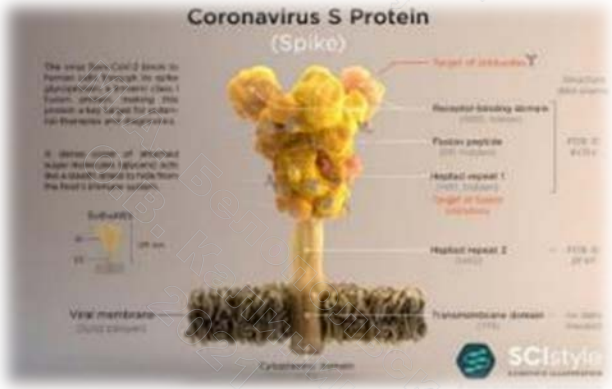
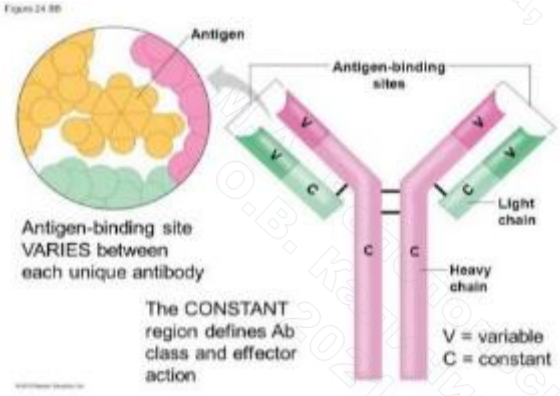


Figure 4. Sensitivity of LIPS tests for potential diagnostic use. (a) Cut-off values for the 11 relevant LIPS tests (dotted line) were calculated as mean of negatives + 3 Stdev. Early time-points (<day 14) COVID-19 samples are shown by the blue dots. Data represents the mean +/- stdev, and individual responses (n=15). The red dotted line in ORF8 represents a 100% sensitivity and specificity. Background values were subtracted. Experiments were repeated twice. (b) Sensitivity and specificity performances of the 11 LIPS tests.





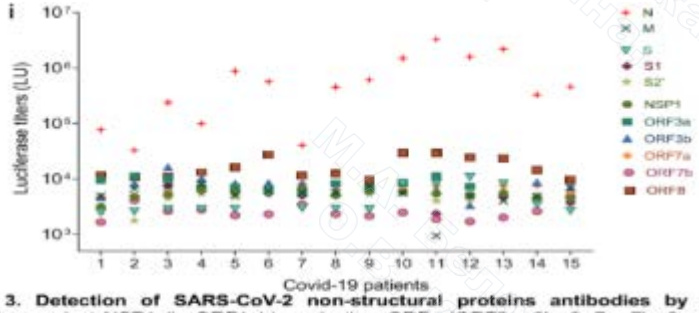
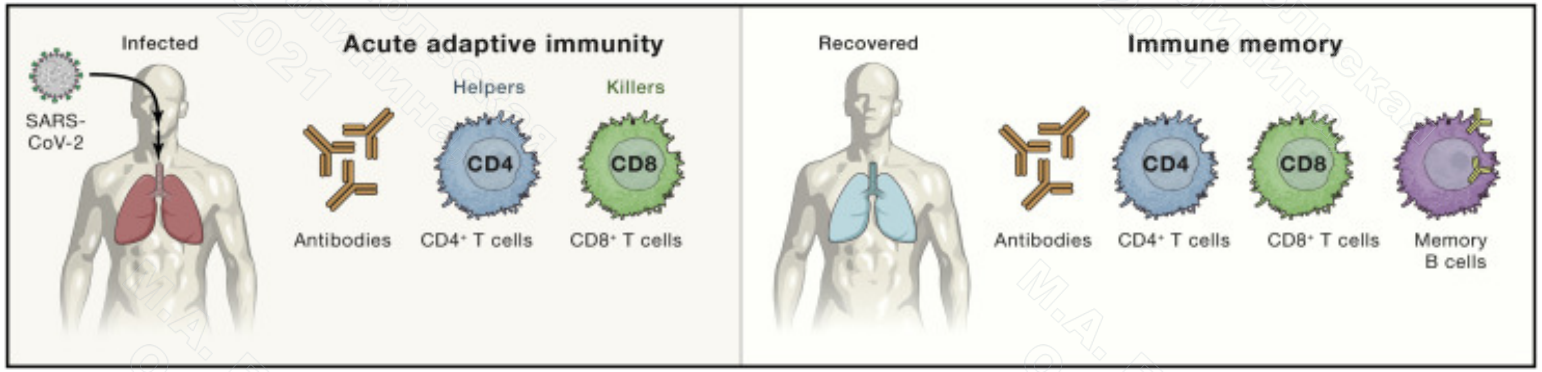


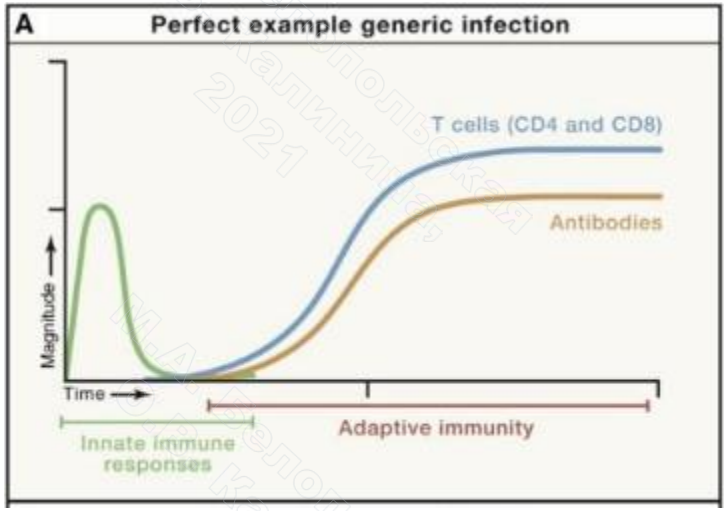
Figure 3. Detection of SARS-CoV-2 non-structural proteins antibodies by LIPS. (a-h) Antibodies against NSP1 (in ORF1ab), and other ORFs (ORF3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8 and 10) were measured by LIPS to cover all the ORFs of the virus. Data represents the mean +/- stdev, and individual responses (n=15). (i) Global individual immune responses detected by LIPS in the 15 COVID-19 patients for the 11 relevant antigens. Background values were subtracted. Experiments were repeated twice. P values were calculated using the Mann-Whitney U test. * shows statistical significance between COVID-19 patients versus negative controls. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001.

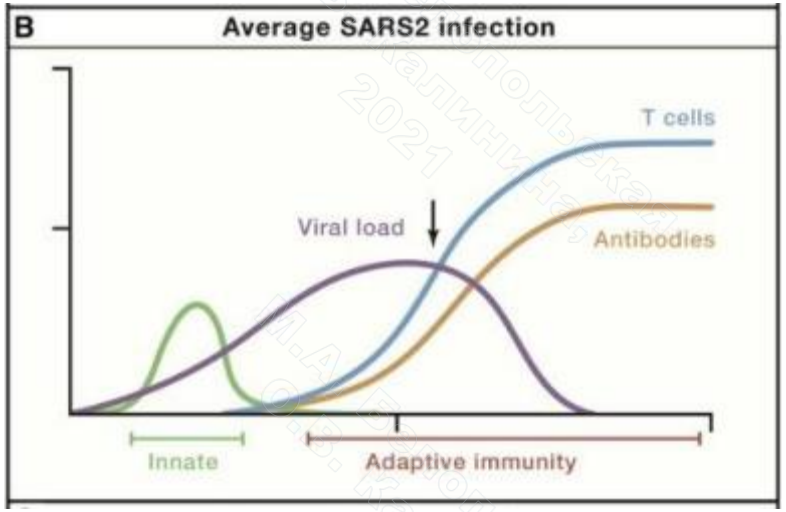
Hachim A. et al. medRxiv (2020). https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20085670doi

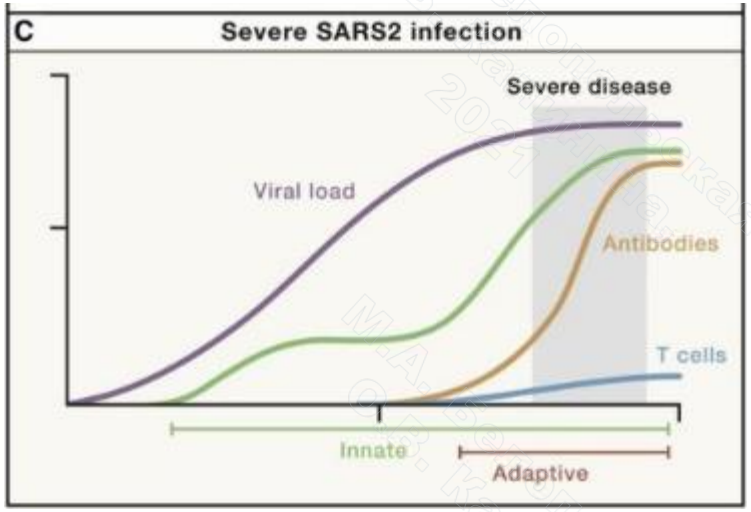
М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Клинические варианты течения инфекции









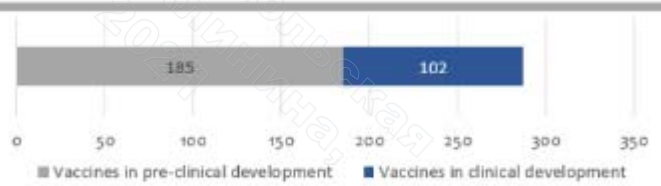
Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. Cell. 2021 Feb 18;184(4):861-880.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины против SARS-CoV-2

Summary Information on Vaccine Products in Clinical Development

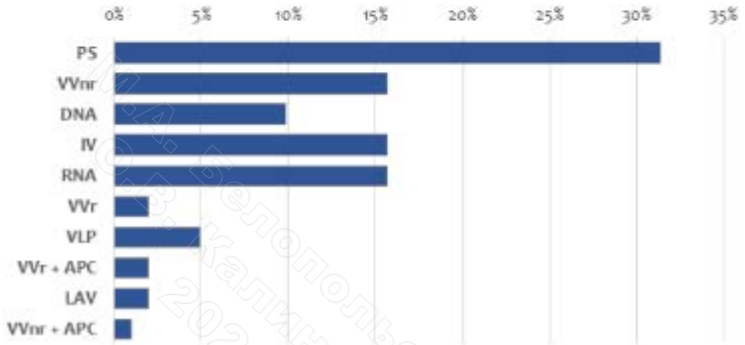
1. - Number of vaccines in clinical development	102
2. - Number of vaccines in pre-clinical development	185



3. - Candidates in clinical phase

Filter: All — Select phase of development (default is all)

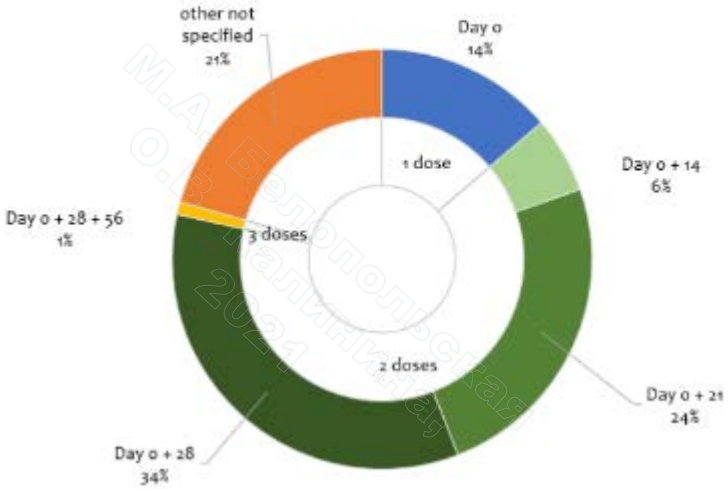
Platform		Candidate vaccines (no. and %)	
PS	Protein subunit	32	31%
VVnr	Viral Vector (non-replicating)	16	16%
DNA	DNA	10	10%
IV	Inactivated Virus	16	16%
RNA	RNA	16	16%
VVr	Viral Vector (replicating)	2	2%
VLP	Virus Like Particle	5	5%
VVr + APC	VVr + Antigen Presenting Cell	2	2%
LAV	Live Attenuated Virus	2	2%
VVnr + APC	VVnr + Antigen Presenting Cell	1	1%
		102	



4. - Number of doses, schedule and route of administration of candidates in clinical phase

Number of doses & schedule		Candidate vaccines (no. and %)	
1 dose		14	14%
Day 0		14	
2 doses		66	65%
Day 0 + 14		6	
Day 0 + 21		25	
Day 0 + 28		35	
3 doses		1	1%
Day 0 + 28 + 56		1	
TBD / No Data (ND)		21	21%

Route of administration			
Oral		3	3%
Injectable		85	83%
SC	Sub cutaneous	5	5%
ID	Intra dermal	4	4%
IM	Intra muscular	76	75%
IN	Intra nasal	7	7%
TBD / No Data (ND)		14	14%



На 11.06.21

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины против SARS-CoV-2

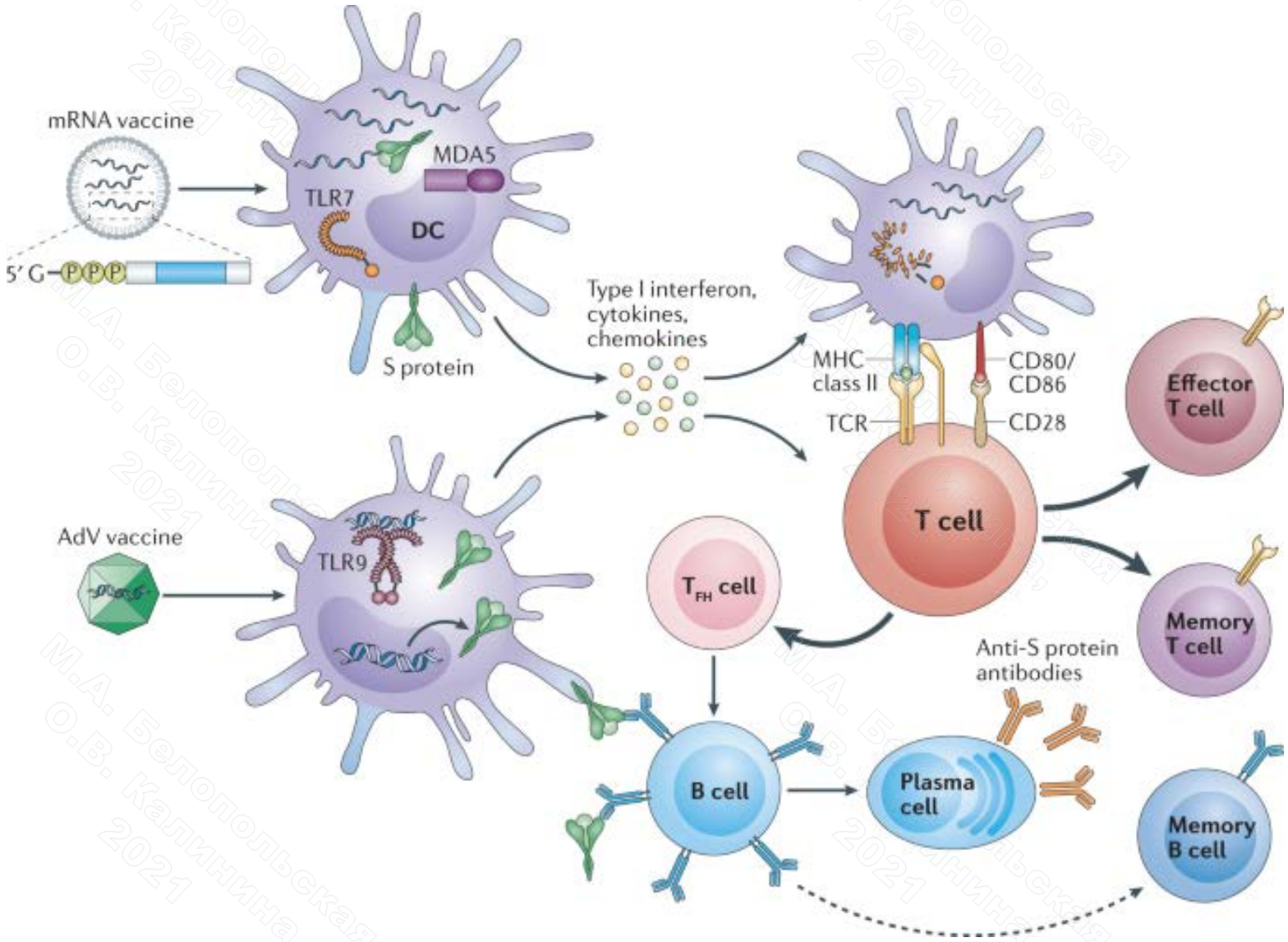
Leading vaccines

Developer	How It Works	Phase	Status
Pfizer-BioNTech	mRNA	2 3	Approved in Bahrain, Saudi Arabia, Switzerland. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Moderna	mRNA	3	Emergency use in U.S., U.K., E.U., others.
Gamaleya	Ad26, Ad5	3	Early use in Russia. Emergency use in other countries.
Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2 3	Emergency use in U.K., E.U., other countries.
CanSino	Ad5	3	Limited use in China.
Johnson & Johnson	Ad26	3	
Vector Institute	Protein	3	Early use in Russia.
Novavax	Protein	3	
Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, U.A.E., Bahrain. Emergency use in Egypt, Hungary, Jordan.
Sinovac	Inactivated	3	Emergency use in China, Brazil, others.
Sinopharm-Wuhan	Inactivated	3	Limited use in China, U.A.E.
Bharat Biotech	Inactivated	3	Emergency use in India.

https://www.nytimes.com/interactive/2020/health/pfizer-biontech-covid-19-vaccine.html

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Поствакцинальный иммунитет

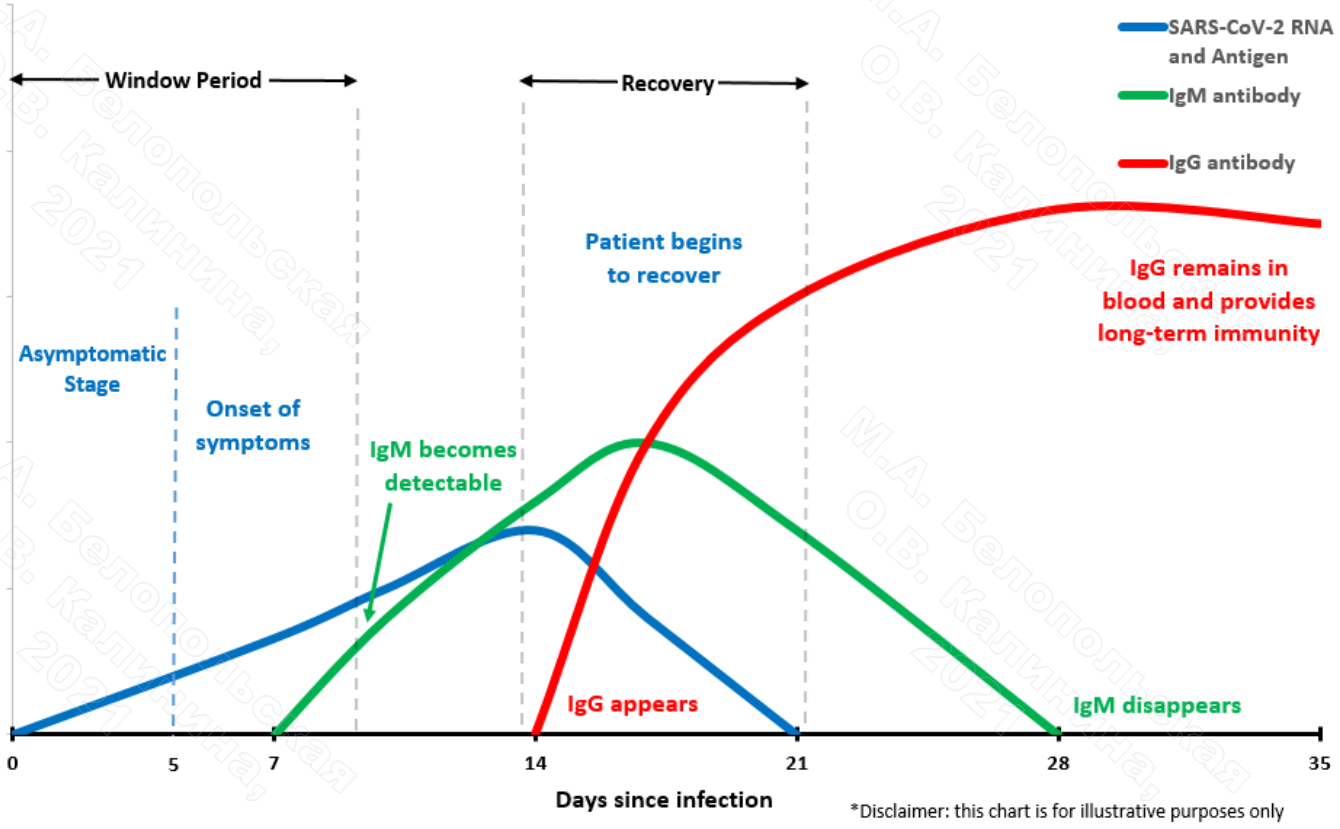


Teijaro JR et al. Nature reviews immunology, 2021, 21: 195-197.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Определение антител к SARS-CoV-2

- ✓ Для выявления антител к SARS-CoV-2 в России одобрено более 200 тест-систем



М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Определение антител к SARS-CoV-2

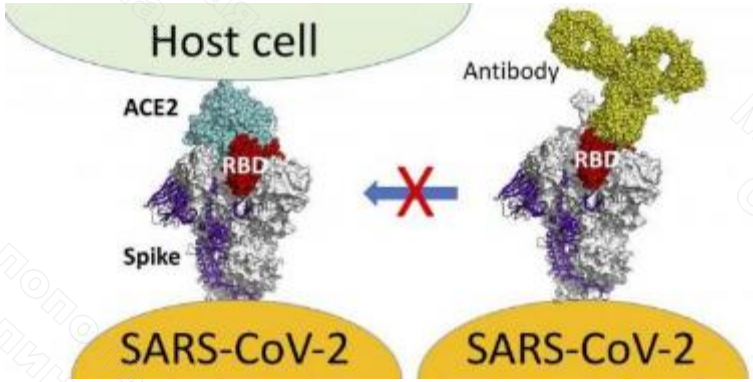
Наименование тест- системы, производитель	Метод	Выявляемый класс иммуноглобулинов (антител)	Диагностическая чувствительность, 95% CI*	Диагностическая специфичность, 95% CI*	Результат
«SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ», АО Вектор-Бест, Россия РЗН 2020/10388	твердофазный иммуноферментный анализ	иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2	95,7% - 100%	98,5%- 100%	Качественный/ или полуколичественный (коэффициент позитивности)
«ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G», НПО Диагностические системы, Россия РЗН 2020/10642	твердофазный иммуноферментный анализ	иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2	88,65%-100%**	98,64%-99,96%**	Качественный или полуколичественный (коэффициент позитивности)
«ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-СПЕКТР», НПО Диагностические системы, Россия РЗН 2021/13187	твердофазный иммуноферментный анализ	иммуноглобулины класса G, M и A отдельно к N (нуклеокапсид) и S (спайк) белку SARS-CoV-2	93,33%-100%**	92,59%-100%**	Качественный
«SARS-CoV-2ИФА-IgG», ООО Компания Алкор Био, Россия РЗН 2020/11858	твердофазный иммуноферментный анализ	иммуноглобулины класса G к SARS-CoV-2	94,1% - 100% (сыворотка) 97,6%-100% (плазма)	94,1% - 100% (сыворотка) 97,6%-100% (плазма)	Качественный или полуколичественный (коэффициент позитивности)
«LIAISON Control SARS-CoV-2 S1/S2 IgG», DiaSorin S.p.A, Италия РЗН 2020/12322	**иммунохемилюминесцентный**	**иммуноглобулины класса G к S1/S2 (спайк) белку SARS-CoV-2**	**86,8%-99,5%****	**97,5%-99,2%****	**Количественный (ОЕ/мл)****
Elecsys Anti-SARS-CoV-2, Roche Diagnostics GmbH, Германия РЗН 2021/13412	электрохемилюминесцентный иммунотест	иммуноглобулины, включая класс G к N (нуклеокапсид) SARS-CoV-2	88,1%-100%**	99,65%-99,91%**	Качественный или полуколичественный (Индекс COI)
Elecsys Anti-SARS-CoV-2 S, Roche Diagnostics GmbH, Германия РЗН 2020/13079	**электрохемилюминесцентный иммунотест**	**иммуноглобулины, включая класс IgG, к рецептор связывающему домену (RBD) S (спайк) белка SARS-CoV-2**	**98,1%-99,3%****	**99,91%-100%****	**Количественный (Е/мл)****
ARCHITECT «SARS-CoV-2 IgM», Abbott Ireland Diagnostics Division, Ирландия, РЗН 2021/13552	хемилюминесцентный иммунотест	иммуноглобулины класса M к S (спайк) белку SARS-CoV-2	83,50 -98,62% **	99,25 -99,74% ****	Качественный или полуколичественный (Индекс S/C)
ARCHITECT «SARS-CoV-2 IgG», Abbott Ireland Diagnostics Division, Ирландия, РЗН 2021/13866	хемилюминесцентный иммунотест	иммуноглобулины класса G к N (нуклеокапсид) SARS-CoV-2	95,89 – 100, 00%***	99.05 – 99,90%****	Качественный или полуколичественный (Индекс S/C)

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Тестирование после вакцинации

Защитный уровень антител не известен

- ✓ Для оценки напряженности поствакцинального протективного иммунитета проводят определение антител к S белку



https://bioengineer.org/unc-chapel-hill-researchers-create-new-type-of-covid-19-antibody-test/

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины против SARS-CoV-2

THE UNIVERSITY OF QUEENSLAND
AUSTRALIA

- ✓ Вакцина Австралийского университета Квинсленда стала первой вакциной, от которой отказались после прохождения клинических испытаний (10 декабря 2020 года)
- ✓ У добровольцев зарегистрирован высокий уровень антител к S-белку без каких-либо признаков вредных побочных эффектов
- ✓ Однако, некоторые добровольцы получили ложноположительные результаты на антитела к ВИЧ, которые были вызваны дизайном вакцины
- ✓ Для предотвращения конформационных изменений S-белка в вакцине использован молекулярный «зажим», основанный на сегменте ВИЧ белка. Предполагалось, что на него не будут вырабатываться антитела

https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины против SARS-CoV-2

MERCK INSTITUT PASTEUR

- ✓ В июне 2020 американская компания Merck приобрела австрийскую фирму Themis Bioscience для разработки вакцины, которая первоначально была разработана в Institut Pasteur
- ✓ В вакцине использовался ослабленный вирус кори, несущий S ген коронавируса. В августе 2020 начали испытание фазы 1
- ✓ 25 января 2021 компания Merck объявила, что отказывается от этой вакцины, поскольку она вызывает более слабую реакцию, чем естественная инфекция

https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Вакцины против SARS-CoV-2, зарегистрированные в РФ

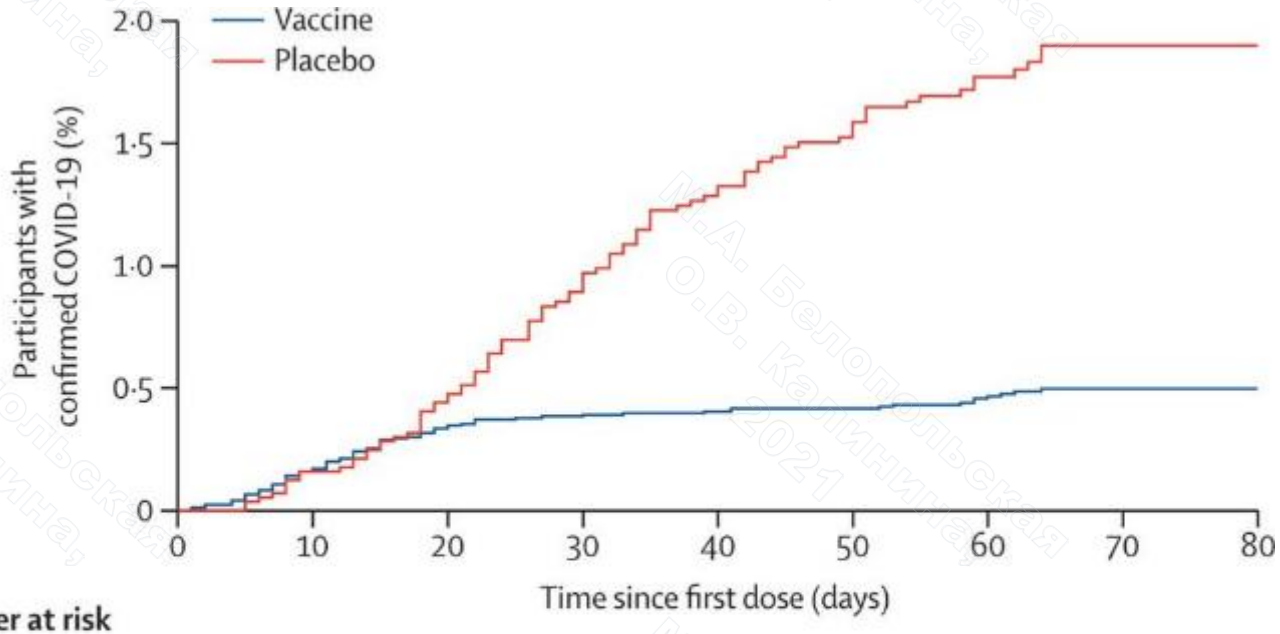
- ✓ **Гам-Ковид-Вак (Спутник-V)** векторная вакцина на основе аденовирусов Ad26, Ad5, полноразмерный S-ген

- ✓ **ЭпиВакКорона** рекомбинантная вакцина три пептида из S-ген, нуклеопротеин

- ✓ **КовиВак** инактивированная вакцина цельновирионная

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Оценка эффективности вакцины Гам-Ковид-Вак



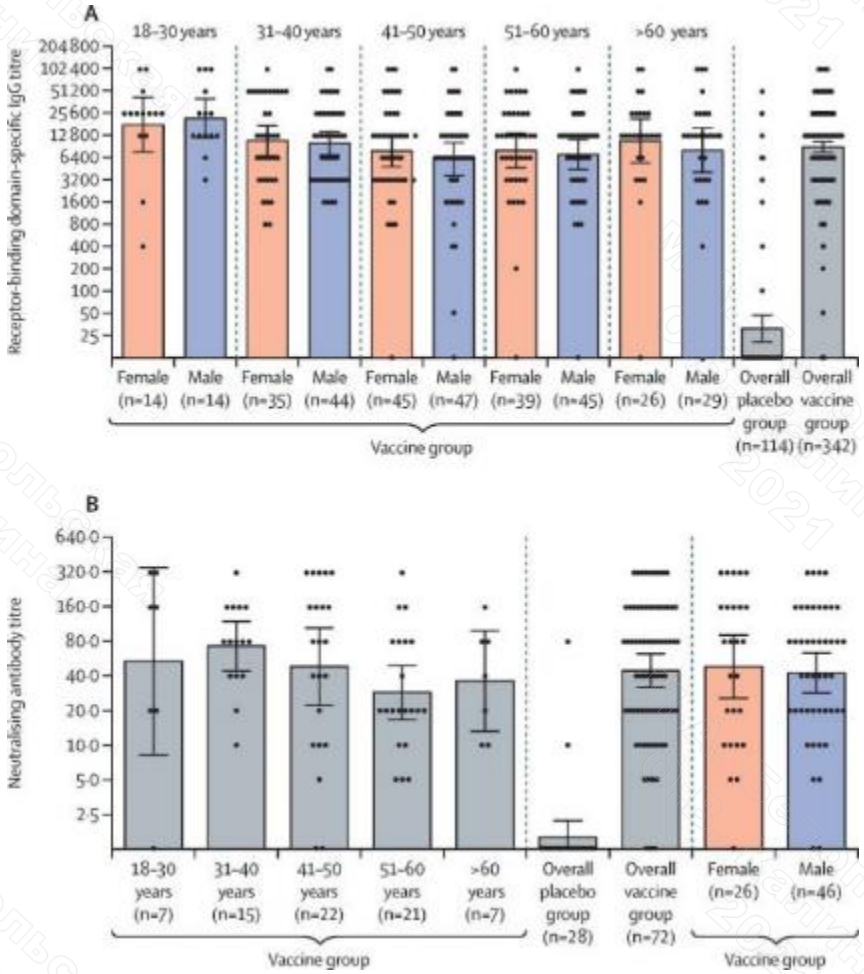
Number at risk (number of COVID-19 cases)								
Vaccine	16427 (0)	15338 (35)	15717 (61)	14683 (66)	10970 (70)	6686 (71)	3314 (77)	398 (79)
Placebo	5435 (0)	5121 (10)	5046 (30)	4895 (54)	3662 (71)	2223 (87)	1106 (92)	133 (96)

- ✓ Эффективность 91,4%
- ✓ Эффективность у людей старше 60 — выше 90%

Logunov DY, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):671-681.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Оценка эффективности вакцины Гам-Ковид-Вак

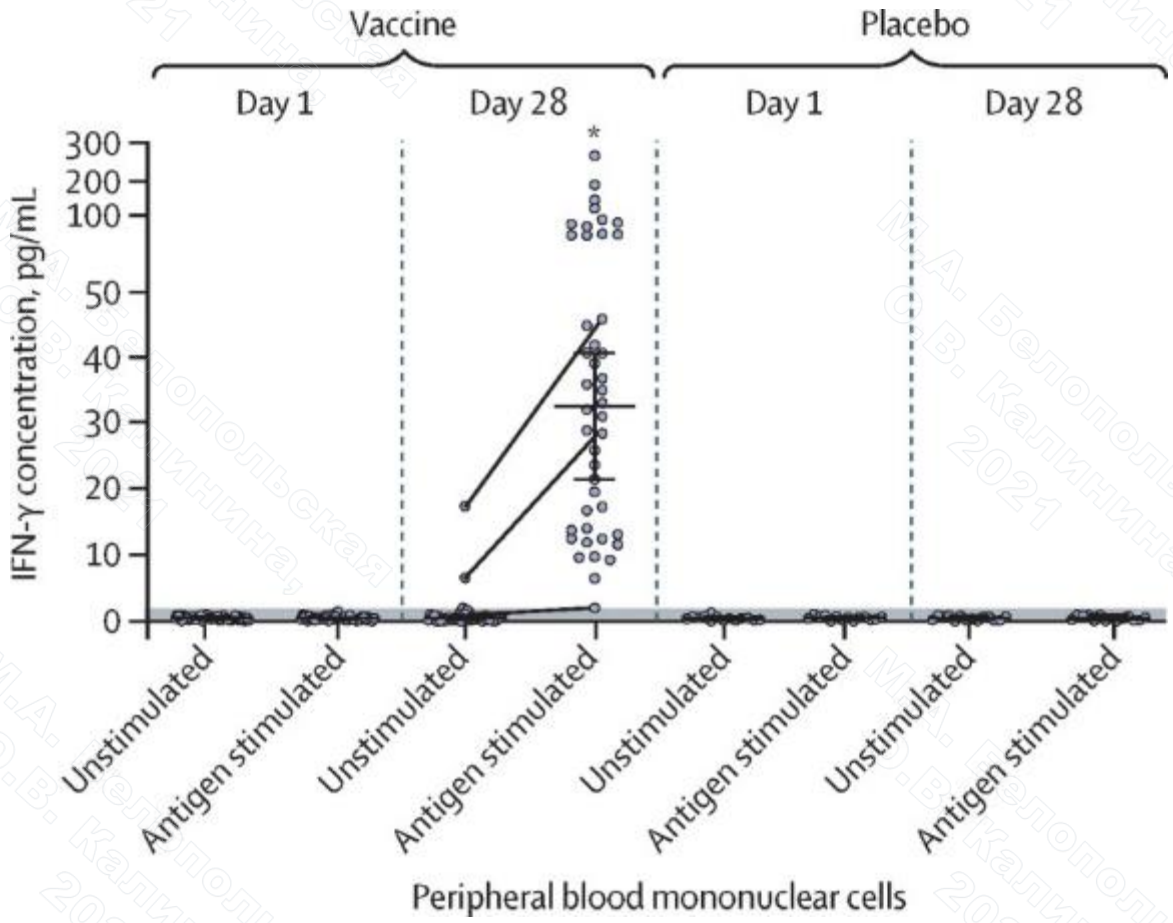


- ✓ Эффективность 91,4%
- ✓ Эффективность у людей старше 60 — выше 90%

Logunov DY, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):671-681.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Оценка эффективности вакцины Гам-Ковид-Вак



- ✓ IFN-γ response to SARS-CoV-2 glycoprotein S of peripheral blood mononuclear cells of participants who received two doses of vaccine (n=44) or placebo (n=14)

Logunov DY, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Lancet. 2021 Feb 20;397(10275):671-681.

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Противопоказания для вакцинации

Спутник-V (Гам-Ковид-Вак)

- ✓ Гиперчувствительность к какому-либо компоненту вакцины или вакцины, содержащей аналогичные компоненты
- ✓ Тяжелые аллергические реакции в анамнезе
- ✓ Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических
- ✓ Беременность и период грудного вскармливания
- ✓ Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности)

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Противопоказания для вакцинации

Спутник-V (Гам-Ковид-Вак)

может представлять риск для следующих групп пациентов:

- ✓ с аутоиммунными заболеваниями (стимуляция иммунной системы может привести к обострению заболевания, особенно следует с осторожностью относиться к пациентам с аутоиммунной патологией, имеющей тенденцию к развитию тяжёлых и жизнеугрожающих состояний)
- ✓ со злокачественными новообразованиями

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Противопоказания для вакцинации

ЭпиВакКорона

- ✓ гиперчувствительность к компонентам препарата
- ✓ тяжелые формы аллергических заболеваний
- ✓ реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение вакцины
- ✓ острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения
- ✓ иммунодефицит (первичный)
- ✓ злокачественные заболевания крови и новообразования
- ✓ беременность и период грудного вскармливания
- ✓ дети до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности).

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Противопоказания для вакцинации

КовиВак

- ✓ Серьезная поствакцинальная реакция (температура выше 40°С, гиперемия или отек более 8 см в диаметре) или осложнение (коллапс или шокоподобное состояние, развившиеся в течение 48 ч после вакцинации; судороги, сопровождаемые или не сопровождаемые лихорадочным состоянием) на любую предыдущую вакцинацию в анамнезе
- ✓ Отягощенный аллергологический анамнез (анафилактический шок, отек Квинке, многоформная экссудативная эритема, гиперчувствительность или аллергические реакции на введение каких-либо вакцин в анамнезе, известные аллергические реакции на компоненты вакцины и др.).
- ✓ Беременность и период грудного вскармливания
- ✓ Возраст до 18 лет

М.А. Белопольская О.В. Калинина, 2021

Спасибо за внимание!