



Роль тестирования на титры антител в политике вакцинации собак и кошек



Dr Herman Egberink
Utrecht University, Fac Vet. Med., The Netherlands
Virology and Clinical Infectiology

Возросший интерес к тестированию на титры антител?

➤ Вакцины (особенно живые) могут обеспечивать долговременную защиту (>3 лет)

Исключение лишних вакцинаций

➤ Вакцинация с учетом индивидуальных особенностей животного

➤ Озабоченность общественности побочными реакциями (роль социальных сетей)



Побочные реакции на вакцину



- Эдвард Дженнер 1798
- коровья оспа (vaccinia)



The Cow Pock, or the Wonderful Effects of the New Inoculation!



Побочные реакции на вакцину

Не иммуноопосредованные побочные эффекты

- Как результат контаминации вакцины (пирогены, бактерии, вирусы)

Wilbur LA, et al. Аборты и смерть беременных сук, связанные с вакциной для собак

контаминированной вирусом «синего языка» (инфекционная катаральная лихорадка овец) JAVMA, 1994;204:1762–5.

- Вакцинальный агент вызывает заболевание
 - из-за остаточной вирулентности: например кашель питомников, герпесвирус кошек (вирус ринотрахеита).



Побочные реакции на вакцину

(Не иммуноопосредованные) побочные эффекты

➤ Местные и системные реакции

Воспаление/Лихорадка

Кошка: фибросаркома на месте инъекции

(FISS: Саркома на месте инъекций у кошек,

НЕ ТОЛЬКО ВАКЦИНЫ)





FISS: Инъекционная саркома

- Вызывается хроническим гранулематозным воспалением на месте инъекций
- Может вызываться вакцинами (с адьювантом) но также другими инъекциями и раздражающими веществами (чип, шовный материал)



Чип

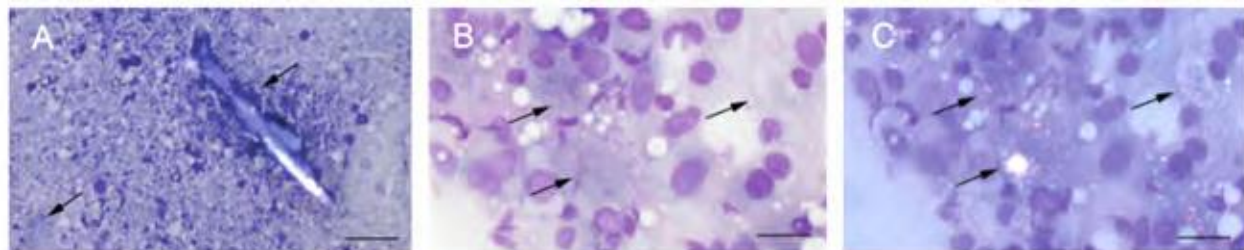


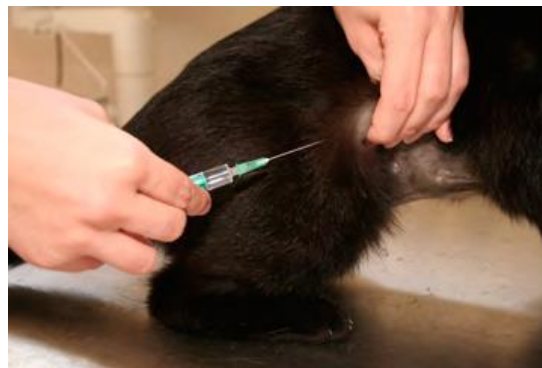
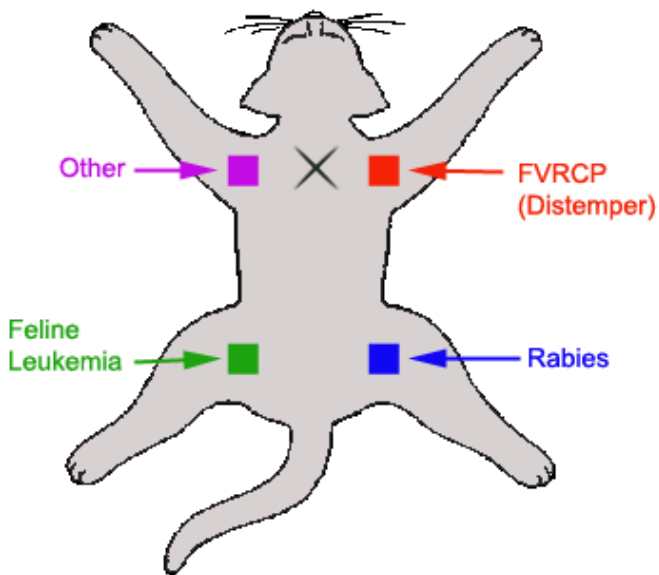
Figure 2. (A, B, C) Fine-needle aspirate specimen of the abdominal mass. (A) With polarized light, amorphous granular basophilic mineral with linear refractile fragments of material consistent with sponge fibers (arrows) can be seen. Wright-Giemsa, bar = 50 μ m. (B) Macrophages contain intracytoplasmic glassy to granular blue-gray material consistent with sponge material (arrows). Wright-Giemsa, bar = 50 μ m. (C) The same image as B viewed with polarized light. The intracytoplasmic sponge material is refractile (arrows).

Хирургическая губка



Места инъекций для легкого удаления фибросаркомы

Vaccination Sites on The Cat



Брюшная стенка



(a)



(b)

Исследователи из университета Флориды: вакцинация в ХВОСТ



Профилактика FISS

- Место для инъекций, где удобно провести удаление
правило 3-2-1 ; в случае опухоль (уплотнение)
 - Если уплотнение ≥ 3 месяцев
 - Если уплотнение ≥ 2 см в диаметре
 - Если уплотнение растет в течение 1 месяца после инъекции

Биопсия или удаление и гистология

- Общие рекомендации
 - Не делать внутримышечных инъекций
 - Не использовать холодные вакцины
 - Вакцинировать только по необходимости
 - Желательно использовать вакцины без адьюванта



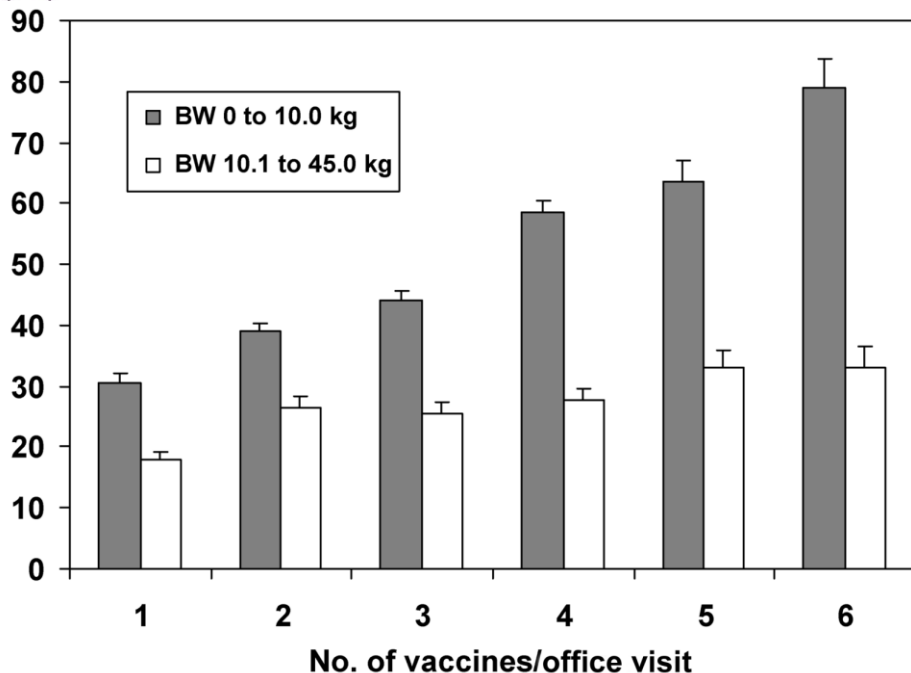
Побочные реакции на вакцину

Иммунные побочные реакции

- Иммуносупрессия
- Аллергические реакции / анафилаксия
- Аутоиммунные заболевания: аутоиммунная гемолитическая анемия (АИНА), иммуноопосредованная тромбоцитопения (ИМТ)
- Иммунокомплексные заболевания: глаукома после вакцинации от СAV-1 (аденовирус 1 типа)



Побочные реакции: Moore 2005



- 1.2 миллиона собак
- В ср. 2.8 вакцины на собаку
- 38/10.000 (0,38%)
- в теч. 3 дней с вакцинации/
73% в первый день
- Опубликованные побочные реакции:
 - реакция на вакцину: 65.8%
 - аллерг. реакции: 31.7%
 - анафилаксия: 1.7%

- Вывод; количество (тяжелых) побочных реакций ограничено
- Риск побочных реакций – не повод не проводить вакцинацию. Приносимая польза определенно перевешивает риск возникновения побочных реакций.
- Риск может быть дополнительно снижен при проведении вакцинации не чаще, чем это необходимо

Тестирование на титры: возможные применения?

- Контроль антительного ответа после первичной вакцинации щенков (12-16 недель). Тестировать в 20 недель
- Проверка необходимости ревакцинации
 - Альтернатива для трехгодичной базовой ревакцинации: : CAV, CPV и CDV у собак и FPV у кошек.
 - Собаки/кошки с нежелательными реакциями на вакцину.
 - Собака с неизвестной/ “пропущенной” историей вакцинации
 - По желанию владельца
- Контроль вспышек заболеваний в приютах: выявление животных, которые восприимчивы или защищены.
- (Контроль титра материнских антител у щенков и котят: определение оптимального возраста для первой вакцинации)?



Вакцинация и тестирование на титры

- Диагностическая лаборатория → Титр антител
- Наборы тестов для ветеринарных клиник:
 - Immunocomb Vaccicheck → Полуколичественный
Собаки (CPV, CDV, CAV)
Кошки (FPV, FHV, FCV)
 - Titercheck → Да-нет
Собаки: CPV, CDV



Вакцинация и тестирование на титры

➤ Диагностическая лаборатория → Титр антител

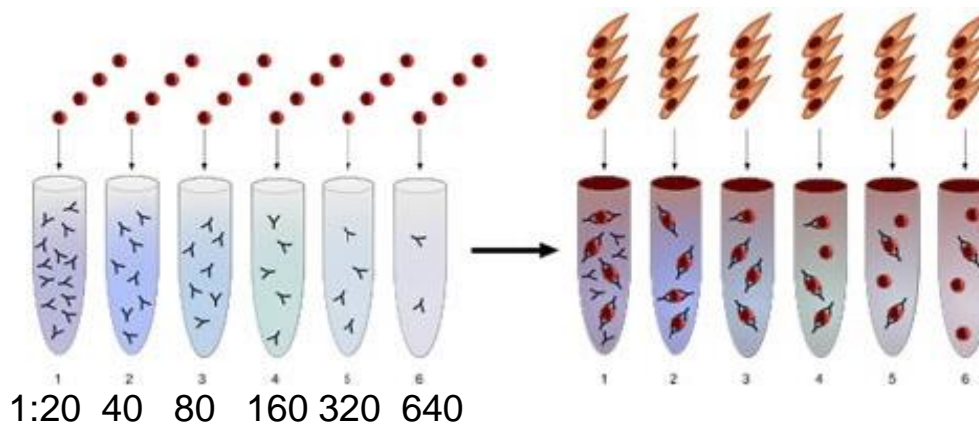
Несколько видов анализов могут быть проведены:

- Реакция нейтрализации вируса (РН)
- Реакция торможения гемагглютинации (РТГА)
- Иммуноферментный анализ (ИФА)

➤ На основе экспериментального заражения вакцинированных животных:

- **Хорошая** корреляция между положительным ВН и защитой для CDV, CAV, CPV у собак и FPV у кошек
- **Хорошая** корреляция между положительным РТГА и защитой для CPV and FPV
- **Нет/меньше** корреляция между положительным ВН и защитой для FHV и FCV

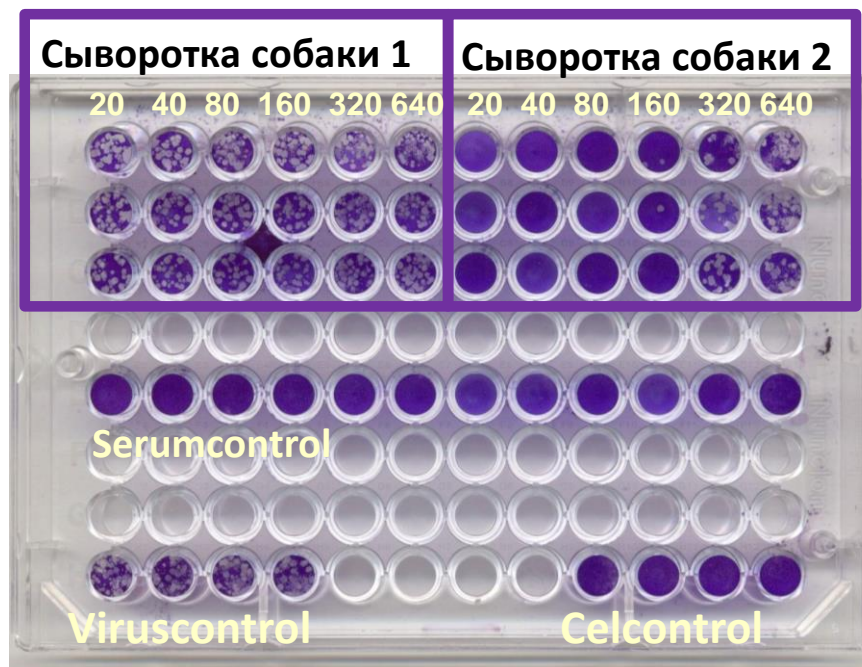
Реакция нейтрализации (РН) вируса (сыворотка)



Разведение сыворотки:

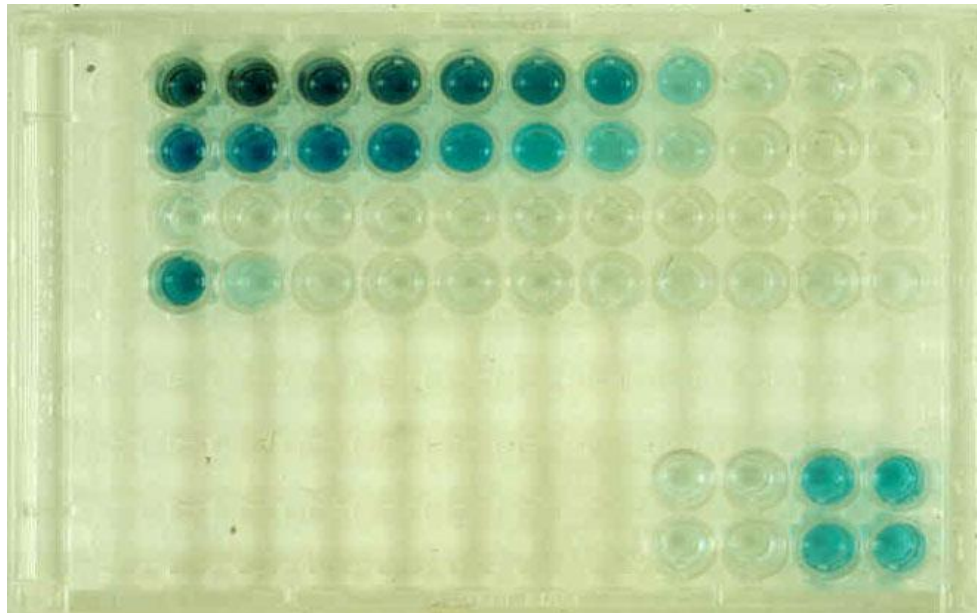
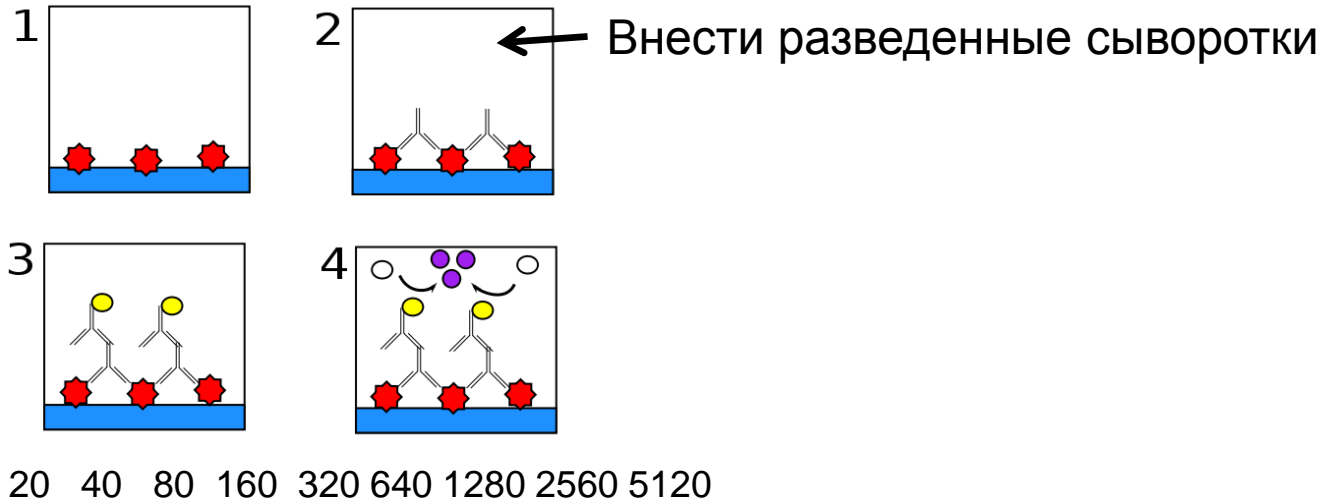
1:20 40 80 160 320 640

Результат



РН титр
Собака 1: <20
Собака 2: 160

Лабораторный тест: ИФА



- Собака 1: 2560
- Собака 2: 1280
- Собака 3: <20
- Собака 4: 40

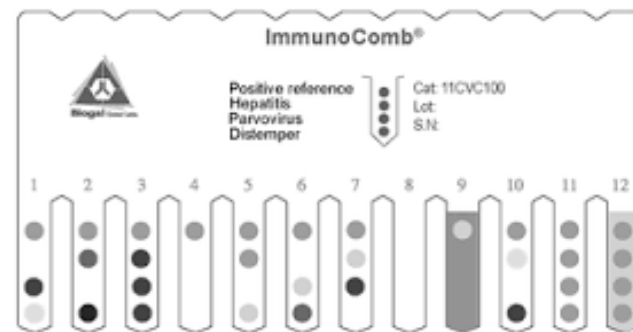
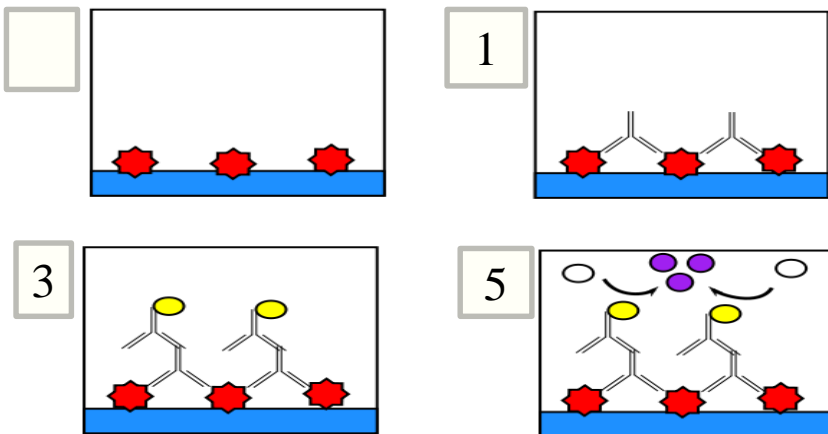
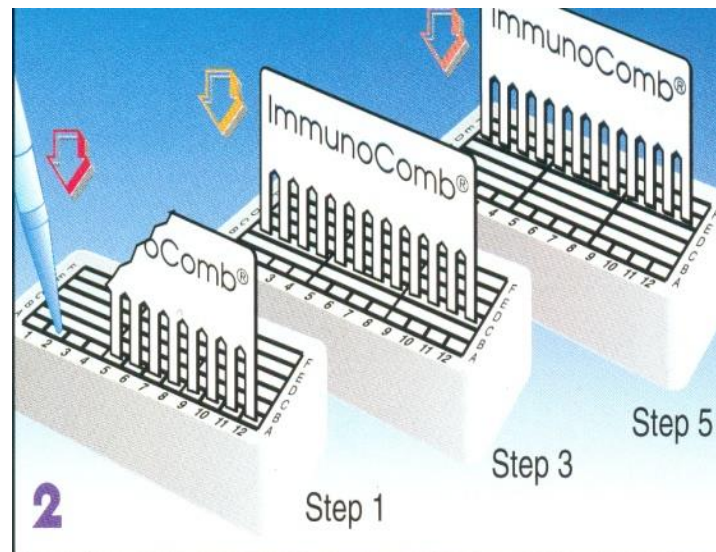


Вакцинация и тестирование на титры

Immunocomb Vaccicheck

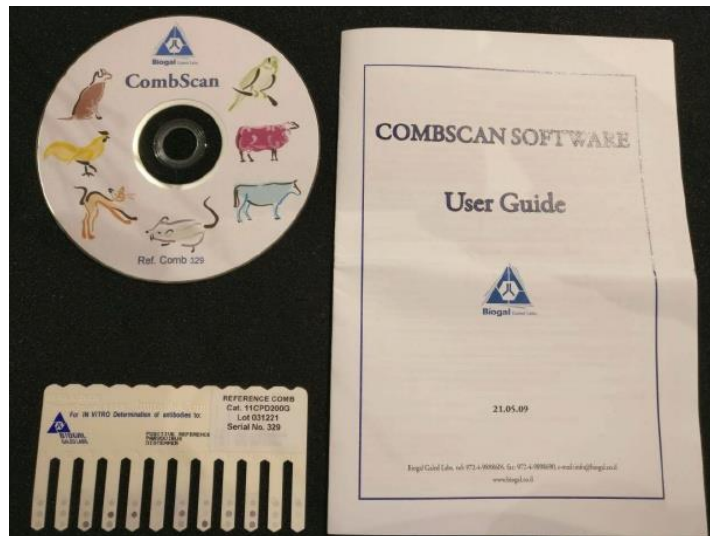


5µl сыворотки
10µl цельной
крови





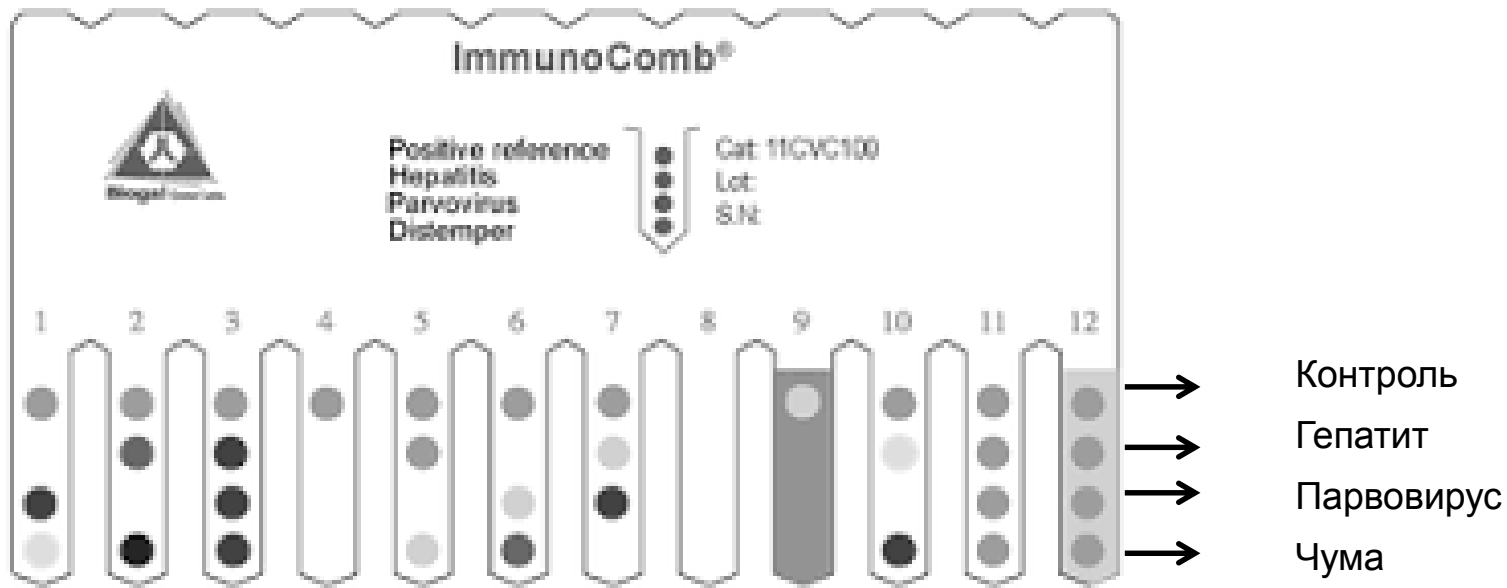
Vaccicheck: semi-quantitative



Считывание результата:

- Визуально
- Используя шкалу Comb scale
- На планшетном сканере с использованием программы CombScan

Значения immucomb: ИНТЕНСИВНОСТЬ ОКРАСКИ



Интенсивность окраски коррелирует с концентрацией антител

0 = отрицательный

1-2 = слабоположительный

3 = положительный, эквивалентный защитному титру по результатам тестирования на золотом стандарте

4 = положительный

5-6 = высокоположительный



Результаты VacciCheck (ВакциЧек)

	Чувствительность	Специфичность
Чума плотоядных	100%	92%
Парвовирус	88%	100%
Аденовирус	96%	93%

Чувствительность: процент образцов с наличием антител (по результатам референс-метода), которые также дали положительный результат на тесте для клиник.

Специфичность: процент отрицательных по антителам образцов, которые также дали отрицательный результат в тесте для клиник

Чувствительность и специфичность определена относительно следующих референс-методов:

Для CDV: реакция нейтрализации

Для CAV: реакция нейтрализации

Для CPV: реакция торможения гемагглютинации

Статьи: Mazar 2009

Biogal 2015



Определение предсказательной ценности

	Положит.	Отрицат.	
Действит. положит. (gs)	800	0	800
Действит. отрицат. (gs)	14	186	200
Итого	814	186	1000

Предположение: 20% серо-отрицательных (< 80 в PH)

CDV: чувствительность 100%; специфичность 93%

Предсказательная ценность

отрицательного результата: $186/186 = 100\%$

положительного результата: $800/814 = 98\%$

Определение предсказательной ценности



Universiteit Utrecht

Результат теста:	Положит.	Отрицат.	
Действит. положит. (gs)	600	0	600
Действит. отрицат. (gs)	32	368	400
Итого	632	368	1000

Предположение: 40% серо-отрицательных (< 80 в РН)

СРV: чувствительность 100%; специфичность 92%

Предсказательная ценность:

отрицательного результата: $368/368 = 100\%$

положительного результата: $600/632 = 96\%$

Определение предсказательной ценности



Universiteit Utrecht

Результат теста:	Положит.	Отрицат.	
Действит. положит. (gs)	704	96	800
Действит. отрицат. (gs)	0	200	200
Итого	704	296	1000

Предположение: 20% серо-отрицательных (< 80)
SPV: чувствительность 88%; специфичность 100%
Предсказательная ценность:

отрицательного результата: $200/296 = 68\%$

положительного результата: $704/704 = 100\%$

Чувствительность и специфичность Immiposomb® кошачий ВакциЧек

FPV – вирус панлейкопении кошек

Титр РТГА	1:20	1:40	1:80
Чувствительность	78%	83%	87%
Специфичность	89%	86%	81%
Предс. Ценн. Полож. рез-та	96%	94%	68%
Предс. Ценн. Отрицат. рез-та	55%	89%	77%

В сравнении с РТГА с хорошей специфичностью (Титр РТГА 20)

Тестирование на титры: возможные применения?

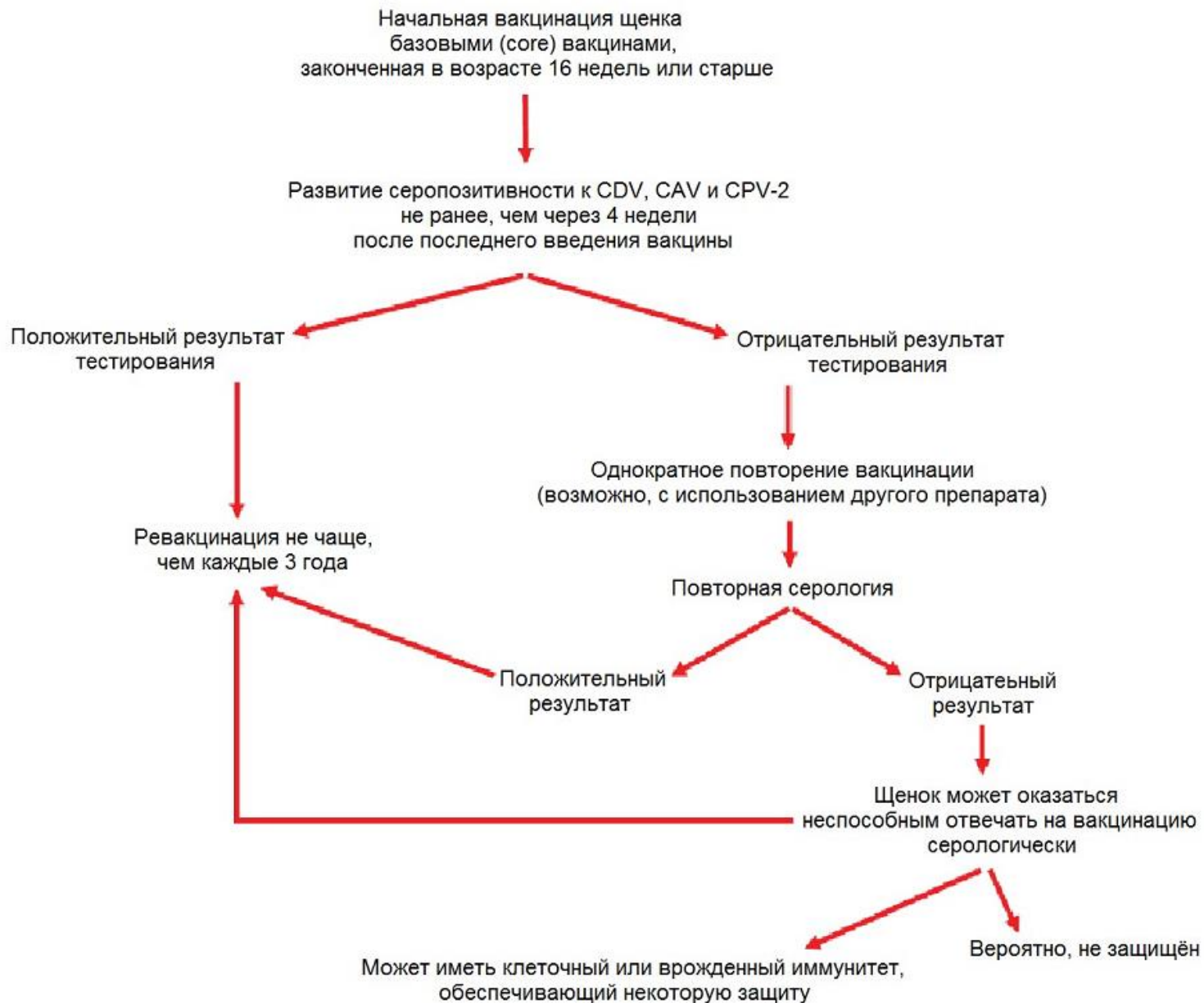
- **Контроль антительного ответа после первичной вакцинации щенков (12-16 недель). Тестировать в 20 недель**
- **Проверка необходимости ревакцинации**
 - Альтернатива для трехгодичной базовой ревакцинации: : CAV, CPV и CDV у собак и FPV у кошек.
 - Собаки/кошки с нежелательными реакциями на вакцину.
 - Собака с неизвестной/ “пропущенной” историей вакцинации
 - По желанию владельца
- **Контроль вспышек заболеваний в приютах: выявление животных, которые восприимчивы или защищены.**
- **(Контроль титра материнских антител у щенков и котят: определение оптимального возраста для первой вакцинации)?**

Действующее руководство по вакцинации собак: первый год жизни

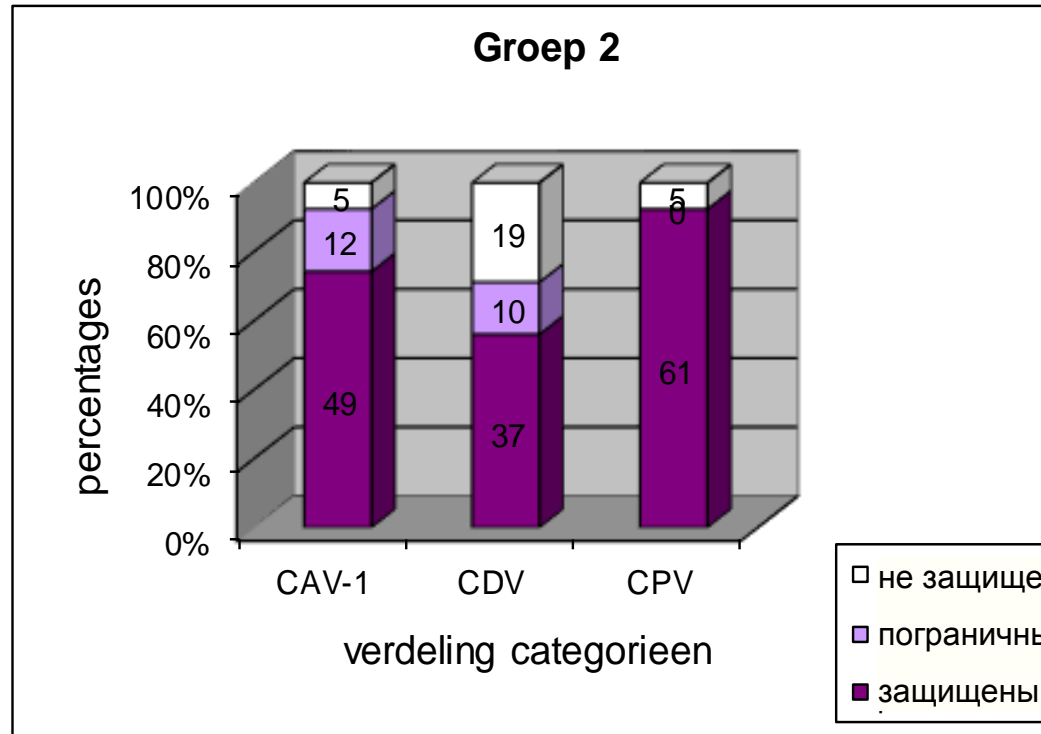
График вакцинации WSAVA: базовые вакцины

<i>Базовые</i>	6 нед.	8-9 нед.	12-13 нед.	16 нед.	26-52 нед.
Чума	(+)	+	+	+	+
Инфекционный гепатит	(+)	+	+	+	+
Парвовирус	(+)	+	+	+	+

- Контролировать антительный ответ после последних вакцинаций (12-16 недель). Тестировать в 18-20 недель



Титры антител у собак с различной историей вакцинации: < 1 года



CDV, CAV:

Титр антител реакции
нейтрализации

CPV:

Титр антител РТГА

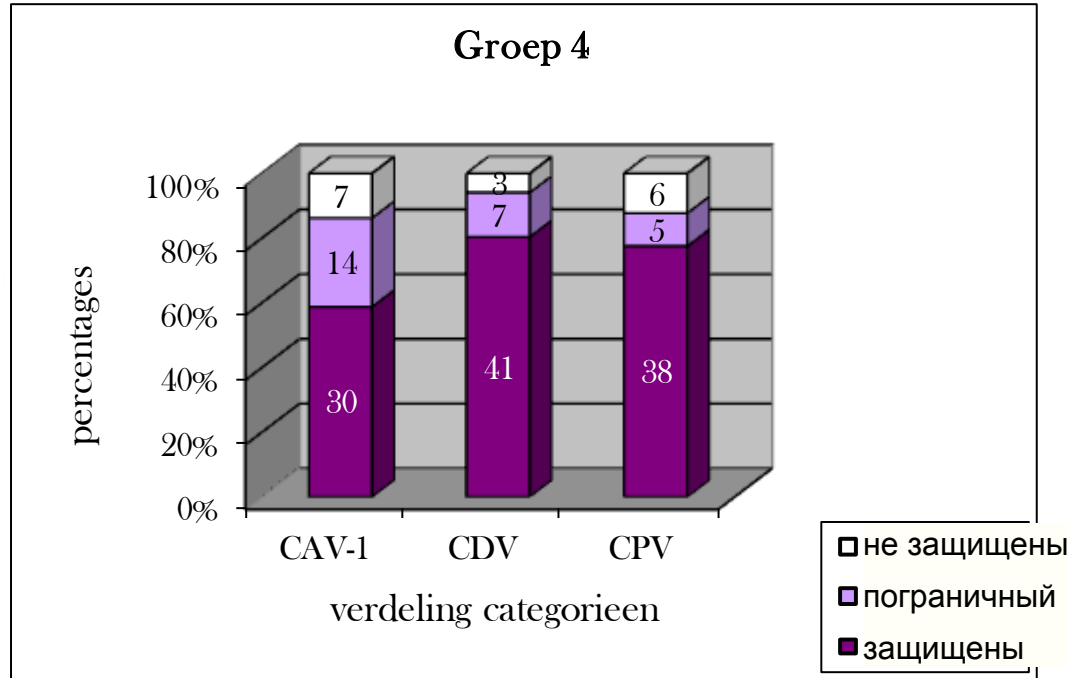
- Вакцинация в 6 (DP), 9 (PL) and 12 (HDP) недель
- Исследование: образцы крови забирали до возраста 1 год
- Если не было вакцинации, но тест на титр антител в 26-52 недели положительный – повторить тестирование через год

Тестирование на титры: возможные применения?

- Контроль антительного ответа после первичной вакцинации щенков (12-16 недель). Тестировать в 20 недель
- **Проверка необходимости ревакцинации**
 - Альтернатива для трехгодичной базовой ревакцинации: : CAV, CPV и CDV у собак и FPV у кошек.
 - Собаки/кошки с нежелательными реакциями на вакцину.
 - Собака с неизвестной/ “пропущенной” историей вакцинации
 - По желанию владельца
- Контроль вспышек заболеваний в приютах: выявление животных, которые восприимчивы или защищены.
- (Контроль титра материнских антител у щенков и котят: определение оптимального возраста для первой вакцинации)?

Титры антител у собак с различной историей вакцинации: > 3 лет

Universiteit Utrecht



CDV, CAV:

Титр антител реакции
нейтрализации

CPV:

Титр антител РТГА

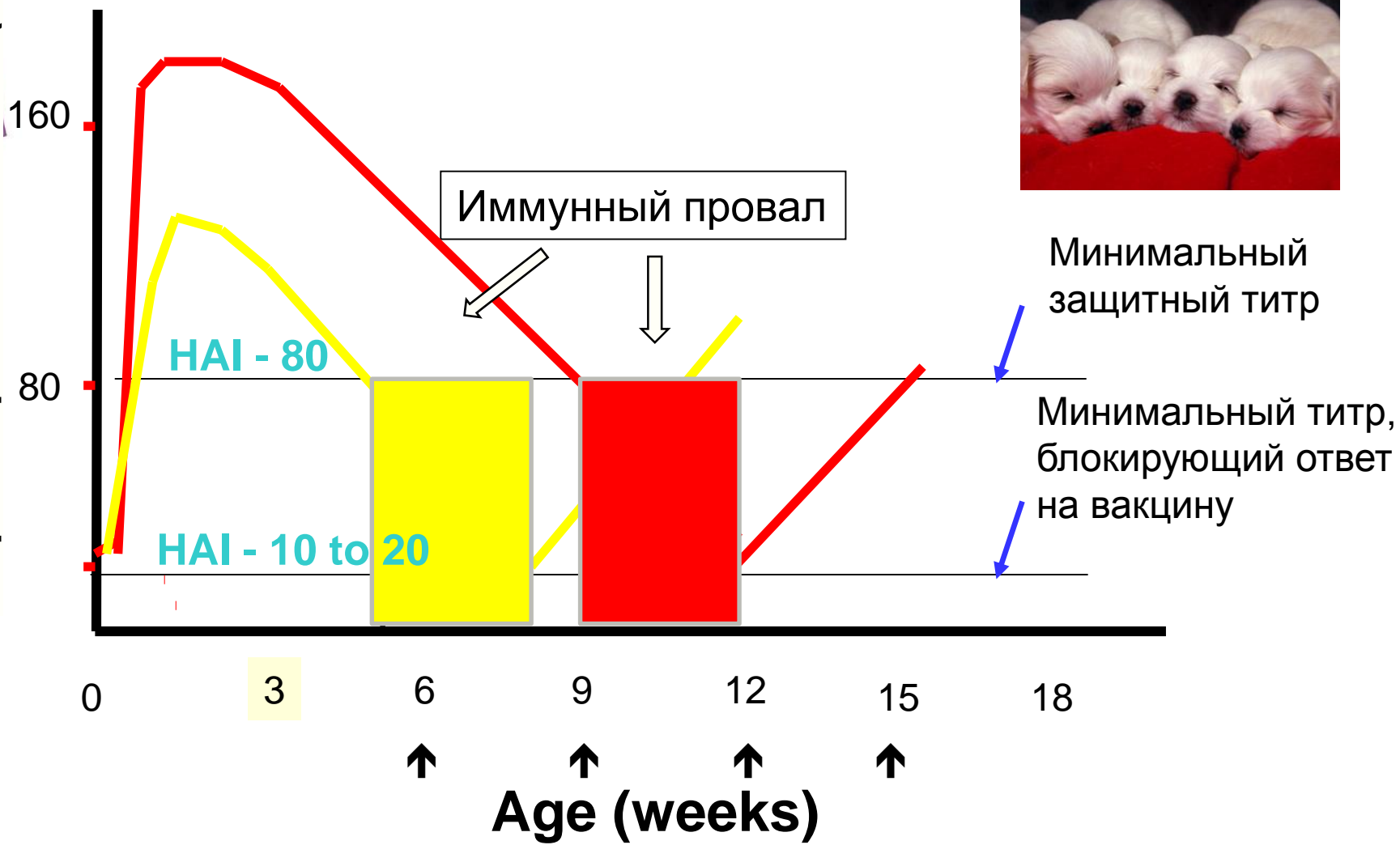
- Последняя вакцинация ≥ 3 лет
- 60-80% имеют защитный титр антител
- Альтернатива для 3 годичных иммунизаций:
серологическое тестирование

Тестирование на титры: возможные применения?

- Контроль антительного ответа после первичной вакцинации щенков (12-16 недель). Тестировать в 20 недель
- Проверка необходимости ревакцинации
 - Альтернатива для трехгодичной базовой ревакцинации: :
CAV, CPV и CDV у собак и FPV у кошек.
 - Собаки/кошки с нежелательными реакциями на вакцину.
 - Собака с неизвестной/ “пропущенной” историей вакцинации
 - По желанию владельца
- Контроль вспышек заболеваний в приютах: выявление животных, которые восприимчивы или защищены.
- (Контроль титра материнских антител у щенков и котят: определение оптимального возраста для первой вакцинации)?

Интерференция материнских антител

Титр материнских антител (РТГА)



Тестирование на титры: возможные применения?

Контроль титра материнских антител?

Несколько критических комментариев:



- Тест для клиник: полуколичественный результат, без значения титра
- Щенков/котят нужно повторно тестировать каждые 2-3 недели
- Оптимальный результат S, при котором щенок/котенок должен быть вакцинирован?
 - Ждать до результата S “1” или “0” ?
 - Доступные вакцины могут иммунизировать уже при более высоком результате (до сих пор неизвестно)
 - Можно ожидать различий в эффективности разных вакцин



Universiteit Utrecht

Роль тестирования на титры антител в политике вакцинации собак и кошек



Выводы / дискуссия



Выводы/дискуссия (консенсус)

- Действующие общие рекомендации по вакцинации основаны на поддержании популяции
- Тесты для клиник **достаточно надежны** для использования в клинической практике при тщательной постановке анализа по инструкции
- Вакцинальные титры могут сохраняться несколько лет, у некоторых животных пожизненно: **трехгодичное серологическое тестирование вместо трехгодичной базовой вакцинации обосновано** у собак/кошек, которые прошли основной курс вакцинации
- Тесты для клиник **полезны для контроля антительного ответа после начального курса вакцинаций у щенков** (в возрасте 20 недель).



Выводы/дискуссия (консенсус)

- При использовании для **тестирования в возрасте ревакцинации щенков или котят (26-52 недели)** повторное тестирование рекомендуется через год (особенно если последняя вакцинация щенка <16 недель).
- Приложение **кажется менее подходящим для определения оптимального возраста иммунизации щенков/котят (материнские антитела)**. Предпочтительная хорошая первичная вакцинация (и контроль сероположительности).
- Тестировать **пожилых собак (>10 лет) и кошек (>15 лет) чаще?**
- Сбор и анализ данных из клинической практики дает полезную / необходимую информацию о практическом применении



Universiteit Utrecht

Спасибо и



Вопросы?