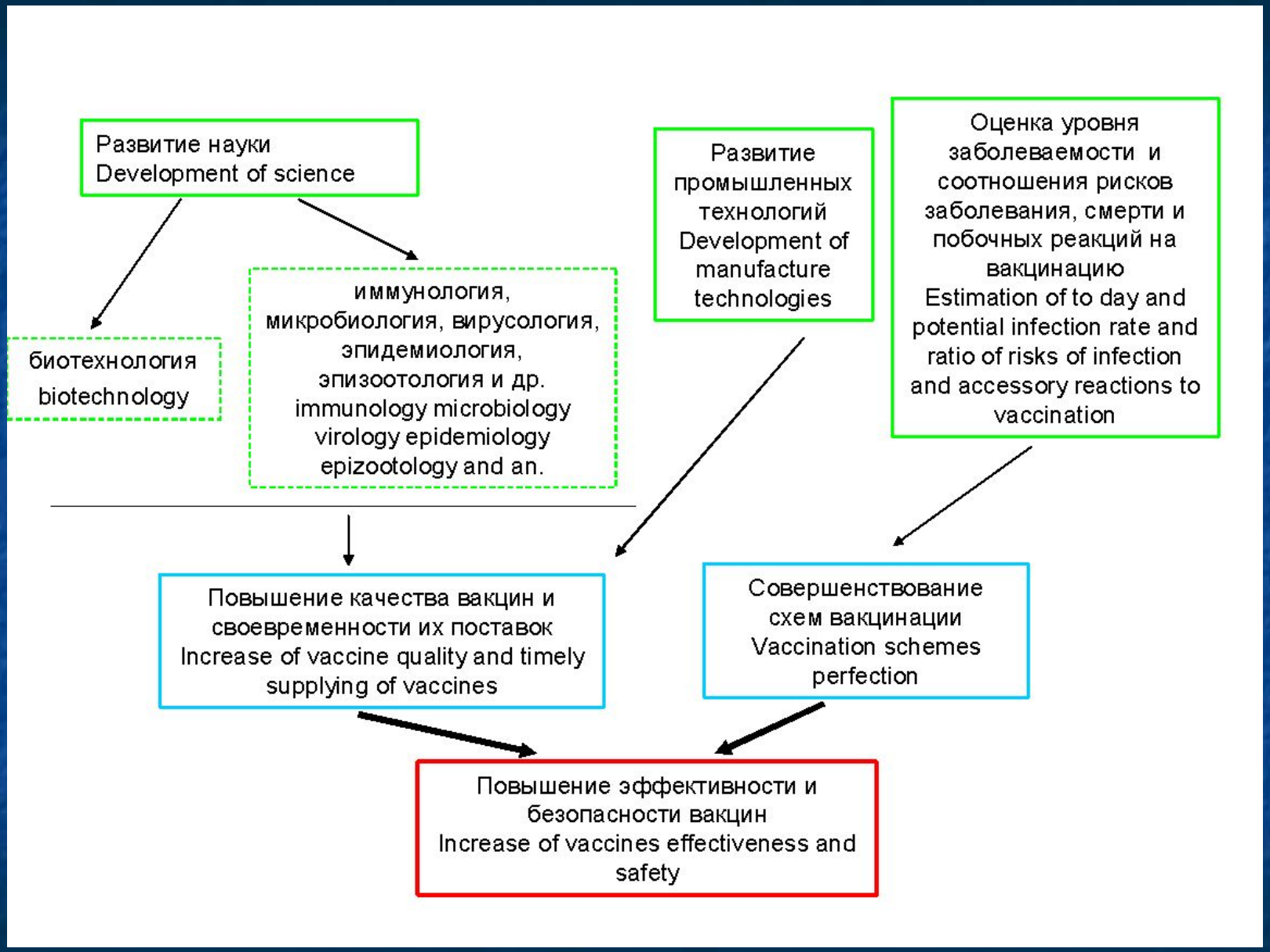
Иммунопрофилактика:
современные проблемы и перспективы

Каральник Борис Вольфорвич

Фундамент специфической иммунопрофилактики

1. Изучение патогенов
2. Эпидемиология
3. Иммунология
4. Генетика
5. Биотехнология


Развитие науки
Development of science
биотехнология
biotechnology
иммунология, микробиология, вирусология, эпидемиология, эпизоотология и др.
immunology microbiology virology epidemiology epizootology and an.
Развитие промышленных технологий
Development of manufacture technologies
Оценка уровня заболеваемости и соотношения рисков заболевания, смерти и побочных реакций на вакцинацию
Estimation of to day and potential infection rate and ratio of risks of infection and accessory reactions to vaccination
Повышение качества вакцин и своевременности их поставок
Increase of vaccine quality and timely supplying of vaccines
Совершенствование схем вакцинации
Vaccination schemes perfection
Повышение эффективности и безопасности вакцин
Increase of vaccines effectiveness and safety

Изучение патогенов

Отрасль науки

Микробиология

Вирусология

Паразитология

Цель

Анализ антигенной структуры патогенов

Оценка протективной роли различных антигенов патогена

Генетика

Задачи

- Генетический мониторинг изолятов возбудителя для определения спектра циркулирующих вариантов патогена
- Оценка генетической стабильности вакцинных штаммов (мутационная изменчивость, реверсия вирулентности
- Анализ потенциальной возможности рекомбинации с патогенами, циркулирующи-ми среди других видовых популяций (грипп)
- Генетический мониторинг эволюции патогена

Цель

Генетический контроль и прогноз изменений в структуре инфекционной заболеваемости, обеспечение эффективности и безопасности вакцинации

Биотехнология

Получение эффективных иммуногенов

Зада-чи раз-вития	Технолo-гии ку-льти-вирования па-то-ге-нов	Технологии ат-тенуации пато-ге-нов	Технологии обезвре-живания патоге-нов для получения цельно-клеточ-ных и цельно-вирион-ных вакцин	Технологии извле-чения и очистки иммуно-генов из патоге-нов	Технологии конъюгации (белок-поли-сахарид, антиген-иммуно модуля-тор, пептид-пептид)	Рекомби-натные технологии (на клетках бакте-рий, дрож-жей, насеко-мых, в транс-генных расте-ний)	Технолo-гии синтеза пептидов

Цель

Создание эффективных вакцин

ВАКЦИНЫ VACCINES

Моновакцины

Комплексные (комбинированные, поливакцины)

Monovaccines

Complex vaccines (combined, polyvaccines)

ВАКЦИНЫ
VACCINES

Живые
Live

Аттенуированные штаммы:

БЦЖ, полиовирусы, вирусы кори, краснухи, паротита, гриппа и т.д.

Attenuated strains:

BCG, polioviruses, viruses of measles, rubella, parotitis, influenza and an.

Неживые
Non-Live

Вакцины против микробных и вирусных инфекций, не содержащие живых патогенов

Vaccines against microbe and viral infections without live pathogens.

НЕЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ

1. Убитые цельные

- бактериальные
- вирусные

2. Расщепленные

- бактериальные лизаты
- вирусные лизаты

3. Субъединичные

- бактериальные: полисахариды, белки
- бактериальные рибосомальные
-вирусные: поверхностные гликопротеиды

4. Рекомбинантные

- на бактериальных продуцентах
- на дрожжевых продуцентах
- на трансгенных растениях

5. Конъюгированные

- полисахарид патогена и белок патогена
- иммуноген и стимулятор (полиоксидоний и др.)

6. Синтетические протеиды и др.

Пневмококковые инфекции

- ежегодно умирает 1.6 млн. людей

- **ВОЗ:**

  - в том числе 0.7-1 млн. детей до 5-летнего возраста

- **Мета-анализ 156 исследований среди детей до 5 лет в разных регионах:**

  - количество случаев -14.5 млн.
  - заболеваемость среди детей до 5 лет - 2331/100 000
  - количество умерших – 826 300 (1 из 750 детей этого возраста)
  - летальность – 6%

- **Россия:**

  - Заболеваемость пневмококковыми пневмониями среди детей

    от 1 месяца до 15 лет – 490/100 000

    от 1 месяца до 4 лет – 1060/100 000

  - Заболеваемость пневмококковым менингитом детей от 1 месяца до 4 лет - 8/100 000

    3 место в структуре менингитов,

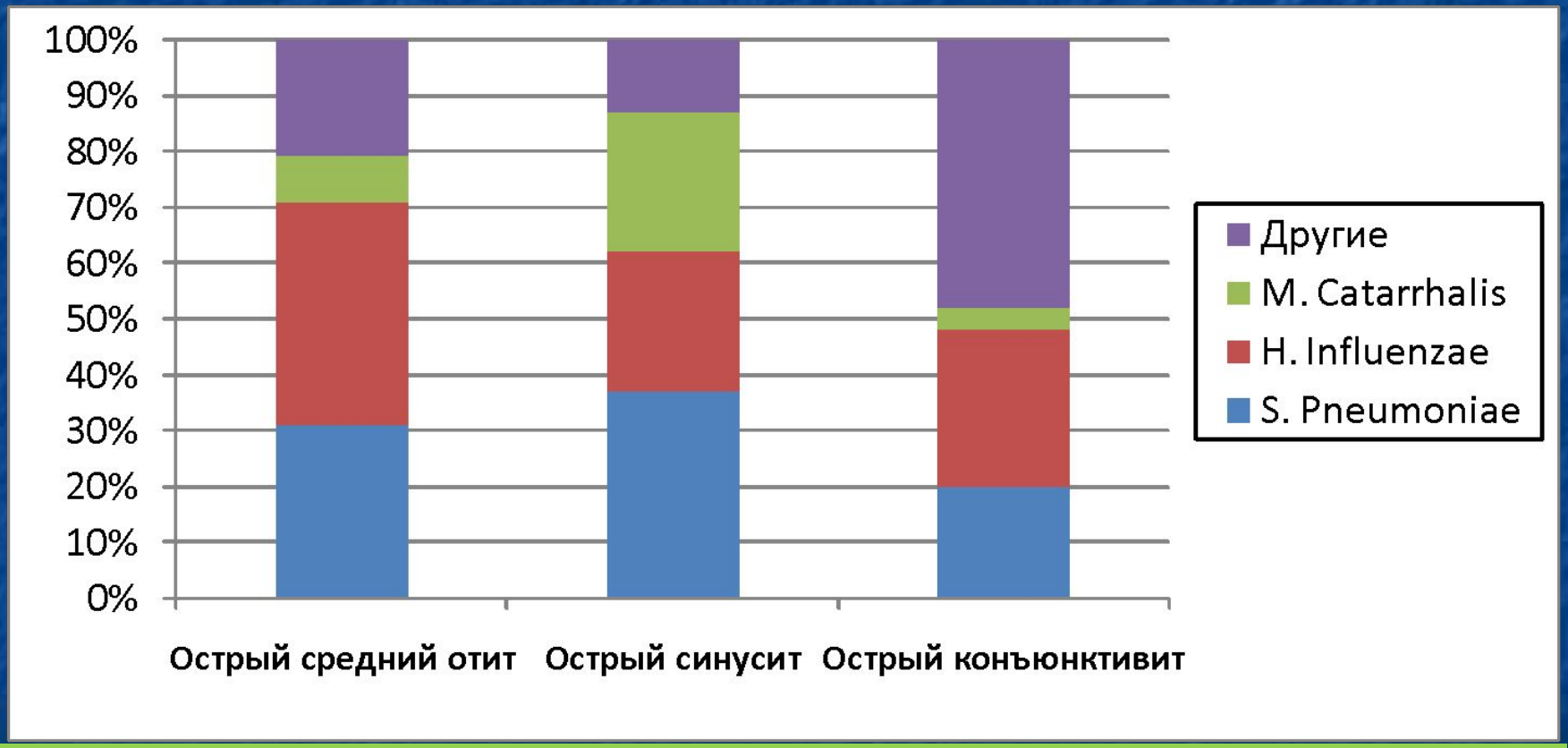
    летальность – 15%,

World Health Organization http://www.who.int/wer

Пневмококковые инфекции

- Пневмококки
  - Причина 79-83% всех острых пневмоний у детей до 4 лет
  - 45-47% - у детей 5-8 лет
  - 26-52% - у детей старше 8 лет

НЕСКОЛЬКО ПАТОГЕНОВ ДОМИНИРУЮТ СРЕДИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ



***NTHi и S.Pneumoniae* ведущие патогены бактериальных инфекций верхних дыхательных путей**

Gehanno PIDJ 2001I; Wald et al, J Pediatr 104:297-302, 1984; Buznach et al, PIDJ, 24:823-828, 2005

Патогенспецифичные причины тяжелых случаев пневмонии

- ***Streptococcus pneumoniae*** – ведущая причина
  - Последние данные по исследованиям вакцины указывают, что в Африке S. Pneumoniae ответственна за более чем 50 % тяжелых случаев пневмонии, и вероятно за более высокий процент безнадежных больных. Это соотношение отличается в разных регионах мира
- ***Haemophilus influenzae*** – основная причина
  - Большинство болезней вызывается типом b (Hib). Исследования вакцины из Бангладеш, Чили и Гамбии предполагают, что Hib вызывает приблизительно 20 % тяжелых случаев пневмонии
- Другие инфекционные агенты - Менее распространенны
- Вирусы: РСВ, Грипп
  - S. aureus, Klebsiella pneumoniae и грибки (пневмоцисты потверждены особенно у маленьких детей со СПИДом)

UNICEF, 2006. Pneumonia the forgotten killer of children

Носительство пневмококков

- **Россия: к концу первого года – 15%**
- **в детских садах – 49%**
- **в детских домах – 51%**
- **в младших классах школы – 35%**
- **в старших классах – 25%**
- **у взрослых, проживающих с детьми – 18-29%**
- **у взрослых, проживающих без детей – 6 %**

- **Роль носительства в заболевании:**
- **Из 79 детей-носителей на второй день жизни у 24 в течение следующего месяца**
  - острый пневмококковый средний отит (28)
- **- бактериемия (2)**
- **- менингит (1)**

серотипы пневмококка, как правило, совпадали

Влияние пневмококковых конъюгированных вакцин на назофарингиальное носительство пневмококков (данные исследований в 7 странах)

Вакцинные серотипы		Показатель	Невакцинные серотипы	
Группа вакцинированных	контроль		Группа вакцинированных	контроль
344/2058	646/1040	абс	584/1667	451/1710
16,7	**62,1**	Частота, %	35,0	26,4
Уменьшение в 3,7 раза		Влияние вакцинации	Увеличение на 32,6%	

Анализ данных из работы K.P. Klugman, 2001

Пневмококковые вакцины

PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F		
2001	Белок носитель - CRM_{197} дифтерии		
PHiD-CV10	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F	
2009	Белок носитель протеин Д нетипируемой гемофильной палочки		
PCV13	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	1, 5, 7F	3, *6A*, 19A
2010	Белок носитель - CRM_{197} дифтерии		

Защита от основных серотипов пневмококка

Снижение риска острых средних отитов на 6-7%

Увеличивает защиту от самых распространенных серотипов пневмококка (до 90%)

Дополнительная защита от инфекций верхних дыхательных путей и снижение риска острых средних отитов на 34%

Увеличивает защиту от самых распространенных серотипов пневмококка (до 90%)

Снижение риска острых средних отитов на 6-7%

Poolman publication in Vaccine, 2009

Эффективность вакцинации Синфлорикс

- По предупреждению первого эпизода острых средних отитов, вызванных
- Вакцинными серотипами S.Pneumoniae - 42.1%
- Нетипируемыми H. Influenzae - 34.5%

- По носительству
- S.Pneumoniae - *42.8%*
- Нетипируемых H. Influenzae *36.7 - 41.4%*

Данные R.Primula et al., 2010 по Чехии и Словакии

Эффекты вакцинации

- Снижение заболеваемости, в том числе у невакцинированных детей (популяционный эффект)
- Снижение летальности и смертности
- Уменьшение носительства
- Уменьшение назначения, приема антибиотиков и, как следствие – развития антибиотикорезистентности
- Уменьшение экономического ущерба от этих инфекций

Новые подходы к совершенствованию пневмококковых вакцин

- Использование видоспецифических протеинов пневмококка:

- пневмолизина
- адгезина
- нейраминидазы
- аутолизина
- рекомбинантных поверхностных белков пневмококка (ВОН 3 и ВОН 11)
- различных других (не белка D) мембранных протеинов нетипируемых H. influenzae

Шифт патогенов

- Причины:

  - развитие постинфекционного иммунитета

  - влияние антропогенных факторов:

    -- антимикробная терапия – антибиотикорезистентность

    -- вакцинация

- Следствия:

  - необходимость мониторинга патогенов, выделяемых от больных, и потенциальных патогенов, выделяемых от здоровых;

  - целесообразность мониторинга иммунологических показателей специфической защиты населения и отдельных групп;

  - необходимость обновления ассортимента антибиотиков;

  - необходимость разработки новых вакцин;

  - необходимость разработки методов прогнозирования изменения спектра патогенов (задача фундаментальной эпидемиологии).

Магистральный путь

Наука и практика/производство

↓

Создание новых и совершенствование существующих вакцин и вакцинопрофилактики

Благодарю за внимание