

УДК 616.9-036.25:615.371/373

А.С. Сидорчук

**ЗАБУТІ ТРОПІЧНІ ХВОРОБИ: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕЛЬМІНТНИХ ІНВАЗІЙ**

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці

Резюме. Огляд присвячений актуальній проблемі тропічної медицини – вивченню стану і перспектив розробки сучасних вакцин проти «забутих тропічних хвороб». Проведено аналіз світової наукової літератури з урахуванням сучасних даних про особливості розробки, складності на етапі клінічних випробувань. Висвіт-

лено перспективні напрями створення нових вакцин для специфічної профілактики найпоширеніших тропічних гельмінтозів.

Ключові слова: тропічна медицина, вакцинація, «забуті тропічні хвороби», летальність.

Наразі у світі населення Землі становить біля 7 мільярдів, більше 1,4 мільярда з яких – поза межею бідності, серед них 500 мільйонів дітей. Їх називають «нижній мільярд» і більшість з них живуть в Африці, Азії, країнах Латинської Америки та Карибського басейну [7, 15].

Рівень медичної допомоги серед цього населення є надзвичайно низьким, тому активним є поширення соціальних інфекційних хвороб – ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та малярії. Ці захворювання, які зазвичай отримують більше фінансування для наукових досліджень та лікування через їх великий суспільний розголос, контрастують з так званими «забутими тропічними хворобами» (ЗТХ) (neglected infectious diseases). Згідно з прийнятою Резолюцією ВНА66.12 на 66-й Всесвітній асамблеї ВООЗ від 27 травня 2013р. такими варто визнати 18 окремих або груп інфекційних хвороб. У країнах Африки ці захворювання мають такий самий економічний та соціальний вплив, як малярія і туберкульоз; водночас ЗТХ разом із ВІЛ-інфекцією та туберкульозом зменшують тривалість життя з переважанням летальності [2, 3, 9, 10].

До ЗТХ, за визначенням ВООЗ, належать наступні гельмінтні інвазії – цистицеркоз, дракункульоз (ришта), ехінококоз, трематодні інфекції харчового походження, лімфатичний філяріоз, онхоцеркоз (річкова сліпота), шистосомоз (більгарціоз) та кишкові геогельмінтози.

Проведення військових кампаній в Африці й Азії привернули увагу міжнародних організацій до групи ЗТХ. Використання дешевих дженериків або надання безкоштовних ліків інтернаціональними фармацевтичними корпораціями, як гуманітарної допомоги, програми масового скринінгу та призначення лікарських засобів проти ЗХТ дозволило знизити захворюваність, і навіть елімінувати окремі хвороби в деяких країнах [16]. Кількість смертей, які спричинили ЗТХ, зменшилася від 204 тис. у 1990 р. до 142 тис. у 2013 р. [13].

Більшість ЗТХ важко піддаються епідемічному контролю, водночас існує високий ризик реінфекції, подеколи неможливо ефективно оцінити елімінацію збудника. Тому розробка профілактичних засобів, у тому числі і вакцин, стала одним із необхідних способів продовження боро-

тьби з вищеназваною групою інфекційних захворювань.

Оскільки ЗТХ найчастіше трапляються серед найбідніших верств населення, не існує класичного комерційного ринку для нових відповідних вакцин. У результаті зусилля з розробки ЗТХ вакцин значно відстають від більш традиційних вакцин для запобігання дитячим інфекційним захворюванням. На жаль, існують величезні наукові перешкоди, які сповільнюють розвиток ЗТХ вакцин, у тому числі складні геноми та антигенна будова (особливо для еукаріотичних патогенів), відсутність систем для підтримки патогенних мікроорганізмів у лабораторних умовах *in vitro*, відсутність відповідних моделей захворювання у тварин, а також відповідних результатів для статистичної кореляції [11, 28].

Перше покоління ЗХТ вакцин, розроблених у 20-му столітті складалося з цілих організмів, які були або ослабленими (як правило, іонізуючим випромінюванням), або вбитими нагріванням чи формаліном [19].

Здебільшого, ці вакцини були високовартісними у виробництві і потребували підтримки життєдіяльності паразитів у лабораторних умовах.

Саме тому розробка ЗТХ вакцин має певні особливості. Перш за все, відбувається пошук антигену. Незважаючи на вагомості досягнення генетиків у розшифровці геномів паразитів, а саме шистосом та філярій, пошук цільових антигенів, особливо серед еукаріотичних організмів, залишається серйозною проблемою. У деяких випадках, інноваційні підходи з використанням сигнальних пасток та інших технологій, які були застосовані для специфічної ідентифікації експонованих на поверхні білків еукаріотичних клітин, мали успіх, але до цих пір не існує жодного універсального підходу до отримання еукаріотичних геномів і виділення відповідного антигену.

Ефективні рекомбінантні вакцини, які захищають від інфікування *Taenia ovis*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Echinococcus granulosus*, були успішно отримані з використанням «простих» бактерій (кишкової палички) [14].

Проте для багатьох еукаріотичних антигенів подібні системи експресії не виробляють реком-

біантних білків, які формуються належним чином, і нагадують нативні білки за антигенною будовою. Водночас існує додаткове фінансове обмеження, оскільки більшість ЗТХ вакцин мають бути отримані при низькій собівартості. Істотна кількість збудників вищезгаданої групи хвороб важко підтримує життєдіяльність у лабораторних умовах, у деяких випадках обмежуючись тільки одним етапом життєвого циклу. Супутнім обмеженням є дефіцит лабораторних тварин, що чутливі до цих патогенів. Наприклад, у зусиллях, спрямованих на розробку вакцини проти сисуна *Opisthorchis viverrini*, проміжним хазяїном є коропова риба, яка повинна бути виловлена з місцевих джерел, і лише тоді осумкований метацеркарій збудника після видалення транспортують до лабораторій, які, як правило, знаходяться за кордоном [23].

В інших випадках, незвичні дрібні тварини (наприклад, піщанки для *Onchocerca volvulus*) є єдиними можливими моделями для лабораторних досліджень, з обмеженнями у використанні імунологічних реагентів і навіть у створенні адекватних умов для їх перебування. Нарешті, деякі паразити вимагають великих і дорогівартісних моделей тварин (наприклад, примати для *Schistosoma spp.*). У багатьох випадках існують значні наукові дебати щодо того, чи є тваринні моделі достатньо відповідними для відтворення природної патології людського організму.

Типова модель визначення ефективності, що характерна для більшості класичних вакцин і виражається у протективній/захисній дозі (PD50), також не завжди підходить для оцінки ЗТХ вакцин. Цьому сприяють наступні причини:

1. Патогенез захворювання, що часто є хронічним і нелетальним;
2. Клінічні наслідки маніфестації хвороби можуть настати через роки або навіть десятиліття;
3. Природно не виникає набутого імунітету в організмі людини проти окремих паразитів (наприклад, нематод). Саме тому підхід для ЗТХ має відрізнятися і може визначатися за іншими показниками, наприклад, за рівнем індукованих антитіл на тваринній моделі [17].

Клінічні випробування ЗТХ вакцин є також окремою проблемою. Вони пов'язані з використанням імунопрепаратів в умовах погано розвинутої медичної інфраструктури, низьких медичних та соціальних стандартів, оскільки група ризику на ЗТХ перебуває саме в такій ситуації, а випробування на інших популяціях може дати недостовірні дані. Водночас деякі ЗТХ, а власне гельмінтози, мають властивість до системної імуносупресії. У рамках Th2-модульованої імунної відповіді зростає рівень загального та паразит-специфічного IgE, а також підвищення рівня інтерлейкінів IL-4, IL-5 і IL-13, із супутнім збільшенням кількості еозинофілів і тучних клітин. Імунна відповідь під час інфекції гельмінтами індукується на тлі потужної, паразит-індукованої

імунорегуляції, відомої як «модифікована» Th2 відповідь. Ця модифікована Th2 відповідь може включати альтернативно активовані макрофаги, Foxp3+ CD4 регуляторні Т (Treg) клітини і CD4 + Tr1-IL-10-продукуючі Т-клітини [12].

Ефектом цієї відповіді є створення імунного середовища настільки модифікованого, що воно повинно захищати хазяїна не тільки від сильних запальних ефектів гельмінтозів, а й від впливу інших IgE-пов'язаних розладів, таких, як астма й анафілаксія. Проте така імунна відповідь може призвести до інших ускладнень. Використання рекомбінантного білка Na-ASP-2 як антигену анкілостом, як вакцин, призвело в мешканців ендемічних регіонів Латинської Америки до алергічних IgE-асоційованих специфічних реакцій до Na-ASP-2 [8].

Геогельмінтози є одними з найпоширеніших захворювань людства, серед яких найбільше значення мають аскаридоз, трихоцефальоз та анкілостомоз. У країнах із низьким або середнім рівнем доходу в рамках стратегії «дегельмінтизації» щорічно або двічі на рік прийнято призначати, особливо в дитячих колективах, разову дозу альбендазолу (400 мг) або мебендазолу (500 мг). Однак разова доза останнього має терапевтичний ефект лише в 15 % випадків анкілостомозів, а за умови частого та періодичного використання в паразитів формується загалом резистентність до препарату, особливо це стосується *N. americanus* [18].

Окрім цього, високий ризик реінфекції зберігається навіть у найближчий час після проведеного лікування. Таким чином, якщо у випадках аскаридозу та трихоцефальозу використання протигельмінтних препаратів для контролю інфекції є прийнятною основою, то у випадку анкілостомозу даний підхід є недостатнім.

Перспективи розробки вакцин проти нематодозів, як правило, пов'язують з *N. americanus*, оскільки це є найчастіший чинник анкілостомозів. Як згадувалось вище, розробники вакцин на основі білка Na-ASP-2 зіткнулися з проблемою алергізації організму, і дослідження в даному напрямку були призупинені [6].

Подальші дослідження спрямовані на пошук нових антигенів, серед яких найбільша увага приділялася тим, що пов'язані з харчуванням паразитами кров'ю. Лише 25 анкілостом, споживаючи кров щоденно, призводять до втрати заліза для організму людини біля 0,347 мг. Це означає, що при теоретичній відсутності оновлення запасів заліза таке гельмінтне навантаження призвело б до повної втрати заліза в організмі приблизно за два роки [1, 25].

Власне саме це підкреслює важливість напрямку у виборі спрямування досліджень стосовно вакцин проти анкілостомозів. На сьогодні існує два перспективних антигени для розробки вакцин. Перший з них представляє собою протеазу з молекулярною масою біля 45 кДа, відому як Na-APR-1. Даний фермент є необхідним для роз-

щеплення гемоглобіну травною системою паразита. Імунізація собак рекомбінантним білком призвела до 36 % зниження популяції гельмінта та 48 % зниження кількості яєць у фекаліях відповідно порівняно з контрольною групою. Більш важливим результатом була повна відсутність анемії, як основної патогенетичної проблеми, у собак дослідної групи. Позаяк IgG імунізованих собак знижував протеазну активність рекомбінантного ферменту *in vitro* [20, 22].

Другий антиген дорослої форми паразита – Na-GST-1, який представляє собою фермент глутатіон S-трансферази з молекулярною масою 24 кДа, також пов'язаний з харчуванням нематоди. Молекули Na-GST-1 беруть участь у зв'язуванні гему [24].

На сучасному етапі дані антигени у вигляді рекомбінантного білка продукуються грибками *P. pastoris*. Інститутом вакцин ім. Альберта Себіна (США) разом з Університетом Джорджа Вашингтона (США) проводяться клінічні дослідження імуногенності та безпечності вакцин, що містять разом Na-APR-1 та Na-GST-1 антигени, серед дорослого населення Габону та Бразилії.

Вакцини проти шистосомозу. Шистосоми є кров'яними сисунами, з якими пов'язують до 200 тис. смертей щорічно. Даний паразит може уражувати сечовидільні шляхи, кишечник, що призводить до лихоманки, болю у животі, діареї, появи крові у фекаліях або сечі. З часом хвороба призводить до уражень печінки, нирок, можливий розвиток безпліддя, раку сечового міхура. Водночас шистосомоз призводить до істотного впливу на економічний стан країн та здоров'я його населення через зниження працездатності дорослого населення та його зупинку росту, зниження здатності до навчання серед дітей.

З 1990-х років основним засобом для контролю шистосомозу було лікування празиквантелом, який у подальшому також знайшов своє застосування для лікування інших ЗТХ. Однак ризик реінфекції після лікування, його неефективність у перериванні передачі захворювання, розвиток резистентності збудника до препарату, а також відсутність альтернативи для контролю шистосомозу вказують на необхідність пошуку інших шляхів вирішення проблеми, одним з яких є вакцинація [27].

Як і у випадку інших гельмінтозів існує мало доказів розвитку імунного захисту організму у відповідь на шистосомоз. Однак відомо, що в ендемічних зонах середня інтенсивність захворювання спостерігається в дітей, а пік – у підлітків із подальшим швидким зниженням у дорослих. Серед гіпотез, що пояснюють цей процес (гормональні, поведінкові та інші фізіологічні вікові зміни) своє місце посідає також ідея повільного розвитку імунітету у відповідь на антигени мертвого паразита. У 2000 р. встановлені випадки резистентності до реінфекції шистосомозом за результатами підрахунку яєць у фекаліях [4, 5].

Основою для розробки вакцин проти шистосомозу стали ослаблені рентгенівським або гамма-випромінюванням церкарії паразита. При цьому в лабораторних тварин спостерігали 60-70 % зниження кількості паразитів у порталній системі. У подальших пошуках окремих антигенів не виявлено окремого представника, що мав би подібну ефективність.

Однак Інститутом Пастера (Франція) разом з Французьким інститутом здоров'я та медичних досліджень розроблена вакцина на основі рекомбінантної глутатіон S-трансферази *S.haematobium* (Sh28GST) з молекулярною масою 28 кДа. Даний препарат отримав комерційну назву «Bilhvax», успішно пройшов дослідження на здорових дорослих волонтерах у Франції та Західній Африці.

Наступним кандидатом на вакцину проти шистосомозу є рекомбінантний білок Sm14, що зв'язує жирні кислоти, отриманий із дорослого паразита *S. mansoni* у Бразилії. За теорією дослідників дана вакцина має надати захист не тільки проти шистосомозу в людей, але й проти фасціолюзу у тварин. За даними 1-ї фази клінічних досліджень препарат призводить до значного збільшення загальних IgG, а також IgG1 і IgG3 через 30 днів після першої вакцинації зі зростанням специфічних IgG2 і IgG4 через 60 днів [28]. Збільшення IgE антигін не спостерігалось в будь-який момент часу. Імунна відповідь пов'язана з IgG, яка була посилена після другої дози. У 88 % вакцинованих суб'єктів встановлені високі анти-SM14 IgG-титри через 90 днів після першої ін'єкції [26].

Інший антиген *S. mansoni* Sm-p80 у вигляді ДНК-вакцини, що кодує велику субодиночку кальцій-залежної нейтральної протеази з молекулярною масою 78 кДа, яка у свою чергу бере участь в ухиленні від імунного захисту, виявлений у США і знаходиться зараз на стадії доклінічних досліджень [21].

Таким чином, подальші науково-експериментальні пошуки в напрямку синтезу, розробки й імплементації вакцин для специфічної профілактики гельмінтних тропічних інвазій є досить актуальними для світової медичної практики.

Література

1. Advancing a vaccine to prevent hookworm disease and anemia. / P.J. Hotez, C.M. Beaumier, P.M. Gillespie [et al.] // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34 (26). – P. 3001-3005.
2. Association between genital schistosomiasis and HIV in rural Zimbabwean women / E.F. Kjetland, P.D. Ndhlovu, E. Gomo [et al.] // *AIDS*. – 2006. – Vol. 20 (4). – P. 593-600.
3. Bethony J. M. Vaccines to combat the neglected tropical diseases / J.M. Bethony, R.N. Cole, X. Guo // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 239 (1). – P. 237-270.
4. Caldas I.R. Susceptibility and resistance to *Schistosoma mansoni* reinfection: parallel cellular and isotypic immunologic assessment / I.R. Caldas // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2000. – Vol. 62. – P. 57-64.
5. Correa-Oliveira R. Natural versus drug-induced resistance in *Schistosoma mansoni* infection / R. Correa-Oliveira, I.R. Caldas, G. Gazzinelli // *Parasitol. Today*. – 2000. – Vol. 16. – P. 397-399.

6. Developing vaccines to combat hookworm infection and intestinal schistosomiasis / P.J. Hotez, J.M. Bethony, D.J. Diemert [et al.] // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 814-826.
7. Easterly W. An ivory tower analysis of real world poverty / W. Easterly // *The Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 1475-1476.
8. Effects of Treatment on IgE Responses against Parasite Allergen-Like Proteins and Immunity to Reinfection in Childhood Schistosome and Hookworm Coinfections / A.P. de Moira, F.M. Jones, S. Wilson [et al.] // *Infect. Immun.* – 2013. – Vol. 81 (1). – P. 23-32.
9. Emerging and Reemerging Neglected Tropical Diseases: a Review of Key Characteristics, Risk Factors, and the Policy and Innovation Environment / T.K. Mackey, B.A. Liang, R.C. Ryan [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2014. – Vol. 27 (4). – P. 949-979.
10. Epilepsy and Neurocysticercosis in Latin America: A Systematic Review and Meta-analysis / E. Bruno, A. Bartoloni, L. Zammarchi [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2013. – Vol. 7 (10). – P. 2480.
11. Fitzpatrick C. Leaving no one behind: a neglected tropical disease indicator and tracers for the Sustainable Development Goals / C. Fitzpatrick, D. Engels // *Int. Health.* – 2016. – Vol. 8 (Suppl 1). – P. 15-18.
12. Gause W. C. Type 2 immunity and wound healing: evolutionary refinement of adaptive immunity by helminths / W.C. Gause, T.A. Wynn, J.E. Allen // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13 (8). – P. 607-614.
13. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* – 2014. – Vol. 385 (9963). – P. 117-171.
14. Hewitson J.P. Vaccination against helminth parasite infections / J.P. Hewitson, R.M. Maizels // *Expert Rev. Vaccines.* – 2014. – Vol. 13 (4). – P. 473-487.
15. Hotez P.J. How To Cure 1 Billion People? Defeat Neglected Tropical diseases / P.J. Hotez // *Scientific America.* – 2010. – Vol. 302 (1), № 96. – P. 90-94.
16. Hotez P.J. Mass drug administration and integrated control for the world's high-prevalence neglected tropical diseases / P.J. Hotez // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 85 (6). – P. 659-664.
17. Jariwala A.R. Potency testing for the experimental Na-GST-1 hookworm vaccine / A.R. Jariwala // *Expert Rev. Vaccines.* – 2010. – Vol. 9. – P. 1219-1230.
18. Keiser J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis / J. Keiser, J. Utzinger // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299. – P. 1937-1948.
19. Leishmanization revisited: immunization with a naturally attenuated cutaneous *Leishmania donovani* isolate from Sri Lanka protects against visceral leishmaniasis / L.I. McCall, W.W. Zhang, S. Ranasinghe, G. Matlashewski // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31 (10). – P. 1420-1425.
20. Lipopeptide Nanoparticles: Development of Vaccines against Hookworm Parasite. / A.A. Fuaad, M.S. Pearson, D.A. Pickering [et al.] // *Chem. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 10 (10). – P. 1647-1654.
21. Longevity of Sm-p80-specific antibody responses following vaccination with Sm-p80 vaccine in mice and baboons and transplacental transfer of Sm-p80-specific antibodies in a baboon / W. Zhang, G. Ahmad, L. Le [et al.] // *Parasitol. Res.* – 2014. – Vol. 113 (6). – P. 2239-2250.
22. Loukas A. Vaccination with recombinant aspartic hemoglobinase reduces parasite load and blood loss after hookworm infection in dogs / A. Loukas // *PLoS Med.* – 2005. – Vol. 2. – P. 295.
23. Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos / B. Sripa, J.M. Bethony, P. Sithithaworn [et al.] // *Acta Trop.* – 2011. – Vol. 120 (Suppl 1). – P. 158-168.
24. Optimization and revision of the production process of the *Necator americanus* glutathione S-transferase 1 (Na-GST-1), the lead hookworm vaccine recombinant protein candidate / E. Curti, C.A. Seid, E. Hudspeth [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2014. – Vol. 10 (7). – P. 1914-1925.
25. Roberts D.J. Hematologic Changes Associated with Specific Infections in the Tropics / D.J. Roberts // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2016. – Vol. 30 (2). – P. 395-415.
26. Schistosomiasis vaccine candidate Sm14/GLA-SE: Phase 1 safety and immunogenicity clinical trial in healthy, male adults / M. Santini-Oliveira, R.N. Coler, J. Parra [et al.] // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34 (4). – P. 586-594.
27. The Schistosomiasis Clinical Trials Landscape: A Systematic Review of Antischistosomal Treatment Efficacy Studies and a Case for Sharing Individual Participant-Level Data (IPD) / A.M. Julé, M. Vaillant, T.A. Lang [et al.] // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2016. – Vol. 10 (6). – P. 4784.
28. Vaccines to combat the neglected tropical diseases / J.M. Bethony, R.N. Cole, X. Guo [et al.] // *Immunol. Rev.* – 2011. – Vol. 239 (1). – P. 237-270.

ЗАБЫТЫЕ ТРОПИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ГЕЛЬМИНТНЫХ ИНВАЗИЙ

А.С. Сидорчук

Резюме. Обзор посвящен актуальной проблеме тропической медицины – изучению состояния и перспективам разработки современных вакцин против «забытых тропических болезней». Проведен анализ мировой научной литературы с учетом современных данных об особенностях разработки, трудности на этапе клинических испытаний. Освещены перспективные направления в создании новых вакцин для специфической профилактики наиболее распространенных тропических гельминтозов.

Ключевые слова: тропическая медицина, вакцинация, «забытые тропические болезни», летальность.

**NEGLECTED TROPICAL DISEASES: PROBLEMS AND PROSPECTS OF SPECIFIC
IMMUNOPROPHYLAXIS OF HELMINTHIC INVASIONS**

A.S. Sydorчук

Abstract. The review is devoted to the issue of the actual problem of tropical medicine – a study of the state and prospects of development of contemporary vaccines against the «neglected tropical diseases». The analysis of international scientific literature is conducted with taking into consideration a modern data about the peculiarities of development, obstacles on the stage of clinical trials. It has been highlighted perspective directions of creation of new vaccines for the specific prophylaxis of the most widespread tropical gelminthiases.

Key words: tropical medicine, vaccination, neglected tropical diseases, lethality.

Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University» (Chernivtsi)

Рецензент – проф. С.Є Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 214-218

Надійшла до редакції 25.10.2016 року