

Возможна ли вакцина от коронавируса, или феномен ADE.

Пишет amantonio ([amantonio](#))

[2020-03-27](#) 12:18:00

Сейчас, когда десятки компаний по всему миру ведут разработку вакцины от коронавируса, а некоторые из них уже начали клинические исследования, минуя стадию испытания на животных, самое время задаться вопросом: а возможно ли вообще создать вакцину против коронавируса? Чтобы на него ответить, нам нужно познакомиться с феноменом "антитело-зависимого усиления инфекции".

[Феномен антитело-зависимого усиления инфекции \(ADE\)](#) был описан Хоуксом в 1964 году. Он обнаружил, что в присутствии специфических антител некоторые вирусы размножаются быстрее. Впоследствии было показано, что когда антитела, которые не нейтрализуют вирус в достаточной степени, присоединяются к вирусным частицам, это приводит к более эффективному заражению клеток, и, как следствие, к усиленной репликации вируса и патогенности. Впоследствии этот феномен наблюдался для многих других вирусов.

1. Коронавирусы

Семейство коронавирусов включает себя 40 вирусов, из них 7 вирусов способны заражать людей. Из этих семи, четыре вируса (229E, NL63, OC43, HKU1) вызывают простуду, и [ответственны](#) за 10-15% случаев простудных заболеваний. 229E и OC43 были открыты в 60-х, еще один (NL63) был впервые обнаружен в 2004 году в Нидерландах, а последний (HKU1) в 2005 году в Гонконге.

Пятый коронавирус (SARS) был ответственен за эпидемию атипичной пневмонии в 2002 году, которая началась в Китае, а шестой (MERS) был ответственен за эпидемию ближневосточного респираторного синдрома, которая началась в 2012 году в Саудовской Аравии. Седьмой вирус (SARS-CoV-2) ответственен за текущую пандемию 2020 года.

Коронавирус SARS на начальной стадии инфекции не заражает макрофаги (иммунные клетки). Но когда иммунная система начинает вырабатывать антитела против вируса, они [помогают](#) вирусу проникнуть в макрофаги, что приводит к более тяжелой инфекции.

Работа над вакциной от коронавирусов усиленно ведется с начала эпидемии SARS. В [исследовании](#) 2006 года вакцина от коронавируса SARS была эффективна для молодых мышей. Но у старых мышей, которых привили от SARS, а затем заразили, вакцинация привела к иммунной патологии легких. Иммунная патология наблюдалась с различными типами вакцин (с алюминием и без него), и была вызвана уклоном иммунной системы в Th2. Такие же результаты были получены в исследованиях [2011](#) и [2012](#) года с несколькими типами вакцин. Иммунная патология легких [наблюдалась](#) и в преclinical испытаниях вакцины на хорьках и обезьянах. В исследовании 2008 года, прививка от коронавируса SARS [привела](#) после заражения к тяжелой пневмонии. В канадском исследовании 2004 года, у привитых от коронавируса SARS хорьков, которых впоследствии заразили коронавирусом, [наблюдалось](#) значительно более тяжелое воспаление печени (гепатит), по сравнению с непривитыми хорьками.

Все эти неудачи в испытаниях приписываются феномену антитело-зависимого

усиления инфекции. ADE был обнаружен также в нескольких исследованиях in vitro. Например, в китайском исследовании 2007 года, вакцина от коронавируса SARS показала хорошие результаты на животных, но на человеческой клеточной линии вакцина привела к [усиленному](#) заражению клеток. Эти результаты были подтверждены и в других исследованиях. [\[1\]](#) [\[2\]](#) [\[3\]](#)

Иммунная патология, которая вызывается вакцинами от SARS [наблюдалась](#) с различными типами вакцин (на основе целого вируса, субъединичных вакцин), с различными методами инактивации вируса, и с различными субстратами, на которых выращивается вирус. Похожая картина наблюдалась с коронавирусом MERS в исследовании 2016 года. Вакцина приводила к иммунной патологии легких у мышей при заражении коронавирусом.

В [исследовании](#) 2017 года, у привитых от коронавируса MERS кроликах наблюдалось усиленное воспаление легких. А когда незараженным и непривитым ранее кроликам перелили кровь привитых кроликов, у них тоже наблюдалось такое же усиленное воспаление легких при встрече с инфекцией.

Клинические испытания первой фазы для вакцины от SARS проводились на людях, и вакцина была признана эффективной и безопасной. Но в них участвовали только молодые люди, исследования безопасности были краткосрочные, а вместо эффективности проверялась иммуногенность (т.е. выработка антител). [\[4\]](#) [\[5\]](#)

Феномен ADE наблюдается и для кошачьего коронавируса (который, кстати, [не встречался](#) до конца 1950-х). В британском [исследовании](#) 1990 года, котята, которых привили рекомбинантной (генно-модифицированной) вакциной от коровьей оспы (в которую встроили белок коронавируса), умирали быстрее от кошачьего коронавируса, по сравнению с котятами из контрольной группы, которых привили диким штаммом коровьей оспы (8 дней против 29 дней). 40% котят из контрольной группы выжили, тогда как в группе привитых рекомбинантной вакциной выживших не было. У привитых котят наблюдались многочисленные повреждения в мозге, печени и селезенке.

В венгерском [исследовании](#) 2013 года вакцина была эффективна для кошек, выращенных в стерильных условиях. Но когда ее проверили на обычных кошках, она приводила к "синдрому ранней смерти". Как и в предыдущем исследовании, привитые умирали от инфекции быстрее, чем непривитые. Более тяжелое течение болезни и синдром ранней смерти у привитых кошек был обнаружен и в других исследованиях. [\[6\]](#) [\[7\]](#) [\[8\]](#)

Некоторые исследователи [считают](#), что феномен ADE возможно вызвал повышенную смертность от нового коронавируса в провинции Хубэй, из-за того, что что население уже переболело другими коронавирусами, и что терапия болезни и разработка вакцин должны принять этот феномен во внимание.

2. Лихорадка Денге

Одни из наиболее изученных вирусов в контексте антитело-зависимого усиления инфекции - это группа из четырех вирусов, которые вызывают лихорадку Денге. Антитела к одному из серотипов этого вируса не только не нейтрализуют другие серотипы, но и являются кросс-реактивными с другими серотипами. При заражении другими серотипами эти антитела [повышают](#) риск усиления инфекции и более тяжелых форм болезни (геморрагическая лихорадка денге и шоковый синдром денге).

Вакцинация, как и естественная болезнь, тоже приводит к более тяжелым формам болезни при заражении другими серотипами. Работа над вакциной от лихорадки Денге велась с 1920-х, но первая вакцина (Денгваксия от Санофи-Пастер) была лицензирована лишь в 2015 году. Клиническое исследование этой вакцины,

включавшее 10 000 детей, в котором использовалось настоящее плацебо (физраствор!), [показало](#) прекрасные результаты с точки зрения безопасности. Однако на практике, после массовой вакцинации на Филиппинах, оказалось, что вакцина повышает риск тяжелого течения болезни и госпитализации у тех, кто не переболел лихорадкой Денге ранее. После того как более 600 человек умерли, Филиппины запретили эту вакцину, а в других странах вакцинация рекомендуется только тем, кто уже переболел лихорадкой Денге.

3. Грипп

Для гриппа феномен антитело-зависимого усиления инфекции был впервые обнаружен в 1980 году. С тех пор он был доказан и в других исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Было показано, что антитела к белкам гриппа (НА и NA) приводят к усиленному заражению клеток. В нескольких исследованиях инактивированная вакцина от свиного гриппа приводила к более тяжелой болезни и к поражению легких при заражении гриппом другого типа у свиней. [\[9\]](#) [\[10\]](#) [\[11\]](#) [\[12\]](#) Вакцинация хорьков от свиного гриппа привела к повышенной смертности и поражению легких при заражении обычным штаммом гриппа. [\[13\]](#) [\[14\]](#) Обсервационные исследования на людях показали, что вакцина против гриппа 2008/9 года похоже привела к более тяжелой болезни при заражении пандемическим свиным гриппом. [\[15\]](#) [\[16\]](#)

4. Другие вирусы

В 1969 году вакцина от респираторно-синцитиального вируса (RSV) [привела](#) к тяжелой форме заболевания и госпитализации у 80% привитых младенцев, по сравнению с 5% среди непривитых. Феномен антитело-зависимого усиления инфекции у привитых от RSV установлен также у обезьян, крыс и мышей. Из-за ADE первая вакцина от кори (инактивированная) приводила к атипичной тяжелой форме кори

Также антитело-зависимое усиление инфекции утяжеляет течение инфекционной болезни, вызванной близкородственным микроорганизмом, если в крови больного присутствуют перекрестно реагирующие антитела. Например, антитела от японского энцефалита могут привести к тяжелому течению лихорадки Денге. А антитела от лихорадки Денге могут привести к тяжелому течению лихорадки Западного Нила. [\[17\]](#) [\[18\]](#)

Феномен антитело-зависимого усиления инфекции [обнаружен](#) и при бактериальных инфекциях. Возможно, что этот феномен [ответственен](#) и за развитие диабета первого типа, из-за антител к вирусу Коксаки.

Изученные инфекционные болезни, которые сопровождаются феноменом антитело-зависимого усиления инфекции [включают](#) в себя также ВИЧ, лихорадку Эбола, лихорадку Марбург, желтую лихорадку, гепатит С, клещевой энцефалит, бешенство, парвовирус В19, туберкулез, иммунодефицит кошек, инфекционную анемию лошадей, стрептококковую и стафилококковую инфекцию и другие.

Учитывая, что исследования вакцины от нового коронавируса минуют фазу испытаний на животных, а в клинических испытаниях не будет использоваться инертное плацебо - такая или иная вакцина от коронавируса несомненно будет лицензирована. Но вот принесет ли она больше вреда чем пользы?