

Рус.:УДК: 578.7

В будущее без полиомиелита: состояние эпидемии, вопросы вакцинации (обзор)

Белова Ольга Евгеньевна

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», п.Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Аннотация:

Полиомиелит – высоко инфекционное вирусное заболевание, вызываемое полиовирусом. Он поражает нервную систему и за считанные часы может привести к общему параличу. 5-10 % из числа таких парализованных людей умирают из-за наступающего паралича дыхательных мышц. В обзоре дан анализ эпидемиологической ситуации по полиомиелиту в мире, описаны прогресс и риски, связанные с полиовирусами вакцинного происхождения, тактики иммунопрофилактики на современном этапе, перспективы создания новых безопасных и эффективных вакцин – генетически стабильной оральной полиовакцины и доступной инактивированной полиовакцины, новаторские технологии доставки и администрирования вакцин, исследования, проводимые в этом направлении. Подчеркивается важность выявления и прерывания передачи полиовируса, совершенствования эпидемиологического надзора и реагирования на вспышки, планирования усилий по обеспечению свободного от полиомиелита мира после ликвидации полиовируса, в числе которых: контейнмент полиовирусов, защита населения, выявление и ответные действия на внезапные, возобновляющиеся вспышки полиомиелита. *Ключевые слова:* полиомиелит, полиовирус, ликвидация, вакцинация, вакцина, инактивированная полиовакцина, оральная полиовакцина, эпидемиологический надзор

Eng.:УДК: 578.7

To the future without poliomyelitis: the state of the epidemic, vaccination issues (review)

Belova Olga Evgen'evna

FBRI SRC VB «Vector», Koltsovo, Novosibirsk reg., Russia

Abstract:

Polio is a highly infectious disease caused by a virus. It invades the nervous system, and can cause total paralysis in a matter of hours. Among those paralysed, 5% to 10% die when their breathing muscles become immobilized. The review analyzes the epidemiological situation of poliomyelitis in the world, describes the progress and risks associated with vaccine-derived polioviruses, the

existing immunization tactics and the prospects for creating new safe and effective vaccines - genetically stable oral polio vaccine and available inactivated polio vaccine, innovative vaccine delivery and administration technologies, Studies conducted in this direction. The importance of detecting and terminating transmission of poliovirus, improving epidemiological surveillance and response to outbreaks, planning for efforts to ensure a poliomyelitis-free world after poliovirus elimination, including poliovirus containers, population protection, detection and response to sudden, recurrent outbreaks of poliomyelitis, is underlined.

Keywords: polio, poliovirus, eradication, vaccination, vaccine, inactivated polio vaccine, oral polio vaccine, epidemiological surveillance

Введение

Сегодня мир находится как никогда близко к ликвидации полиомиелита. С момента запуска Глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита (ГИЛП) число случаев заболевания полиомиелитом, связанных с диким полиовирусом (ДПВ), снизилось с 350 000 в 1988 году в 125 эндемических странах, что равнозначно примерно 1000 новых случаев в день с летальностью 5—10% до 22 эпизодов в 2017 году, причем эти случаи были только в двух странах: Афганистане и Пакистане. ДПВ типа 2 (ДПВ2) был в последний раз обнаружен в 1999 году, ДПВ3 - в 2012 году [2].

Тем не менее, необходимость охвата каждого ребенка важнее, чем когда-либо, что подтверждается пробелами в эпиднадзоре в Нигерии и вспышками полиовируса, ассоциированного с вакциной, в Сирии, Демократической Республике Конго, Папуа-Новой Гвинее, Сомали.

Благодаря постоянному совершенствованию, ГИЛП преодолела оперативные и биологические вызовы, намного более сложные, чем первоначально предполагалось. Оперативные проблемы привели к устойчивой эндемичности ДПВ и широкому распространению в странах, свободных от полиомиелита. Биологические проблемы обусловлены внутренними ограничениями на применение оральной полиовирусной вакцины: (а) снижение иммуногенности в условиях высокого риска и (б) генетическая нестабильность, приводящая к повторным вспышкам циркулирующих вакцинных полиовирусов и длительным инфекциям у лиц с первичными иммунодефицитами. Поскольку ликвидация полиомиелита входит в завершающую стадию, ГИЛП с техническими, эксплуатационными и социальными инновациями выступает в качестве модели контроля заболеваний, которые можно предотвратить во всем мире.

Глобальная эпидемиологическая ситуация

До текущей даты в 2018 г. в мире зарегистрировано 14 случаев дикого полиовируса (ДПВ) и 24 случая циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения (цПВВП). За тот же период в 2017 г. – 9 случаев ДПВ и 40 случаев цПВВП, за весь 2017 год – 22 случая ДПВ и 96 случаев цПВВП.

Эндемическая передача дикого полиовируса продолжается в Афганистане, Нигерии и Пакистане. Демократическая Республика Конго, Сирийская Арабская Республика, Сомали, Кения, Папуа-Новая Гвинея – страны, где возможны повторные вспышки дикого или вакцинного полиовируса. Ключевые страны, подверженные риску возвращения полиомиелита из-за низкого охвата иммунизацией и эпиднадзора: Камерун, Центральная Африканская Республика, Экваториальная Гвинея, Чад, Эфиопия, Гвинея, Ирак, Лаосская НДР, Либерия, Мадагаскар, Нигер, Мьянма, Сьерра-Леоне, Южный Судан, Украина [2].

Дикий полиовирус

В целом можно отметить достижение устойчивого прогресса в деле ликвидации ДПВ1 и сокращение случаев заболевания до рекордно низкого уровня в 2018 году. Кроме того, с октября 2017 года не было зарегистрировано международного распространения ДПВ.

Серьезной проблемой остается выявление и прерывание передачи вируса в мобильных группах населения повышенного риска.

Пакистан. Число случаев заболевания паралитическим полиомиелитом, вызванным диким полиовирусом типа 1, в 2017 г. сократилось до восьми (20 в 2016 г.), в 2018 году зарегистрировано 3 случая; достигнут прогресс в доступности услуг и уровне экологического надзора. Несмотря на это, передача ДПВ1 продолжается в районах высокого риска – в Карачи, Пешаваре и блоке Кветта.

Афганистан. В 2017 г. было зарегистрировано 14 случаев заболевания (13 в 2016 г.) и уже 11 случаев - в 2018 году. Продолжается недоступность районов для вакцинации в Кандагаре, Пактике и частях Нангархара и Кунара, а также проблемы с доставкой вакцины в Кандагаре, Бермельском районе Пактика и Кунаре. Наибольшую обеспокоенность вызывает то, что есть дети, хронически не охваченные программой по борьбе с полиомиелитом в

восточном регионе, в районах, контролируемых боевыми антиправительственными элементами.

Нигерия. В 2017 г. не было зарегистрировано ни одного случая полиомиелита, вызванного ДПВ1. В недоступных районах сохраняется риск циркуляции полиовирусов и экспорта в страны бассейна озера Чад. Уровень охвата иммунизацией, особенно на севере Нигерии, остается низким.

Полиовирус вакцинного происхождения

В 2017 г. в Сирийской Арабской Республике и Демократической Республике Конго было зарегистрировано 74 и 22 случая циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения типа 2 (цПВВП2).

ДР Конго. Произошла дальнейшая передача в новые районы, не охваченные предыдущими кампаниями иммунизации с использованием моновалентной оральной полиовакцины типа 2 (мОПВ2) (в провинции Хаут Катанга и еще восемь случаев в ранее затронутых провинциях). Планируются дальнейшие раунды с мОПВ2. Риски усугубляются неэффективным эпиднадзором во многих областях и обширными пробелами в иммунизации населения. Движение беженцев и вынужденных переселенцев увеличивает риск дальнейшего распространения. В ДР Конго незащищенность и географическая удаленность пострадавших районов создают серьезные проблемы для борьбы с вспышкой.

Сирия. В стране не было зарегистрировано новых случаев более семи месяцев, что дает надежду, что передача может прекратиться. Однако, несмотря на хорошие показатели эпиднадзора за ОВП и работу экологического надзора в настоящее время, передача на низком уровне еще не может быть исключена.

Сомали, Кения. Новая вспышка цПВВП2 с международным распространением, затрагивающим Сомали и Кению, представляет собой серьезную проблему, а также недавнее выявление цПВВП3 путем отбора проб окружающей среды в Могадишу. Отсутствует понимание того, где вирус появился и распространялся в течение длительного периода до обнаружения. Недоступные районы Южной и Центральной зон Сомали делают эффективный ответ чрезвычайно сложным, а более 300 000 детей в возрасте до 5 лет живут в этих районах. Движение кочевников и беженцев потенциально подвергает риску международного распространения другие районы (Сомали, Эфиопия, северо-восточная Кения и Йемен).

Вспышки цПВВП2, зарегистрированные в Нигерии и Папуа–Новая Гвинея, вновь подчеркивают уязвимость стран в отношении передачи полиовируса.

Возрастающее число стран, в которых системы иммунизации были ослаблены или разрушены в результате конфликтов и сложных чрезвычайных ситуаций, представляет собой риск. Популяции в этих странах уязвимы для вспышек полиомиелита. Для реагирования на эти риски необходим региональный подход и сильное трансграничное сотрудничество, так как международное распространение полиомиелита происходит по сухопутным границам.

Прогресс

В течение 2017 года события в области эпиднадзора за болезнями, как у людей, так и в окружающей среде, позволили лучше идентифицировать оставшиеся укрытия вируса.

Так, в Афганистане анализы крови помогли определить, какие дети были охвачены вакцинацией, и где сохраняются пробелы в иммунитете, что позволяет медицинским работникам запускать целевую вакцинацию. В Судане запущен новый метод контроля качества, гарантирующий, что образцы стула поступают в лабораторию в правильном состоянии для тестирования. Во всем регионе Восточного Средиземноморья были расширена и укреплена система эпиднадзора за окружающей средой.

Эти нововведения создают надежные, чувствительные сети наблюдения по всему миру, которые позволяют программе разрабатывать целевые ответы вакцинации.

В этом году возникли новые проблемы, в том числе вспышки циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения в Сирии и Демократической Республике Конго, где конфликт разрушил инфраструктуру здравоохранения. В этих сообществах и других странах, где полиомиелит все еще существует, труднодоступные местности, конфликты и высококомобильные группы населения могут выступать в качестве препятствий для вакцинации детей. Тем не менее, программа полиомиелита продолжает находить новые и эффективные способы доставки вакцин. В Пакистане кампании, проводимые на пограничных переходах и вокзалах, вакцинировали детей, которые в противном случае могли бы быть упущены традиционными методами. В Сирии сотрудники поставляют вакцины в пункты транзита и регистрационные центры для перемещенных внутри

страны лиц. Благодаря этим стратегиям в Дейр-Эз-Зоре было вакцинировано более 255 000 детей, в Ракке – 140 000, и программа продолжает работать, чтобы охватить каждого ребенка.

Состояние эпидемии в России

В России в условиях поддержания статуса страны, свободной от полиомиелита, сохраняются риски завоза дикого полиовируса (ДПВ), вакцинородственного полиовируса (ВРПВ), а также возникновения случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП).

Учитывая нестабильную ситуацию по полиомиелиту в мире и выявление цВРПВ2, единственным мероприятием по предотвращению указанных рисков является плановая иммунизация против полиомиелита.

За последние 6 лет в Российской Федерации поддерживаются регламентированные показатели (не менее 95 %) своевременности иммунизации против полиомиелита детского населения [1].

При этом в 2016–2017 гг. отмечается тенденция к снижению показателя своевременности иммунизации против полиомиелита в возрасте 12 месяцев (2017 г. – 95,86 %, 2016 г. – 96,97 %, 2015 г. – 97,4 %, 2014 г. – 96,8 %, 2013 г. – 97,59 %, 2012 г. – 97,6 %), что может быть связано с трудностями в поставке инактивированной полиовакцины после глобального перехода от тОПВ к бОПВ в апреле 2016 года [1].

Вакцины от полиомиелита – современное состояние, проблемы и перспективы

Для прекращения передачи полиомиелита применяют два основных типа вакцин: оральную полиовакцину (ОПВ) и инактивированную полиовакцину (ИПВ).

Оральные полиовакцины

Оральные полиовакцины (ОПВ) являются основными вакцинами, используемыми в борьбе с полиомиелитом. Существуют различные типы оральной полиовирусной вакцины, которые могут содержать один, комбинации двух или трех серотипов ослабленной вакцины. У каждого свои преимущества и недостатки.

Аттенуированный полиовирус, содержащийся в ОПВ, может эффективно реплицироваться в кишечнике, но его способность проникать в центральную нервную систему примерно в 10 000 раз ниже по сравнению с диким вирусом. Это позволяет продуцировать иммунный ответ против вируса. Практически все страны, которые искоренили полиомиелит, использовали ОПВ для прерывания передачи полиовируса [2].

Преимущества. ОПВ недороги (0,12 – 0,18 долл. США). ОПВ безопасны и эффективны и обеспечивают долговременную защиту от серотипа (ов), на который нацелены. ОПВ стимулирует хороший мукозальный иммунитет, поэтому эффективны в прерывании передачи вируса. ОПВ вводятся перорально и легко применяются в кампаниях массовой вакцинации.

В течение некоторого времени после вакцинации вакцинный вирус размножается в кишечнике, выделяется с фекалиями и может передаваться людям при близком контакте. В районах с плохими санитарно-гигиеническими условиями вакцинация с помощью ОПВ может приводить к «пассивной» иммунизации.

Недостатки. ОПВ безопасны и эффективны. Однако в крайне редких случаях (с частотой примерно 2—4 события на 1 млн) живой аттенуированный вакцинный вирус в ОПВ может вызвать паралич. В некоторых случаях, как считается, это может быть вызвано иммунодефицитом. Крайне низкий риск вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) учитывается большинством программ общественного здравоохранения. Кроме того, ожидается, что этот показатель значительно снизится, поскольку компонент 2-го типа ОПВ был исключен из плановой иммунизации во всем мире в апреле 2016 года; этот тип отвечал за приблизительно 40% всех случаев ВАПП [2].

Очень редко, при недостаточном охвате эпиднадзора в сообществе, вакциноассоциированный вирус может распространяться, мутировать и в течение 12—18 месяцев восстанавливать нейровирулентность. Эта форма известна как циркулирующий полиовирус вакцинного происхождения.

Моновалентная оральная полиовирусная вакцина (МОПВ)

Моновалентные ОПВ (МОПВ) были разработаны в начале 1950-х годов, но от их использования в значительной степени отказались при появлении трехвалентных (ТОПВ). Моновалентные оральные вакцины против полиомиелита обеспечивают иммунитет только к одному из трех серотипов ОПВ. Они более успешны в формировании иммунитета к целевому серотипу,

чем тОПВ, но не обеспечивают защиту для двух других типов.

Бивалентная оральная полиовирусная вакцина (бОПВ)

С апреля 2016 года трехвалентная оральная полиовирусная вакцина была заменена бивалентной оральной полиовирусной вакциной (бОПВ) при плановой иммунизации во всем мире. Бивалентная ОПВ содержит только аттенуированный вирус серотипов 1 и 3, в том же количестве, что и в трехвалентной вакцине.

Бивалентная ОПВ эффективней повышает иммунный ответ против полиовирусов типа 1 и 3, чем трехвалентная ОПВ, но не формирует иммунитет против серотипа 2. Как и при обычной иммунизации, бОПВ будет использоваться для ответа на вспышку против полиовируса типа 1 и 3.

Трехвалентная оральная полиовирусная вакцина (тОПВ)

До апреля 2016 года трехвалентная оральная полиовирусная вакцина (тОПВ) была основной вакциной, используемой для плановой иммунизации против полиовируса. Созданная в 1950-х годах Альбертом Сэбином тОПВ, состоит из смеси живых, аттенуированных полиовирусов всех трех серотипов, тОРV, также называемая «вакциной Сэбина», недорогая и эффективная, обеспечивает длительную защиту от всех трех серотипов полиовируса.

Трехвалентная вакцина была изъята в апреле 2016 года и заменена бивалентной оральной полиовирусной вакциной (бОПВ), которая содержит только аттенуированный вирус типов 1 и 3. Это связано с тем, что продолжение использования тОПВ угрожает появлением новых циркулирующих полиовирусов вакцинного происхождения типа 2 (цПВВП2), несмотря на ликвидацию дикого полиовируса типа 2 в 1999 году [2].

Инактивированная полиовирусная вакцина

Инактивированная полиовакцина (ИПВ) была создана в 1955 году доктором Джонасом Солком. ИПВ, называемая также вакциной Солка, содержит инактивированные (убитые) штаммы полиовируса всех трех типов. ИПВ вводится внутримышечно или внутрикожно медицинским работником. ИПВ вырабатывает антитела в крови ко всем трем типам полиовируса. В случае инфекции эти антитела предотвращают распространение вируса в центральной нервной системе и защищают от паралича.

Преимущества. Поскольку ИПВ не является «живой» вакциной, она не несет риска ВАПП. ИПВ вызывает у большинства людей высокий защитный иммунный ответ.

Недостатки. ИПВ вызывает очень низкий уровень иммунитета в кишечнике. В результате, когда человек, иммунизированный ИПВ, заражается диким полиовирусом, вирус способен размножаться в кишечнике и выделяться в фекалиях, продолжая циркулировать. ИПВ в пять раз дороже ОПВ. Для введения вакцины требуются подготовленные медицинские работники, а также стерильное инъекционное оборудование.

Безопасность. ИПВ – одна из самых безопасных вакцин. Никаких серьезных системных побочных реакций не было показано после вакцинации.

Эффективность. ИПВ высокоэффективна в предотвращении паралитического заболевания, вызванного всеми типами полиовируса.

Рекомендуемое использование. Все большее число промышленно развитых стран, свободных от полиомиелита, используют ИПВ в качестве выбранной вакцины. Это связано с тем, что риск паралитического полиомиелита, связанный с продолжающимся регулярным использованием ОПВ, считается более серьезным, чем риск заражения диким вирусом.

Тем не менее, поскольку ИПВ не останавливает передачу вируса, ОПВ используется везде, где должна быть прекращена вспышка полиовируса, даже в странах, которые полагаются исключительно на ИПВ в своей программе иммунизации.

Как только полиомиелит будет ликвидирован, необходимо будет остановить использование ОПВ, чтобы предотвратить повторную передачу из-за вакцинородственных полиовирусов.

Новые разработки ОПВ

Исторически трехвалентная ОПВ (тОПВ), использующая аттенуированные штаммы Сэбина живых полиовирусов типов 1, 2 и 3, была основным инструментом для ликвидации полиомиелита в большинстве стран. Выбор ОПВ основывался на низкой стоимости, простоте администрирования, индукции как мукозального, так и гуморального иммунитета, а также «пассивной» иммунизации.

Однако, поскольку ОПВ использует живые полиовирусы, существует небольшой риск того, что вакцинный вирус может генетически мутировать из первоначального аттенуированного штамма и стать нейровирулентным, что приведет к появлению циркулирующих полиовирусов вакцинного происхождения (цПВВП). После прекращения передачи дикого полиовируса (ДПВ) во всем мире вирусы, используемые в ОПВ, будут единственным источником живых полиовирусов в сообществе и могут потенциально восстановить эндемическую и эпидемическую передачу полиовируса.

По этой причине, когда мир приближается к ликвидации полиомиелита, ГИЛП работает со странами и партнерами по поэтапному прекращению использования ОПВ, первой частью которого был глобальный переход в апреле 2016 года от тОПВ к бОПВ, содержащей только полиовирусы типов 1 и 3. Когда ДПВ2 был ликвидирован в 1999 году, последующее бремя полиовируса типа 2 исходит от ПВВП2. Чтобы устранить риск дальнейших вспышек ПВВП2, было предложено удалить компонент типа 2 (ОПВ2) из программ иммунизации по всему миру.

Хотя предыдущие исследования в этой области были направлены на оптимизацию эффективности и доставки ОПВ, сегодня основное внимание уделяется двум аспектам. Исследуются варианты новых графиков вакцинации после перехода от двухвалентной к трехвалентной ОПВ и для совместного введения с ИПВ. Поскольку мОПВ2 будет по-прежнему использоваться для борьбы со вспышками, ведутся исследования по разработке новой формы ОПВ (нОПВ), которая будет представлять меньший риск развития цПВВП и последующего, связанного с вакциной, паралитического полиомиелита.

нОПВ

Ведутся исследования по разработке новой, более безопасной формы ОПВ2. Поскольку мОПВ2 все еще планируется использовать в любых дополнительных мероприятиях по иммунизации, необходимых для контроля возможных будущих вспышек полиовируса типа 2 после перехода от трехвалентной к двухвалентной вакцине, важно, чтобы риск любых возникающих случаев цПВВП или ВАПП был минимальным.

Глобальный консорциум правительственных, неправительственных, академических организаций здравоохранения совместно работает над созданием новой потенциальной вакцины-кандидата ОПВ2 (нОПВ), которая будет способна вызвать ВАПП или цПВВП со значительно меньшей

вероятностью, чем существующая ОПВ2. Новое поколение ОПВ создается на основе генетически стабильных штаммов, т.е. штаммов, лишённых способности к деаттенуации и рекомбинации.

Данные, полученные при доклинической оценке двух новых вакцин-кандидатов нОПВ2, свидетельствуют о том, что риск возврата к нейровирулентности, связанный с этими кандидатами, значительно ниже, чем риски от Сэбин 2. Исходя из этих данных, и необходимости общественного здравоохранения в такой вакцине для использования в ответ на вспышку, эти кандидатные вакцины будут оцениваться в клинических испытаниях на людях в Антверпенском университете Бельгии. Подтверждение концепта планируется получить к 2019 г. и в том случае, если испытания будут успешными, нОПВ2 поступит в оборот к 2021 г. [4]

Разработка доступной инактивированной полиовакцины

Эта область исследований сосредоточена на времени после ликвидации полиомиелита – подготовке к прекращению регулярного использования оральной полиовакцины (ОПВ) путем создания доступных вариантов использования инактивированной полиовакцины (ИПВ).

После прекращения передачи дикого полиовируса во всем мире вирусы вакцинного происхождения станут единственным источником живых полиовирусов в сообществе и могут потенциально привести к повторному появлению полиомиелита. Поэтому использование оральной вакцины против полиомиелита в программах плановой иммунизации будет поэтапно сокращено, чтобы устранить редкие риски, связанные с полиовирусами вакцинного происхождения. Однако, несмотря на то, что применение ОПВ может быть прекращено во всем мире, для любой страны, желающей продолжить иммунизацию против полиомиелита, потребуются доступные варианты ИПВ.

Для достижения этой цели Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита предлагает многоплановую программу исследований:

- стратегия снижения дозы с использованием внутрикожного введения фракционных доз ИПВ;
- график иммунизации, требующий меньшего числа доз (например, две дозы за шесть месяцев);
- ИПВ с адьювантами для уменьшения количества антигена в вакцине;
- производство ИПВ на недорогих и безопасных объектах (для снижения

затрат): усовершенствованная технология производства, улучшенный вирусный выход.

Поставки новой вакцины ИПВ ожидаются в период 2019-2024 гг. [6]

Исследование мукозальных иммунных ответов, стимулированных ИПВ, по сравнению с теми, что стимулируются ОПВ, также входит в повестку дня исследований.

Разрабатываются проекты по переходной фазе ИПВ для дальнейшего сокращения рисков нарушения промышленного или лабораторного контейнента, включая вакцины, произведенные на основе генетически модифицированных штаммов Сэбинили вирусоподобных частиц (ВПЧ). А также вакцины, содержащие новые вспомогательные средства доставки, такие как водомасленные эмульсии, агонисты толл-подобных рецепторов (ТПР) и двойной мутантный лабильный токсин E.coli (dmLT), которые также могут стимулировать иммунитет по слизистой [6].

Сэбин-ИПВ

Цель этой области исследований – дать возможность развивающимся странам производить ИПВ. Для достижения этой цели ГИЛП работает с научными кругами, правительством и промышленностью для разработки инактивированной вакцины против полиомиелита на основе вирусных штаммов Сэбина (сИПВ). У ряда производителей и научно-исследовательских институтов есть активные программы на различных этапах развития, в их числе – Институт вакцин Нидерландов в Билтховене [2].

Создание и лицензирование ИПВ, полученной на основе вакцинных штаммов Сэбина, направлены на сокращение числа производственных участков, генерирующих большие объемы диких полиовирусов с высоким титром для «традиционного» производства ИПВ. Полиовирусы Сэбина представляют меньшую угрозу в случае преднамеренной или непреднамеренной утечки информации со стороны производителя или лаборатории. Это особенно касается развивающихся стран, где распространенность полиовирусов высока [9].

Вакцина сИПВ (Сэбин) потенциально обеспечит более доступные и эффективные средства для остановки передачи полиовируса.

Ведутся работы по созданию новых вакцинных штаммов Сэбина и по оценке альтернативных, неинфекционных штаммов для производства ИПВ [2].

Разрабатываются новые способы аппликации ИПВ, в т.ч., интрадермальное введение фракциональной дозы (1/5 полной дозы) с помощью различных приспособлений [3, 5] и оптимизацию процесса производства – использование более чувствительных культур клеток, увеличение плотности клеточного монослоя, безсывороточных сред [7].

В разработке находятся и совмещенные вакцины ИПВ с использованием вакцины против клеточного коклюша [6].

Новые новаторские технологии доставки ИПВ, среди которых микропатчи, предполагают более простые способы администрирования, более низкие требования к холодильной сети и более низкие затраты на хранение; что даст возможность совершенствовать процессы иммунизации с помощью ИПВ и снизить общие затраты вследствие экономии доз, меньших затрат на отправку, хранение или «холодную» цепь [6, 8].

Полиовирусы вакцинного происхождения: управление рисками

Оральная полиовирусная вакцина (ОПВ) содержит живой, ослабленный вирус вакцинного происхождения. Когда эта вакцина вводится, ослабленный вирус вакцинного происхождения реплицируется в кишечнике и поступает в кровотоки, вызывая защитный иммунный ответ. Однако во время этого процесса репликации часть вируса вакцинного происхождения может генетически мутировать из исходного аттенуированного штамма и стать нейровирулентным (способным вызывать паралич и циркулировать в сообществах). Нейровирулентный вирус – полиовирус, полученный из вакцины (ПВВП). Это очень редкое событие. За 10 лет, предшествовавших 2015 году, во всем мире было зарегистрировано около 750 случаев паралича, вызванных ПВВП.

Существует три категории ПВВП:

- циркулирующий ПВВП (цПВВП)
- ПВВП, осложненный иммунодефицитом (иПВВП)
- ПВВП неопределенный (нПВВП)

иПВВП может возникать, когда пациенты с первичным заболеванием синдромом иммунодефицита (ПЗИ), подверженные распространению ОПВ, выделяют вирус в течение продолжительного времени. Изолированные

видоизмененные вирусы вакцинного происхождения, обнаруженные в организме человека или в окружающей среде без очевидного подтверждения распространения (нПВВП) могут внезапно угаснуть или преобразоваться в цПВВП [6].

Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) – редкое событие, связанное с ОПВ, которое вызвано штаммом полиовируса, генетически измененным в кишечнике от исходного аттенуированного штамма вакцины, содержащегося в ОПВ. Это однократный случай, без риска распространения, происходит с частотой примерно 2—4 случая на 1 миллион рождений.

Исследования ПВВП и ВАПП

Эта область исследований сосредоточена на понимании и управлении долгосрочными рисками полиомиелита, относящимся к ПВВП и ВАПП, в эпоху после ликвидации, в том числе путем возможного прекращения использования ОПВ в программах плановой иммунизации как можно скорее после сертификации ликвидации дикого полиовируса.

В первом случае это предполагает более четкое описание рисков всех трех типов ПВВП и ВАПП.

цПВВП – Оценка появления цПВВП

В ряде стран проводится наблюдение за окружающей средой, в соответствии с которым отбираются сточные воды для отслеживания передачи вируса в популяции. Эта область исследований направлена на дальнейшую количественную оценку риска циркулирования полиовируса (цПВВП), полученного из вакцины, в странах, которые недавно перешли от использования ОПВ к ИПВ или от трехвалентной к бивалентной ОПВ. Кроме того, в этих исследованиях приводятся дополнительные данные о важной роли эпиднадзора за окружающей средой, который позволяет быстро решать проблемы вспышки полиомиелита и точно ориентировать кампании [3].

цПВВП были впервые описаны в 2000 г. 87 % цПВВП, выявленных в октябре 2017 г. были 2-го типа и только 12 % – 1-го и 1 % 3-го типа (до перехода от тОПВ к мОПВ и БОПВ, начиная с 2005 г., основной объем ПВВП был 1-го типа) [6].

иПВВП – Определение риска иПВВП

В серии исследований измеряется скорость долгосрочного выделения полиовируса, ассоциированного с вакциной, у людей с иммунодефицитом. Цель этого исследования – лучше определить риск связанных с иммунодефицитом полиовирусов вакцинного происхождения (*иПВВП*) [2].

Риски, связанные с выделениями от *иПВВП*, будут снижены только при эффективном надзоре и протоколах их обработки. Данные последних исследований показывают, что 1 % случаев выделения наблюдается среди пациентов с наследственным синдромом иммунодефицита в отдельных странах со средним доходом в Африканском, Ближневосточном и Азиатском регионах.

Риски, связанные с новым *иПВВП*, будут продолжать падать, поскольку страны с наивысшими показателями выживаемости пациентов с ПЗИ прекратили использование ОПВ. Несмотря на это, любой пациент, выделяющий *иПВВП*, является потенциальным переносчиком нейровирулентного полиовируса и потенциальной угрозой для поддержания мира без полиомиелита.

Вспышек полиомиелита, связанных с *иПВВП*, зарегистрировано не было [2].

Заключение

Обеспечение свободного от полиомиелита мира после ликвидации полиовируса – одна из главных задач на современном этапе. Разработанная ВОЗ в 2017 г. Стратегия после сертификации определяет функции и стандарты, необходимые для обеспечения поддержания мира без полиомиелита посредством осуществления трех целей: контейнмент полиовирусов, защита населения, а также выявление и ответные действия на внезапные, возобновляющиеся вспышки полиомиелита [6].

Задачами вакцинации против полиомиелита является максимально полный охват и доступность, безопасность (предупреждение ВАПП) и эффективность (высокий уровень коллективного иммунитета).

Список литературы

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году». Роспотребнадзор, 2018. 268 с.
2. Global Polio Eradication Initiative. Электронный ресурс: polioeradication.org

3. Muller DA, Fernando GJP, Owens NS, Agyei-Yeboah C, Wei JCJ, Depelsenaire ACI, Forster A, Fahey P, Weldon WC, Oberste MS, Young PR, Kendall MAF. High-density microprojection array delivery to rat skin of low doses of trivalent inactivated poliovirus vaccine elicits potent neutralising antibody responses // *Sci Rep.*, 2017 Oct 3;7(1):12644.
4. Novel Oral Poliomyelitis Type 2 Vaccine - nOPV2. University of Antwerp, 2018. 51 p. Электронный ресурс:
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_t_heme_file/18-bvw2_part2_era_180423.pdf
5. Okayasu H, Sein C, Chang Blanc D, Gonzalez AR, Zehrung D, Jarrahan C, Macklin G, Sutter RW. Intradermal Administration of Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine: A Dose-Sparing Option for Polio Immunization // *J. Infect Dis.*, 2017 Jul 1;216(suppl_1):S.161-167.
6. Polio Post-Certification Strategy. A risk mitigation strategy for a polio-free world. World Health Organization, 2018. 122 p.
7. Sanders BP, Oakes Ide L, van Hoek V, Liu Y, Marissen W, Minor PD, Wimmer E, Schuitemaker H, Custers JH, Macadam A, Cello J, Edo-Matas D. Production of high titer attenuated poliovirus strains on the serum-free PER.C6(®) cell culture platform for the generation of safe and affordable next generation IPV// *Vaccine*, 2015. Nov 27;33(48): P.6611--6616.
8. Sanders BP, de Los Rios Oakes I, van Hoek V, Bockstal V, Kamphuis T, Uil TG, Song Y, Cooper G, Crawl LE, Martín J, Zahn R, Lewis J, Wimmer E, Custers JH, Schuitemaker H, Cello J, Edo-Matas D. Cold-Adapted Viral Attenuation (CAVA): Highly Temperature Sensitive Polioviruses as Novel Vaccine Strains for a Next Generation Inactivated Poliovirus Vaccine // *PLoS Pathog.*, 2016 Mar 31;12(3).
9. Sutter RW, Okayasu H, Kieny MP. Next Generation Inactivated Poliovirus Vaccine: The Future Has Arrived // *Clin Infect Dis.*, 2017 г.;64(10): P.1326–1327.

Spisok literary

1. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-e'pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2017 godu». Rospotrebnadzor. 268 p.
2. Global Polio Eradication Initiative. Web: <http://polioeradication.org>
3. Muller DA, Fernando GJP, Owens NS, Agyei-Yeboah C, Wei JCJ, Depelsenaire ACI, Forster A, Fahey P, Weldon WC, Oberste MS, Young PR, Kendall MAF. High-density microprojection array delivery to rat skin of low doses of trivalent inactivated poliovirus vaccine elicits potent neutralising antibody responses. *Sci Rep.* 2017 Oct 3;7(1):12644.

4. Novel Oral Poliomyelitis Type 2 Vaccine - nOPV2. University of Antwerp, 2018. 51 p. Web:
https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/18-bvw2_part2_era_180423.pdf
5. Okayasu H, Sein C, Chang Blanc D, Gonzalez AR, Zehrung D, Jarrahan C, Macklin G, Sutter RW. Intradermal Administration of Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine: A Dose-Sparing Option for Polio Immunization. *J Infect Dis.* 2017 Jul 1;216(suppl_1):S161-S167.
6. Polio Post-Certification Strategy. A risk mitigation strategy for a polio-free world. World Health Organization, 2018. 122 p.
7. Sanders BP, Oakes Ide L, van Hoek V, Liu Y, Marissen W, Minor PD, Wimmer E, Schuitemaker H, Custers JH, Macadam A, Cello J, Edo-Matas D. Production of high titer attenuated poliovirus strains on the serum-free PER.C6(®) cell culture platform for the generation of safe and affordable next generation IPV. *Vaccine.* 2015 Nov 27;33(48):6611-6.
8. Sanders BP, de Los Rios Oakes I, van Hoek V, Bockstal V, Kamphuis T, Uil TG, Song Y, Cooper G, Crawl LE, Martín J, Zahn R, Lewis J, Wimmer E, Custers JH, Schuitemaker H, Cello J, Edo-Matas D. Cold-Adapted Viral Attenuation (CAVA): Highly Temperature Sensitive Polioviruses as Novel Vaccine Strains for a Next Generation Inactivated Poliovirus Vaccine. *PLoS Pathog.* 2016 Mar 31;12(3).
9. Sutter RW, Okayasu H, Kieny MP. Next Generation Inactivated Poliovirus Vaccine: The Future Has Arrived // *Clin Infect Dis.*, 2017 г.;64(10): P.1326–1327.