

Рус.:УДК: 578.7

Полиомиелит: риски на пути к успеху ликвидации и стратегии иммунопрофилактики (обзор)

Белова Ольга Евгеньевна

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

Аннотация:

Полиомиелит является высококонтагиозной вирусной инфекцией, поражающей в основном детей в возрасте до пяти лет, которая может привести к параличу или даже смерти.

Поражение нервной системы проявляется лихорадкой, болями в конечностях, затем периферическим необратимым параличом. В тяжелых случаях может произойти паралич дыхательной мускулатуры, что становится причиной смерти. Механизм передачи – преимущественно фекально-оральный.

Единственным методом борьбы с полиомиелитом остается вакцинация.

Вакцина обеспечивает развитие длительного гуморального и местного иммунитета.

Цель данной работы – анализ эпидемиологической ситуации по полиомиелиту в мире спустя 31 год со дня принятия программы Глобальной ликвидации полиомиелита, сравнительная характеристика живых и инактивированных полиовакцин (ИПВ). Рассмотрены вопросы, связанные с применением живой оральной полиовакцины и необходимостью поэтапного изъятия ее из обращения, проблема вакцинородственных полиовирусов и вакциноассоциированного паралитического полиомиелита. Описываются текущие исследования в области создания новых безопасных и эффективных вакцин против полиомиелита; подходы к разработке новых ИПВ для снижения затрат, увеличения охвата и снижения рисков от использования живых полиовирусов при производстве вакцин; новые технологии доставки и администрирования ИПВ; клинические исследования новых вакцин и графиков вакцинации. Обсуждаются главные цели стратегии по завершению ликвидации полиомиелита на 2019-2023 гг.: ликвидация, интеграция, сертификация и контейнмент.

Ключевые слова: полиомиелит, полиовирус, ликвидация, вакцинация, вакцина, вакцина для профилактики полиомиелита, инактивированная полиовакцина, оральная полиовакцина, эпидемиологический надзор, иммунный ответ

Eng.:УДК: 578.7

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

Belova Olga Evgen'evna

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

Abstract: Polio is a highly contagious viral infection that affects mainly children under five years of age, which can lead to paralysis or even death.

Damage to the nervous system is manifested by fever, pain in the limbs, then peripheral irreversible paralysis. In severe cases, paralysis of the respiratory muscles can occur, which causes death. The transmission mechanism is predominantly fecal-oral. The only way to combat polio remains vaccination. The vaccine provides the development of long-term humoral and local immunity. The purpose of this work is to analyze the epidemiological situation of poliomyelitis in the world 31 years after the adoption of the Global Polio Eradication Program, and to compare the characteristics of live and inactivated polio vaccines. Issues related to the use of live oral polio vaccine and the need for its phased withdrawal from circulation, the problem of vaccine-related polioviruses and vaccine-associated paralytic polio are considered. Describes ongoing research into the development of new safe and effective polio vaccines; approaches to the development of new IPV to reduce costs, increase coverage and reduce the risks of using live polioviruses in vaccine production; new technologies for the delivery and administration of IPV; clinical studies of new vaccines and vaccination schedules. The main objectives of the strategy to complete the eradication of poliomyelitis for 2019-2023 are discussed: eradication, integration, certification and containment.

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

Введение

Сегодня только три страны – Афганистан, Нигерия и Пакистан – остаются эндемичными по дикому полиовирусу. Нигерия может быть объявлена свободной от полиомиелита к концу года. С 1988 года число случаев полиомиелита сократилось на 99%, с примерно 350 000 случаев до 33 зарегистрированных случаев в 2018 году.

В мире продолжаются усилия по ликвидации всех сохраняющихся штаммов дикого полиовируса. В 1999 г. была полностью остановлена циркуляция дикого полиовируса типа 2. В 2012 г. был ликвидирован полиовирус типа 3. Кроме того, значительно снизилось число отдельных генетических линий вируса. С тех пор во всех случаях паралитического полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, в роли возбудителя

выступал дикий полиовирус типа 1. В 2018 г. случаи инфицирования диким полиовирусом типа 1 наблюдались в Афганистане и Пакистане.

В рамках глобальных усилий по искоренению полиомиелита всем странам необходимо ввести по меньшей мере одну дозу инактивированной полиовакцины (ИПВ) на ребенка и начать поэтапное удаление оральной полиовакцины (ОПВ). В качестве первого шага антиген полиовируса типа 2 был удален из ОПВ в апреле 2016 года в рамках глобальной синхронизации. В то время не все страны ввели ИПВ до этого глобального переключения в результате ограниченных поставок из-за проблем, с которыми сталкиваются производители при расширении производственных мощностей в соответствии с возросшим глобальным спросом.

Теперь, когда все страны внедрили ИПВ, необходимо сосредоточить усилия на прекращении передачи, а также на усилении плановой иммунизации для расширения охвата, что является основой стратегии ликвидации полиомиелита. На Всемирной ассамблее здравоохранения была представлена новая стратегия, в которой излагается «дорожная карта» по достижению прочного мира, свободного от всех полиовирусов, к 2023 году.

ИПВ состоит из инактивированных (убитых) штаммов всех трех типов полиовируса. Вырабатывает антитела в крови ко всем типам полиовируса.

ОПВ была преобладающей вакциной, используемой в борьбе за ликвидацию полиомиелита. Атенуированный полиовирус(ы), содержащийся в ОПВ, может эффективно реплицироваться в кишечнике, но примерно в 10000 раз менее способен проникать в центральную нервную систему, чем дикий вирус. Это позволяет людям формировать иммунный ответ. Практически все страны, которые ликвидировали полиомиелит, использовали ОПВ для прерывания передачи вируса от человека к человеку.

Глобальная ситуация по полиомиелиту

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 году эндемичными по полиомиелиту остаются три страны – Афганистан, Пакистан и Нигерия. До тех пор, пока в этих странах не прекратится передача полиовируса, все страны по-прежнему подвержены риску завоза полиомиелита, особенно уязвимые страны со слабыми службами общественного здравоохранения и вакцинации, а также с туристическими или торговыми связями с эндемичными странами.

Повторные вспышки дикого или полиовируса вакцинного происхождения возможны в 12 странах: Анголе, Камеруне, Центральной Африканской

Республике, Китае, Демократической Республике Конго, Эфиопии, Индонезии, Сомали, Папуа Новой Гвинее, Нигере, Мозамбике, Мьянма.

Низкий охват иммунизации и эпиднадзора оставляют под угрозой возвращения полиомиелита 14 ключевых стран: Иран, Чад, Экваториальная Гвинея, Гвинея, Кения, Лаосская НДР, Либерия, Ирак, Мадагаскар, Нигер, Сьерра-Леоне, Южный Судан, Сирийская Арабская Республика, Украина [6].

До текущей даты в 2019 г. в мире зарегистрировано 66 случаев дикого полиовируса (ДПВ) и 53 случая циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения (цПВВП). За тот же период в 2018 г. – 18 случаев ДПВ и 58 случаев цПВВП, за весь 2018 год – 33 случая ДПВ и 104 случая цПВВП [6].

Страны, где продолжается передача ДПВ, цПВВП1 или цПВВП3, с потенциальным риском международного распространения

ДПВ: Афганистан, Пакистан, Нигерия

цПВВП: Папуа-Новая Гвинея, Индонезия

цПВВП3: Сомали

Страны, где продолжается передача цПВВП2, с потенциальным риском международного распространения

ДР Конго, Мозамбик, Нигер, Нигерия, Сомали

Страны, где прервана местная передача ДПВ1 или цПВВП, но уязвимые для повторного ввоза ДПВ или цПВВП

ДПВ: Камерун, Центральноафриканская Республика, Чад

цПВВП: Сирия, Кения

Спустя 31 год с начала программы Глобальной ликвидации, усилия по ликвидации вируса в одном регионе сводятся на нет появлением вспышек в других регионах. В мае 2014 г. ВОЗ сочла распространение полиовируса чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, и эта ситуация сохраняется.

Поскольку передача ДПВ не прервана везде, все страны и территории, свободные от полиомиелита, имеют риск завоза, особенно из стран, которые остаются эндемичными.

За 12 лет, отведенных изначально ВОЗ на глобальную ликвидацию полиовируса (1988-2000 г.), число стран, эндемичных по данному

заболеванию, снизилось с 125 до 20, но завершить процесс в прогнозируемые сроки не удалось. Согласно принятой в 2013 г. новой стратегии ликвидации полиовируса, к 2015 г. ожидалось полное прерывание циркуляции диких штаммов, а в 2018 г. – окончательная сертификация, но завершить процесс в прогнозируемые сроки вновь не удалось.

В числе причин - ранее неизвестные аспекты биологии полиовируса, ряд социальных, экономических и религиозных факторов. Во многих регионах мира выполнение программы тормозится из-за небезопасной обстановки, предубеждения против вакцинации и сопротивления мероприятиям по ее проведению.

Передача дикого полиовируса

По состоянию на 2019 год можно отметить значительное дальнейшее увеличение числа случаев ДПВ1 во всем мире в 2019 году, особенно в **Пакистане**, где уже зарегистрировано 53 случая. В Пакистане по-прежнему широко распространена передача полиовируса, о чем свидетельствует количество положительных изолятов окружающей среды во многих районах страны, растет и доля проб, обнаруживающих ДПВ1. Уязвимости все еще существуют за пределами коридоров высокого риска, достаточно отметить обнаружение ДПВ1 в сточных водах в Иране в районе, близком к международной границе с Пакистаном в мае этого года. Продолжаются случаи нападения на вакцинаторов и полицию, защищающую их. Растет отказ отдельных лиц и сообществ принять вакцинацию.

Событие в Иране является первым подобным экспортом ДПВ1 за пределы эпидемиологического блока, сформированного Пакистаном и Афганистаном, обнаруженным с 2014 года, и показывает, что достигнутые в последние годы успехи можно легко обратить вспять.

В **Афганистане** критическая проблема доступа и безопасности серьезно затрудняют прогресс на пути к глобальной ликвидации. Невакцинированные дети, особенно в южном регионе, остаются восприимчивыми к инфекции. Наблюдение за состоянием окружающей среды выявило увеличение доли положительных образцов в 2019 году.

С сентября 2016 года на африканском континенте (и в **Нигерии**, в частности) не регистрировались случаи дикого полиовируса, и вполне возможно, Африканский регион будет сертифицирован как регион без ДПВ в начале 2020 года. Это потребует тщательной оценки риска пропущенной передачи в недоступных районах штата Борно на северо-востоке Нигерии и в других странах региона, где не хватает доверия к эпиднадзору.

Передача циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения

Множественные вспышки цВППВ2 на африканском континенте вызывают такое же беспокойство, как и ситуация с ДПВ1 в Азии. Появление новых штаммов цВППВ2 в районах, где использовалась мОПВ2, распространение цПВВВ2 в южную Нигерию, включая густонаселенный регион Лагос, и свидетельства пропущенной передачи в Нигерии и Сомали позволяют предположить, что ситуация продолжает ухудшаться. Недостаточный охват ИПВ усугубляет растущую на континенте уязвимость к передаче цВППВ2. Неоднократно вспышки регистрировались в приграничных районах (в Нигерии, недалеко от Бенина, в ДР Конго, недалеко от Анголы, в Сомали, недалеко от Эфиопии, и в Мозамбике, недалеко от Малави).

Вспышки цПВВВ1 в Папуа-Новой Гвинее и Индонезии и цПВВВ3 в Сомали подчеркивают пробелы в иммунитете населения из-за наличия постоянно низкого охвата плановой иммунизацией во многих частях мира. Тем не менее, эти вспышки, по-видимому, представляют меньший риск международного распространения, поскольку бивалентная ОПВ уже есть в стране и доступна для вакцинации путешественников, а глобальный иммунитет населения намного выше, чем к цПВВВ2. Существует вероятность пропущенной передачи цПВВВ1 в Индонезии, хотя пока нет доказательств, что вирус распространился за пределы Папуа-Новой Гвинеи. Большие труднодоступные районы Сомали являются серьезным препятствием на пути прекращения передачи, усугубляемой значительными перемещениями кочевого населения.

Во всех зараженных странах плановая иммунизация была слабой, и охват остается очень низким во многих районах этих стран.

Недоступность является серьезным риском прерывания передачи в Нигерии, Нигере, Сомали и Афганистане, а конфликт в этих странах и ДР Конго делает контроль над этими вспышками еще более сложным.

Растет риск международного распространения ДПВ1: прогресс, достигнутый в последние годы, кажется, обращается вспять, так как риск международного распространения является самым высоким с 2014 года. Эта оценка риска основана на следующих фактах: первый случай экспорта ДПВ1 за пределы единого эпидемиологического блока Афганистана и Пакистана с 2014 года; рост числа случаев заражения ДПВ1 в Пакистане; растущая доля ДПВ1-положительных проб окружающей среды в Афганистане и Пакистане; широко распространенное обнаружение ДПВ1 в Пакистане в пробах окружающей среды; группы случаев в областях, которые не считаются подверженными высокому риску, таких как Лахор; повышение общественного и индивидуального сопротивления программе полиомиелита.

Растет риск распространения цПВВП: недавно появившиеся штаммы цПВВП2 в Нигерии и ДР Конго, а также увеличение числа инфицированных провинций в этих двух странах, наряду с доказательствами пропущенной передачи в Нигерии, Сомали и Индонезии, также указывают на риск того, что международное распространение цПВВП, особенно типа 2, растет.

Падение иммунитета к полиовирусам типа 2: глобальный популяционный иммунитет к полиовирусам типа 2 продолжает падать, так как растет число детей, рожденных после отмены ОПВ2, что усугубляется плохим охватом ИПВ, особенно в некоторых странах, инфицированных цПВВП. Сложность быстрого контроля вспышек цПВВП в Нигерии и ДР Конго является еще одним риском.

Слабая плановая иммунизация: во многих странах имеются слабые системы иммунизации, которые могут еще более пострадать от различных гуманитарных чрезвычайных ситуаций. Число стран, где системы иммунизации были ослаблены или разрушены в результате конфликтов и сложных чрезвычайных ситуаций, представляет растущий риск, оставляя население в этих уязвимых местах уязвимым для вспышек полиомиелита.

Пробелы в эпиднадзоре. Появление сильно различающихся штаммов в Сомали и Индонезии является примером неадекватного эпиднадзора за полиомиелитом, это усиливает опасения, что передача может быть пропущена в различных странах. Аналогичные разрывы существуют в странах озера Чад и в районе Африканского Рога.

Отсутствие доступа: недоступность продолжает оставаться серьезной угрозой, особенно в нескольких странах, в настоящее время зараженных ДПВ или цПВВП, например, в Афганистане, Нигерии, Нигере, Сомали и Папуа, Индонезия, где есть значительные группы населения, не получавшие вакцину от полиомиелита длительные периоды.

Миграция населения: риск усиливается за счет миграции населения по семейным, социальным, экономическим или культурным причинам, или в контексте групп населения, перемещенных из-за отсутствия безопасности и возвращающихся беженцев. Для устранения этих рисков необходима международная координация. Для реагирования на эти риски требуется региональный подход и тесное трансграничное сотрудничество, так как большая часть международного распространения полиомиелита происходит через сухопутные границы [11].

Ситуация в России

Российская Федерация, продолжает сохранять статус территории, свободной от полиомиелита, риск распространения инфекции в случае ее завоза на территорию страны продолжает оставаться низким.

В 2018 году на территории страны не выделялись дикий (ДПВ), вакцинородственные полиовирусы (ВРПВ), вакцинный полиовирус типа 2 (штамм Сэбина типа 2). Случаев полиовирусной инфекции, в том числе ассоциированной с оральной полиовирусной вакциной (ВАПП), не зарегистрировано.

На сегодняшний день активные миграционные потоки поддерживают риск завоза на территорию Российской Федерации ДПВ и ВРПВ из стран, где продолжается их циркуляция. Сохраняется и риск развития ВАПП, связанный с отдельными нарушениями в области организации иммунопрофилактики детского населения.

В 2018 году показатель своевременной вакцинации и ревакцинации против полиомиелита детей в декретированных возрастах в среднем по стране достиг регламентированного уровня – не менее 95 %. При этом число субъектов Российской Федерации, не достигших данного показателя, остается на уровне 2017 г. [19], что может быть связано с задержками поставки инактивированной полиовирусной вакцины в 2018 г. [1].

История создания и проблемы применения вакцин для профилактики полиомиелита

В начале 20 века вспышки полиомиелита приобрели характер эпидемий и привлекли внимание ученых, начавших поиски способов борьбы с тяжелой болезнью.

Работа над вакцинами велась в двух направлениях. В 1955 г. группа исследователей во главе с Д. Солком создала первую инактивированную вакцину (ИПВ). При инаktivации формалином полиовирус, выращенный на клеточных культурах, утрачивал инфекционность, но сохранял иммуногенные свойства. Вакцинация производилась посредством внутримышечной инъекции.

В это же время велись исследования по созданию живой оральной аттенуированной вакцины (ОПВ, вакцина Сэбина). Исследователи пытались выделить штаммы полиовируса, которые имели бы возможность репликации в вакцинированном организме, не поражая при этом центральную нервную систему [12]. Живая вакцина вводилась перорально.

С этого времени полиомиелит рассматривался как инфекция, которую можно предупредить с помощью вакцинации. Оба вида вакцин включают три антигенных компонента против трех типов полиовируса. Каждая из вакцин имеет свои преимущества и недостатки.

Внедрение в 1955 г. ИПВ и переход (в начале 1960-х гг.) большинства стран к использованию ОПВ привели к значительному снижению заболеваемости полиомиелитом.

Одной из проблем применения ОПВ в свете задач ликвидации полиомиелита стала низкая эффективность ОПВ в некоторых регионах, связанная с интерференцией между тремя серотипами вирусов вакцины после введения трехвалентной ОПВ [9].

В 2000 г. на первый план вышли еще две проблемы, связанные с применением ОПВ, - потенциальная возможность поствакцинальных осложнений в виде вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) и формирования в циркуляции вакцинородственных полиовирусов (ВРПВ), имеющих такую же вирулентность, что и дикие вирусы [5]. Источником формирования вакцинородственных полиовирусов, которые по вирулентности нередко не отличаются от диких штаммов и могут вызывать вспышки заболевания вакцинородственного полиомиелита (ВРП), могут быть живые вакцинные штаммы Сэбина.

ВАПП – редкое поствакцинальное осложнение, клинически неотличимое от случаев полиомиелита, вызванного диким полиовирусом. По данным ВОЗ, ВАПП наблюдается в 1 случае на 1,5-3 млн. первично привитых и лиц, имевших контакт с ними. Источником заражения при этом является вакцинированный, который выделяет вакцинный вирус через кишечник в течение нескольких недель.

Страны, которые ввели в схемы вакцинации против полиомиелита хотя бы одну прививку ИПВ до получения ОПВ, успешно элиминировали ВАПП.

ВРПВ обладают повышенной нейровирулентностью, способностью к трансмиссии, могут вызывать случаи и вспышки заболевания полиомиелитом. Циркуляция ВРПВ происходит, как правило, среди населения с низким уровнем охвата вакцинацией против полиомиелита. Обычно вспышки носят ограниченный характер и их быстро локализуют с помощью ОПВ. Учитывая этот факт, в ряде развитых стран предпочитают более дорогую и безопасную ИПВ.

Выделяют три категории ВРПВ:

цВРПВ - вирусы с историей циркуляции и передачи от человека к человеку;

Белова О. Е., Полиомиелит: риски на пути к успеху ликвидации и стратегии иммунопрофилактики (обзор) // «Живые и биокосные системы». – 2019. – № 28; URL: <http://www.jbks.ru/archive/issue-28/article-6>

иВРПВ - вирусы, выделенные от людей с первичными иммунодефицитными состояниями;

нВРПВ - вирусы, источник происхождения которых неясен.

По планам ГИЛП полное изъятие ОПВ состоится примерно через год после сертификации ликвидации ДПВ. Прекращение использования ОПВ необходимо, чтобы остановить вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) и устранить первичный риск по явления любых типов ПВВП.

Планирование изъятия ОПВ будет начато за два года и будет опираться на опыт, приобретенный во время перехода от тОПВ к бОПВ.

При этом ОПВ останется самым эффективным инструментом реагирования на вспышки полиомиелита даже после сертификации. Чтобы подготовиться к полному изъятию ОПВ и обеспечить быстрое и эффективное реагирование после прекращения использования ОПВ, ГИЛП инициировала создание запасов мОПВ 1-го и 3-го типов, опираясь на опыт создания запасов мОПВ2 [14].

На сегодняшний день необходимым условием для поэтапного отказа от ОПВ в рамках стратегии ликвидации является доступность и повсеместное внедрение ИПВ.

Новые вакцинные препараты должны иметь низкую стоимость, повышенную способность вызывать иммунный ответ со стороны слизистых оболочек и соответствовать требованиям биобезопасности. Для создания новых живых вакцин необходимо использовать вирусы с повышенной генетической стабильностью, чтобы исключить вероятность реверсии вирулентности.

Разработка генетически устойчивых новых ОПВ перешла в фазу 2, а испытание новых противовирусных препаратов продолжается на добровольцах и иВДПВ-инфицированных детях [14].

В числе других исследований: разработка новых ИПВ для снижения затрат, увеличения охвата и снижения рисков от использования живых полиовирусов при производстве вакцин; серологический надзор для оценки иммунитета населения; моделирование инфекционных заболеваний для оценки рисков после прекращения и поддержки экологического надзора; разработка новых методик для эффективного выявления вируса, соблюдения требований контейнмента и измерения иммунитета слизистой; новые технологии доставки ИПВ; клинические исследования новых вакцин и графиков вакцинации [14].

Новое поколение вакцин против полиомиелита

ИПВ играет важную роль в сохранении мира свободным от полиомиелита, так как она используется для повышения иммунитета населения ко всем трем типам полиовируса. Замена ОПВ, применение которой стало недопустимо по соображениям биобезопасности, на ИПВ мешают высокая стоимость последней, необходимость привлечения квалифицированного медицинского персонала для проведения внутримышечных инъекций и менее выраженное влияние на местный иммунитет слизистых оболочек, что препятствует разрыву цепи передачи вируса.

Производство ИПВ из высоковирулентных штаммов создает высокий риск с точки зрения биологической безопасности.

Одним из направлений при разработке нового поколения полиовакцин, которое может сыграть важную роль в завершающей фазе ликвидации полиомиелита и помочь осуществить переход от ОПВ к ИПВ, является создание ослабленных штаммов с повышенной генетической стабильностью, путем предотвращения точечных мутаций, приводящих к реверсии вирулентности.

В ходе экспериментов было обнаружено, что модификация вирусных геномов таким образом, чтобы в генетическом материале оказались редкие для полиовирусного генома кодоны, снижает репликативную способность вируса и выход обладающих инфекционными свойствами вирионов [3]. В результате «ослабленному» вирусу нелегко прибегнуть к реверсии вирулентности и восстановлению репликативной способности, потому что изменение явилось результатом множества мутаций в разных частях генома. Такая «перестановка элементов генома» может иметь важные точки приложения в разработке ослабленных и инактивированных вакцин [10]. Еще одним подходом к разработке генетически устойчивого вакцинного штамма является попытка ограничить способность его рекомбинации с другими вирусами, которая позволяет заменять поврежденные при аттенуации части генома и восстанавливать репликативную способность.

Другим направлением является разработка инактивированной вакцины на основе ослабленных штаммов Сэбина (Sabin IPV, sIPV) или не являющихся инфекционными материалами, такие как вирусоподобные частицы.

В Японии вакцина на основе штаммов Сэбина производится Kaketsuken и Viken в виде комбинированных вакцин против дифтерии, столбняка и коклюша для подкожного введения.

Исследования показали, что при определенной технологии производства, эффективность Sabin IPV была сравнима с эффективностью обычной ИПВ, полученной из дикого штамма Mahoney.

Компания «Билтховен Биолоджикалз Б.В.» (Нидерланды) — научный преемник Голландского института вакцин, одного из первых мировых научных центров, участвовавших в создании вакцин для профилактики полиомиелита — сегодня является одним из четырех мировых производителей ИПВ. При поддержке ВОЗ был разработан процесс производства вакцины sIPV [15] и выданы лицензии ряду компаний в развивающихся странах. ИПВ, полученная на основе вакцинных штаммов Сэбина стала первой вакциной из нового поколения ИПВ. Ее производство несет более низкие риски в сфере биобезопасности, но решить все проблемы эта вакцина не может. В частности, в соответствии с Глобальным планом действий ВОЗ [16], после прекращения циркуляции диких вирусов и использования ОПВ, штаммы Сэбина должны содержаться в таких же строгих условиях, как и дикие штаммы. Производство таких вакцин должно быть доведено до уровня безопасности BSL-3/polio, что создает препятствия разработке и внедрению.

Ведутся работы по созданию более безопасных штаммов, которые могут быть использованы для производства ИПВ. Они должны удовлетворять условию непатогенности и устойчивости ослабленного фенотипа, чтобы избежать реверсии вирулентности и возобновления циркуляции, даже при проникновении вируса в окружающую среду.

Другим подходом к созданию новых инактивированных вакцин против полиомиелита является попытка снизить стоимость и/или повысить их иммуногенность (что позволит уменьшить дозу антигена, необходимого для выработки иммунитета). Снижение затрат может быть достигнуто благодаря увеличению выхода вирусных частиц путем введения новых производственных процессов и клеточных субстратов. Еще одним способом снизить стоимость производства вакцины является использование альтернативных путей введения, что приведет к увеличению иммуногенности и позволит снизить вводимую дозу. Решить эту задачу позволяет добавление адъювантов, как традиционных (гидроксид алюминия), так и новых в комбинации с вакцинами против полиовируса. Изучаются новые адъюванты, такие как эмульсии типа «масло в воде» [2] и агонисты толл-подобных рецепторов и других элементов неспецифичной иммунной защиты. Показано, что некоторые адъюванты при внутримышечном введении увеличивают иммунный ответ со стороны слизистой оболочки [8].

Еще один подход основан на предположении о том, что внутрикожное введение антигенов более эффективно по сравнению с внутримышечным.

Было показано, что минимальная фракциональная доза ИПВ для создания иммунитета выше предполагаемой 1/5 полной внутримышечной дозы [13]. Внутрикожное введение - вариант вакцинации, которую можно осуществлять при помощи устройств для безыгольного введения. Альтернативным вариантом внутрикожного введения является использование «микроигольных пластырей» [7], с растворимыми пластиковыми микроиглами, покрытыми антигеном, для внутрикожной доставки ИПВ.

Все эти новые подходы касаются разработки инактивированной моновакцины против полиомиелита, которая может сыграть важную роль в завершающей фазе ликвидации полиомиелита и помочь осуществить переход от ОПВ к ИПВ.

В разработке находятся и вакцины ИПВ в комбинации с другими антигенами в виде четырехвалентной (дифтерия-столбняк-бесклеточная коклюшная-ИПВ), пятивалентной (дифтерия-столбняк-бесклеточная коклюшная-ИПВ-ХИБ) или (дифтерия-столбняк-бесклеточная коклюшная-ИПВ-гепатит В), и шестивалентной вакцины, сочетающей все эти антигены.

Одновременно с разработкой новых вакцин идет поиск новых противовирусных препаратов, которые позволят избавить пациентов с иммунодефицитом от вируса и смогут защитить население в чрезвычайной ситуации, при возникновении вспышки после ликвидации или для лечения лиц, случайно контактировавших с полиовирусом [4].

В России, кроме препаратов «Нанолека» и Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова (пока живая вакцина), зарегистрированы вакцины от полиомиелита от GlaxoSmithKline (Полиорикс) и от Sanofi (Имовакс Полио).

Инактивированная полиовакцина Центра Чумакова прошла цикл клинических испытаний. Российский препарат разрабатывался в соответствии с требованиями ВОЗ на основе аттенуированных штаммов Сэбина. Производить ИПВ будут по полному циклу (включая субстанции) на площадке «Нанолек» в Кировской области. Выпуск готовой лекарственной формы планируется начать с 2020 года, субстанции – с 2023 года. Предполагается, что это позволит полностью удовлетворить растущие потребности российского рынка и наладить экспорт в страны ЕАЭС и на другие зарубежные рынки по сотрудничеству с ЮНИСЕФ и ВОЗ.

В планы Центра им. М.П. Чумакова также входит создание комбинированной вакцины с ИПВ-компонентом, использование которой позволит значительно снизить инъекционную нагрузку на детей.

Стратегия по завершению ликвидации полиомиелита на 2019–2023 гг.

На Всемирной ассамблее здравоохранения была представлена новая стратегия, в которой излагается «дорожная карта» по достижению прочного мира, свободного от всех полиовирусов, к 2023 году [14].

Цели Стратегии по завершению ликвидации полиомиелита на 2019–2023 гг.

Ликвидация: остановить распространение всех диких полиовирусов (ДПВ); остановить все вспышки циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения (цПВВП) в срок до 120 дней после выявления и устранить риск появления ПВВП в будущем.

Интеграция: способствовать укреплению систем иммунизации и здравоохранения для достижения цели по ликвидации полиомиелита и сохранения достигнутых результатов; обеспечить эффективный надзор за полиовирусом посредством интеграции со всеобъемлющими системами надзора за вакциноуправляемыми заболеваниями (ВУЗ) и инфекционными болезнями; подготовиться к будущим вспышкам и чрезвычайным ситуациям и обеспечить реагирование на них.

Сертификация и контейнмент: сертифицировать ликвидацию ДПВ; обеспечить контейнмент всех полиовирусов.

Более 20 миллионов добровольцев, более 2,5 миллиарда вакцинированных детей и более 30 лет работы в 200 странах - впечатляющие результаты, усилия людей и ресурсы одного из крупнейших в истории государственно-частных партнерств – Глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита. Ликвидация полиомиелита – задача глобального общественного здравоохранения, преодолевающая географические границы и социально-культурные различия.

ГИЛП назвала пять причин, по которым полиомиелит можно ликвидировать [6].

Полиовирус вызывает острые (неперсистентные) инфекции

Вирус вызывает острые кратковременные инфекции, а это означает, что человек, зараженный полиовирусом, может передать вирус только в течение ограниченного периода времени. Длительное заражение дикими полиовирусами никогда не было зарегистрировано, и в большинстве случаев инфицированные люди могут передавать вирус только в течение 1-2 недель.

Вирус передается только инфицированными людьми

Некоторые заболевания могут передаваться множеством способов, что делает невозможной их ликвидацию. Полиовирус, как правило, передается

фекально-оральным путем. Ликвидация полиомиелита - задача не из легких, но способ передачи полиомиелита упрощает возможность бороться с этой болезнью.

Время жизни полиовируса в окружающей среде конечно

Сегодня остался только один штамм дикого полиовируса, который продолжает инфицировать людей (раньше было три штамма полиовируса, которые регулярно заражали людей). Дикая полиовирус не может существовать в течение длительных периодов вне человеческого организма. Если вирус не может найти невакцинированного человека для заражения, он погибает. Вот почему нужно вакцинировать каждого ребенка. Продолжительность выживания полиовируса варьируется в зависимости от условий, таких как температура, и инфекционность полиовируса уменьшается со временем.

Человек - единственный резервуар

Сотни болезней могут передаваться насекомыми, животными и людьми. Одной из причин, которая делает полиомиелит потенциально искоренимым, является тот факт, что полиомиелит – антропоноз, человек - единственный переносчик полиовируса. Полиовирус не обнаруживается и не переносится животными, несмотря на неоднократные попытки документировать это.

Иммунизация полиовакциной прерывает передачу вируса

Кроме того, что существуют два типа вакцин против полиомиелита, вакцинация против полиомиелита создает коллективный иммунитет, увеличивая долю населения, неуязвимого к этому заболеванию.

Массовые кампании с использованием оральной вакцины против полиомиелита, когда все дети в географическом районе иммунизируются одновременно, останавливают циркуляцию дикого полиовируса, повышая иммунитет населения до такой степени, что передача полиомиелита не может быть устойчивой.

С тех пор, как в 1988 году мир начал глобальную борьбу с полиомиелитом, полиомиелит ликвидирован в 125 странах, глобальная заболеваемость полиомиелитом сократилась на 99%; успешно уничтожены определенные штаммы вируса.

В настоящее время только три страны никогда не прекращали передачу полиовируса. Этот марафон общественного здравоохранения приближается к цели.

Заключение

Человечество находится на решающем рубеже борьбы с полиомиелитом. За 30-летний период со дня принятия программы глобальной ликвидации полиомиелита был достигнут колоссальный успех в деле искоренения заболеваемости полиомиелитом. Применение вакцин в практике здравоохранения привело к почти полному прекращению циркуляции диких штаммов полиовирусов. В настоящее время 80 % населения планеты живет в сертифицированных на отсутствие полиомиелита регионах. Но постоянно меняющаяся эпидемиологическая обстановка и социально-экономические факторы вынуждают непрерывно совершенствовать существующие вакцины и внедрять инновационные продукты, отвечающие новым запросам.

Современная стратегия ликвидации полиомиелита, рекомендованная ВОЗ, включает:

- поддержание на высоком (не менее 95 %) уровне охвата прививками против полиомиелита детского населения при проведении плановой иммунизации;
- проведение Национальных дней иммунизации в странах эндемичных или бывших эндемичными по полиомиелиту;
- совершенствование эпидемиологического надзора за острыми вялыми параличами.

Список сокращений

БОПВ Бивалентная оральная полиовакцина

ВАПП Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит

ВОЗ Всемирная организация здравоохранения

ВРПВ Вакциннородственный полиовирус

ГИЛП Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита

ДПВ Дикий полиовирус

ДПВ1 Дикий полиовирус 1-го типа

ДПВ2 Дикий полиовирус 2-го типа

ДПВ3 Дикий полиовирус 3-го типа

иВДПВ Полиовирус вакцинного происхождения, осложненный иммунодефицитом

ИПВ Инактивированная полиомиелитная вакцина

МОПВ Моновалентная оральная полиовакцина

МОПВ1, 2, 3 Моновалентная оральная полиовакцина 1, 2, 3-го типа

НОПВ Новая оральная полиовакцина

НОПВ2 Новая оральная полиовакцина 2-го типа

ОВП Острый вялый паралич

ОПВ Оральная полиовакцина

ПВ2, 3 Полиовирус 2, 3-го типов

ПВВП Полиовирус вакцинного происхождения

СНДИ Субнациональный день иммунизации

тОПВ Трехвалентная оральная полиовакцина

цПВВП Циркулирующий полиовирус вакцинного происхождения

цПВВП1 Циркулирующий полиовирус вакцинного происхождения 1-го типа

цПВВП2 Циркулирующий полиовирус вакцинного происхождения 2-го типа

цПВВП3 Циркулирующий полиовирус вакцинного происхождения 3-го типа

Список литературы

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». Роспотребнадзор, 2019
2. Baldwin SL, Fox CB et al. Increased potency of an inactivated trivalent polio vaccine with oil-in-water emulsions. *Vaccine* 2011; 29 (4): 644-649.
3. Burns CC, Shaw J et al. Modulation of poliovirus replicative fitness in HeLa cells by deoptimization of synonymous codon usage in the capsid region. *J. Virol.* 2006; 80 (7): 3259-3272.
4. McKinlay MA, Collett MS et al. Progress in the development of poliovirus antiviral agents and their essential role in reducing risks that threaten eradication. *J Infect Dis.* 2014 Nov 1;210 Suppl 1:S447-53.
5. Dowdle W, Kew O. Vaccine-derived polioviruses: is it time to stop using the word rare»? *J. Infect. Dis.* 2006; 194: 539-541.
6. Global Polio Eradication Initiative
7. Edens C, Collins ML et al. Measles vaccination using a microneedle patch. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3403-3409.
8. Ivanov AP, Dragunsky EM et al. 1,25-dihydroxyvitamin d3 enhances systemic and mucosal immune responses to inactivated poliovirus vaccine in mice. *J. Infect. Dis.* 2006; 193 (4): 598-600.
9. John TJ, Jain H et al. Monovalent type 1 oral poliovirus vaccine among infants in India: report of two randomized double-blind controlled clinical trials. *Vaccine.* 2011; 29 (34): 5793-5801.
10. Mueller S, Coleman JR et al. Live attenuated influenza virus vaccines by computer-aided rational design. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28 (7): 723-726.
11. Polio: Statement of the Twenty-first IHR Emergency Committee. WHO
12. Sabin AB. Characteristics and genetic potentialities of experimentally produced and naturally occurring variants of poliomyelitis virus. *Ann. NY Acad. Sci.* 1955; 61 (4):924-938.
13. Soonawala D, Verdijk P et al. Intradermal fractional booster dose of inactivated poliomyelitis vaccine with a jet injector in healthy adults. *Vaccine.* 2013; 31 (36): 3688-3694.
14. The GPEI Polio Endgame Strategy 2019-2023
15. Verdijk P, Rots NY et al. Clinical development of a novel inactivated poliomyelitis vaccine based on attenuated Sabin poliovirus strains. *Expert. Rev. Vaccines.* 2011; 10 (5): 635-644.
16. World Health Organization. Global action plan for laboratory containment of wild polioviruses, 3rd edn. WHO. Geneva. 2004.

Spisok literary

1. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-e'pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2018 godu». Rospotrebnadzor, 2019
2. Baldwin SL, Fox CB et al. Increased potency of an inactivated trivalent polio vaccine with oil-in-water emulsions. *Vaccine* 2011; 29 (4): 644-649.
3. Burns CC, Shaw J et al. Modulation of poliovirus replicative fitness in HeLa cells by deoptimization of synonymous codon usage in the capsid region. *J. Virol.* 2006; 80 (7): 3259-3272.
4. McKinlay MA, Collett MS et al. Progress in the development of poliovirus antiviral agents and their essential role in reducing risks that threaten eradication. *J Infect Dis.* 2014 Nov 1;210 Suppl 1:S447-53.
5. Dowdle W, Kew O. Vaccine-derived polioviruses: is it time to stop using the word rare»? *J. Infect. Dis.* 2006; 194: 539-541.
6. Global Polio Eradication Initiative
7. Edens C, Collins ML et al. Measles vaccination using a microneedle patch. *Vaccine.* 2013; 31 (34): 3403-3409.
8. Ivanov AP, Dragunsky EM et al. 1,25-dihydroxyvitamin d3 enhances systemic and mucosal immune responses to inactivated poliovirus vaccine in mice. *J. Infect. Dis.* 2006; 193 (4): 598-600.
9. John TJ, Jain H et al. Monovalent type 1 oral poliovirus vaccine among infants in India: report of two randomized double-blind controlled clinical trials. *Vaccine.* 2011; 29 (34): 5793-5801.
10. Mueller S, Coleman JR et al. Live attenuated influenza virus vaccines by computer-aided rational design. *Nat. Biotechnol.* 2010; 28 (7): 723-726.
11. Polio: Statement of the Twenty-first IHR Emergency Committee. WHO
12. Sabin AB. Characteristics and genetic potentialities of experimentally produced and naturally occurring variants of poliomyelitis virus. *Ann. NY Acad. Sci.* 1955; 61 (4):924-938.
13. Soonawala D, Verdijk P et al. Intradermal fractional booster dose of inactivated poliomyelitis vaccine with a jet injector in healthy adults. *Vaccine.* 2013; 31 (36): 3688-3694.
14. The GPEI Polio Endgame Strategy 2019-2023
15. Verdijk P, Rots NY et al. Clinical development of a novel inactivated poliomyelitis vaccine based on attenuated Sabin poliovirus strains. *Expert. Rev. Vaccines.* 2011; 10 (5): 635-644.
16. World Health Organization. Global action plan for laboratory containment of wild polioviruses, 3rd edn. WHO. Geneva. 2004.