

УДК: 10.18522/2308-9709-2020-33-6
<https://new.jbks.ru/archive/issue-33/article-6>

Успехи и проблемы в ликвидации полиомиелита. Эволюция вакцин (обзор)

[Белова О. Е.¹](#)

1. ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»

Полиомиелит – инфекционное вирусное заболевание, вызываемое тремя серотипами полиовируса. Он поражает центральную нервную систему и может вызвать паралич. Существуют две эффективные вакцины, защищающие от полиомиелита – инактивированная (ИПВ), вводится путем инъекции, и живая аттенуированная оральная полиовакцина (ОПВ). Кампания вакцинации до того, как была остановлена из-за пандемии коронавируса, почти преуспела в ликвидации полиомиелита. С 1988 года число случаев заболевания диким полиовирусом уменьшилось более чем на 99%. Но в последние годы усилия по ликвидации полиомиелита были затруднены вспышками полиовируса вакцинного происхождения, когда реципиенты ОПВ выделяли мутантные варианты штаммов Сэбина со стулом, которые могли стать патогенными полиовирусами вакцинного происхождения и циркулировать среди населения, вызывая заболевания у непривитых людей. Полиомиелит будет полностью искоренен только тогда, когда будут устранены все источники вируса, включая дикий полиовирус (ДПВ) и полиовирус вакцинного происхождения (ПВВП). В настоящее время больше случаев полиомиелита вызвано ПВВП во всем мире, чем ДПВ, и продолжающееся использование ОПВ Сэбина привело к дополнительным вспышкам ПВВП. Для полной ликвидации полиовируса необходима более безопасная, более генетически стабильная, живая аттенуированная вакцина. В статье обобщен прогресс в деле глобальной ликвидации полиомиелита и текущие проблемы. Рассмотрены желаемые характеристики и новые технологии производства вакцин, которые могут найти применение в условиях полной ликвидации вируса. Проанализированы успехи в разработке улучшенных штаммов ОПВ на основе инновационных стратегий.

Введение

С тех пор как в 1988 году была создана Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (GPEI), два из трех серотипов дикого полиовируса (ДПВ) (типы 2 и 3) были ликвидированы. Передача дикого полиовируса типа 1 (ДПВ1) продолжается только в Афганистане и Пакистане [11]. Хотя заболеваемость ДПВ1 ежегодно снижалась в течение 2015–2017 годов, заболеваемость в Афганистане и Пакистане с 2018 года увеличилась. В 2019 году Афганистан и Пакистан сообщили о самом высоком количестве случаев ДПВ1 (174) с 2014 года. Паралитический полиомиелит также может быть вызван циркулирующим полиовирусом вакцинного происхождения (цПВВП). Вспышки цПВВП наблюдаются в районах с низким охватом иммунизацией. После глобального изъятия ОПВ, содержащей тип 2 (ОПВ2), в апреле 2016 года число вспышек цПВВП типа 2 (цПВВП2) возросло по количеству и географическому охвату.

Осложняя усиление передачи полиовируса в течение 2020 года, пандемия COVID-19 и меры по смягчению последствий привели к приостановке мероприятий по иммунизации и нарушениям эпиднадзора за полиовирусом. Когда пандемия COVID-19 стихнет, потребуются дополнительная поддержка для возобновления мероприятий по ликвидации полиомиелита. Существенные усилия по решению программных задач имеют важное значение для безопасного восстановления и расширения масштабов деятельности на местах по борьбе с полиомиелитом в 2020 году, включая использование стабилизированной оральной вакцины против полиовируса типа 2 для предотвращения новых случаев возникновения цПВВП2.

Глобальные успехи в прошлом и текущие сбои

В 1988 году Всемирная ассамблея здравоохранения заявила о своей приверженности искоренению дикого полиовируса (ДПВ), о котором сообщалось в 125 эндемичных странах. С тех пор в мире произошло снижение с примерно 350 000 случаев в 1988 году до 33 зарегистрированных случаев к концу 2018 года. С 2016 года дикий полиовирус не регистрировался в Африке, и 25 августа 2020 г. Африканский регион ВОЗ сертифицирован как свободный от дикого полиовируса после четырех лет отсутствия заболевших. Благодаря этой исторической вехе пять из шести регионов ВОЗ, представляющих более 90% населения мира, теперь свободны от дикого полиовируса, что приближает мир к достижению глобальной ликвидации полиомиелита. По оценкам ВОЗ, было предотвращено 1,5 миллиона случаев смерти детей, и более 18 миллионов человек, которые могли бы были парализованы, могут ходить сегодня благодаря систематической иммунизации против полиомиелита [11].

Существует три штамма ДПВ (тип 1, тип 2 и тип 3). Трехвалентная оральная полиовакцина (тОПВ) индуцировала высокую степень сероконверсии типа 2; следовательно, передача была легко и быстро прервана, и к 1999 году тип 2 был полностью ликвидирован во всем мире. Тем временем была введена двухвалентная ОПВ для типов 1 и 3, которая показала превосходство над тОПВ и более высокую иммуногенность по сравнению с типом 3; глобальная ликвидация типа 3 была официально объявлена в октябре 2019 г. Несмотря на достижение ликвидации типов 2 и 3 и снижение более чем на 90% распространения типа 1 с 2014 года, детский паралич от инфекций ДПВ типа 1 все еще регистрировался в двух оставшихся эндемичных странах.

Оставшимися двумя странами, где сообщается о продолжающейся передаче ДПВ типа 1, являются Афганистан и Пакистан, в которых находится единственный глобальный резервуар ДПВ1.

Афганистан и Пакистан рассматриваются как единый эпидемиологический блок, где в 2019 году отмечено осложнение ситуации в связи с ростом числа случаев полиовирусной инфекции, вызванной ДПВ типа 1, по сравнению с предыдущим пятилетним периодом. Выявлено распространение ДПВ типа 1 с эндемичных территорий в свободную от полиомиелита страну (Иран). Кроме того, ежегодно эпидситуация осложняется вспышками полиовирусной инфекции, вызванной циркулирующими полиовирусами вакцинного происхождения (цПВВП).

С начала 2019 г. количество случаев ДПВ в Пакистане резко возросло. Это последовало за 18-месячным периодом с января 2017 года до середины 2018 года, когда Пакистан достиг наименьшего числа случаев заболевания ДПВ типа 1 за последние 10 лет, включая несколько месяцев без единого зарегистрированного случая. Во всем мире ежегодное количество случаев ДПВ типа 1 составляло 22 в 2017 году и 33 случая в 2018 году, что указывает на упущенную возможность прекращения передачи ДПВ.

По состоянию на 31 декабря 2019 года число зарегистрированных случаев ДПВ1 в Пакистане возросло до 145, что составляет 80% от общего числа случаев заболевания; 44% собранных проб окружающей среды были положительными для ДПВ1, что свидетельствует о широком распространении вируса по всей стране. Кроме того, сообщалось об экспорте вируса в Иран. Однако связанных с этим случаев паралича обнаружено не было. Между тем, по состоянию на 31 декабря 2019 года Афганистан сообщил о 29 случаях ДПВ1. Эндемичская передача ДПВ продолжается в пограничных районах Афганистана и Пакистана. Обе страны сталкиваются с текущими проблемами, включая отказ от вакцин, усталость от кампании полиомиелита и охват мобильных групп населения.

Рост числа случаев полиомиелита в 2019 году поставил под угрозу цель его глобальной ликвидации. До тех пор, пока передача ДПВ в этих странах не будет прервана, все страны по-прежнему подвержены риску ввоза ДПВ, особенно в уязвимые страны со слабыми системами общественного здравоохранения, неоптимальными службами иммунизации и поездками или торговыми связями с эндемичными странами. Согласно глобальной оценке, неспособность искоренить ДПВ может привести к 200 000 новых случаев ДПВ в год в течение следующих 10 лет. Следовательно, важно обеспечить глобальную ликвидацию ДПВ.

Глобальный стратегический план ликвидации полиомиелита определил пять приоритетных стратегических мероприятий, которые включают: 1) высокий уровень плановой иммунизации; 2) мероприятия по дополнительной иммунизации (SIA; целевой охват выше 95%); 3) наблюдение за острым вялым параличом (ОВП) (цель = 2/100 000 среди лиц в возрасте ≤15 лет); 4) кампании по зачистке (при необходимости); и 5) уход за детьми с постполиомиелитным параличом [12]. Неспособность реализовать стратегические подходы приводит к риску либо неустановленных завозных случаев, либо опасной задержки реагирования на завоз ДПВ.

Хотя в Африке был достигнут прогресс в отношении дикого полиовируса, предстоит еще много работы, чтобы положить конец передаче инфекции в Пакистане и Афганистане. Аналогичным образом, значительно большее, чем ожидалось, число вспышек циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения типа 2 (цПВВП2), является еще одной серьезной проблемой (в т.ч. в Африканском регионе ВОЗ).

Страны, где продолжается передача с потенциальным риском международного распространения:

ДПВ1 – Афганистан, Пакистан

цПВВП1 – Малайзия, Мьянма, Филиппины

цПВВП2 – Афганистан, Ангола, Бенин, Буркина-Фасо, Гана, Демократическая Республика Конго, Замбия, Камерун, Китай, Кот-д'Ивуар, Малайзия, Мали, Нигер, Нигерия, Пакистан, Сомали, Того, Филиппины, Центрально-Африканская Республика, Чад, Эфиопия

Страны, где прервана местная передача цПВВП, но остающиеся уязвимыми: Мозамбик (цПВВП2), Папуа -Новая Гвинея (цПВВП1), Индонезия (цПВВП1)

Дикий полиовирус

Глобальная ситуация по-прежнему вызывает серьезную обеспокоенность в связи с увеличением числа случаев ДПВ1, которое началось в 2019 году и продолжалось в 2020 году. В этом году было зарегистрировано 104 случая ДПВ1 по состоянию на 26 августа 2020 года по сравнению с 84 за тот же период в 2019 году, но все еще без существенного успеха в обратном направлении этой тенденции к росту.

В Пакистане передача ДПВ1 по-прежнему широко распространена, на что указывают как эпиднадзор за острым вялым параличом (ОВП), так и отбор проб окружающей среды. Южный Хайбер-Пахтунхва становится новым резервуаром ДПВ1, а в некоторых районах, таких как Карачи и квартал Кветта, бесперебойной передачи. Также произошла экспансия ДПВ1 в ранее свободные от полиомиелита области в Синде и Пенджабе.

В Афганистане ситуация с безопасностью остается очень сложной. Недоступность и пропущенные дети, особенно в южном регионе, привели к большой когорте восприимчивых детей в этой части Афганистана. Риск серьезного роста заболеваемости растет, и в других частях страны, где в течение некоторого времени не было ДПВ1, существует риск возникновения вспышек. Число провинций, сообщивших о ДПВ1, увеличилось с трех в 2019 году до 11 в 2020 году. Это снова увеличит риск международного распространения [13].

В последнее время имели место случаи международного распространения вирусов из Пакистана в Афганистан и из Афганистана в Пакистан. Постоянная частота международного распространения ДПВ1 между двумя странами и возросшая уязвимость в других странах, где пандемия COVID-19 оказала негативное влияние на обычную иммунизацию и профилактику полиомиелита, являются двумя основными факторами, позволяющими предположить, что риск международного распространения может быть на самом высоком уровне с 2014 года. Хотя закрытие границ и локдаун могут снизить риск в краткосрочной перспективе, пока он действует, в более долгосрочной перспективе он будет перевешен снижением иммунитета населения из-за нарушения вакцинации и возобновления нормального перемещения населения.

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на программы общественного здравоохранения, включая ликвидацию полиомиелита. В результате, риск международного распространения полиомиелита, вероятно, значительно увеличился. В то же время инфраструктура полиомиелита, которая была разработана в Пакистане и Афганистане, использовалась для оказания помощи в отслеживании и в рамках ответных мер на COVID-19.

Полиовирус вакцинного происхождения

Циркулирующие полиовирусы вакцинного происхождения (цПВВП) встречаются редко и могут возникать, если ослабленный штамм полиовируса, содержащийся в пероральной полиовакцине (ОПВ), циркулирует в недостаточно иммунизированных популяциях в течение длительного периода времени. Если недостаточно детей вакцинировано против полиомиелита, вирус, ослабленный вакцинацией, может переходить от одного человека к другому и со временем генетически превращаться в форму, которая может вызвать паралич.

Вспышки цПВВП останавливаются с использованием тех же стратегий, которые способствовали прогрессу в борьбе с полиомиелитом - обеспечение охвата ОПВ каждого ребенка посредством высококачественных кампаний иммунизации. В последние годы программа по полиомиелиту успешно остановила вспышки цПВВП в нескольких странах, в том числе в раздираемой войной Сирии и в сложной местности в Папуа-Новой Гвинее.

ЦПВВП типа 2 (цПВВП2) в настоящее время является наиболее распространенной формой вируса вакцинного происхождения, а вакцина, которая в настоящее время используется для борьбы с ним, - это моновалентная пероральная вакцина против полиомиелита (МОПВ2). ЦПВВП были признаны чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Чтобы искоренить все формы полиомиелита, страны должны уделять приоритетное внимание поддержанию строгого эпиднадзора за болезнями и повышению качества кампаний иммунизации, чтобы обеспечить охват вакцинами против полиомиелита всех детей.

Множественные вспышки циркулирующего ПВВП (цПВВП) в четырех регионах ВОЗ (в регионах Африки, Восточного Средиземноморья, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана) вызывают серьезную обеспокоенность. В отличие от исторического опыта, международное распространение цПВВП2 стало довольно частым явлением, с недавним распространением из Чада и ЦАР в Камерун; Нигерии, Того и Ганы в Кот-д'Ивуар; Нигерии в Бенин, Ганы в Буркина-Фасо, Нигерии в Мали, Того в Нигер, Ганы и Бенина в Того, Анголы в ДР Конго и Пакистана в Афганистан. Кроме того, недавно в Эфиопии зарегистрированы новые случаи, связанные с использованием МОПВ2 [13]. Вспышки регистрируются в новых географических регионах, например, на Филиппинах и в Малайзии. К концу августа 2020 года в мире было зарегистрировано в шесть раз больше случаев полиомиелита вакцинного происхождения по сравнению с тем же периодом в 2019 году.

В 2020 году в Западной Африке и Эфиопии были отмечены высокие уровни передачи цПВВП2, и из-за пандемии реакция на вспышку была значительно затруднена, причем во многих районах, где в последнее время регистрировались случаи, не было ответной реакции на иммунизацию [14].

Новая оральная вакцина против полиомиелита типа 2, как ожидается, станет важным новым инструментом, позволяющим остановить порочный круг использования одновалентной ОПВ2 Сэбина для борьбы со вспышками, но в свою очередь причины новых вспышек цПВВП2 [13].

Влияние COVID-19

Во многих странах, инфицированных полиовирусом, пандемия COVID-19 в разной степени, иногда значительно, нарушает эпиднадзор за полиомиелитом, что приводит к необычной степени неопределенности в отношении текущей истинной эпидемиологии полиомиелита. Все страны сообщили об отсрочке ответов на иммунизацию, что еще больше увеличивает риск. В целом с конца февраля - начала марта 2020 г. более 60 кампаний вакцинации от полиомиелита были приостановлены в 38 странах мира. Шесть миллионов доз вакцины были доставлены в эти страны и не были использованы. Еще 100 миллионов доз были закуплены, но все еще ожидают отправки из-за нарушенных авиаперевозок. Кроме того, во многих странах на пандемию негативно повлияла обычная иммунизация. Существуют свидетельства того, что в некоторых странах, зараженных полиовирусом, пандемия еще не достигла своего пика. Поскольку международные поездки начинают возвращаться, существует неизвестный риск экспорта полиовирусов. Впереди много других проблем, таких как влияние COVID-19 на доверие населения и поддержку иммунизации, возможность возникновения других эпидемий, таких как корь, риски для работников на передней линии и способы управления ими, а также риск мероприятий по иммунизации, связанные со вспышками COVID-19, как истинными, так и ложными.

Положительным моментом является то, что вклад инфраструктуры полиомиелита, такой как Национальный центр по чрезвычайным ситуациям в Пакистане, в усилия по борьбе с пандемией был значительным. В дальнейшем есть возможность позитивно связать ликвидацию полиомиелита и ответные действия на пандемию [13].

Ситуация в России

Российская Федерация сохраняет свободный от полиомиелита статус. Завоз на территорию страны ДПВ и цВРПВ предотвращен. Помимо завоза на территорию Российской Федерации ДПВ/цВРПВ актуальным остается риск возникновения вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП).

Единственным мероприятием по профилактике полиовирусной инфекции, в том числе появления ВРПВ и вакциноассоциированного полиомиелита (ВАПП), является качественно организованная плановая иммунизация детского населения.

В 2019 году в Российской Федерации показатели охвата своевременной иммунизацией против полиомиелита детей в декретированных возрастах достигли регламентированного уровня - не менее 95%. Вместе с тем, показатель охвата своевременной иммунизацией против полиомиелита детей в возрасте 12 месяцев не достигнут в 9 субъектах страны, в возрасте 24 месяцев - также в 9, охвата ревакцинацией в 14 лет - в 2.

В 2019 году в 5 субъектах страны зарегистрировано 6 случаев полиомиелита, из них 5 случаев ВАПП и 1 случай полиомиелита неуточненной этиологии. В основном, случаи ВАПП зарегистрированы у детей, не привитых против полиомиелита по причине отказа родителей.

Выявление случаев ВАПП, выделение ВРПВ свидетельствует о проблемах в области организации иммунопрофилактики полиомиелита в ряде территорий. Основными причинами отсутствия прививок у детей являются следование антипрививочному движению родителей с последующим отказом от иммунизации и длительные, не всегда обоснованные медицинские отводы от иммунизации [1].

Надзор за полиовирусом

Передача ДПВ и цПВВП в основном выявляется с помощью эпиднадзора за острым вялым параличом (ОВП) среди детей в возрасте до 15 лет и подтверждается тестированием образцов кала в аккредитованных ВОЗ лабораториях в рамках Глобальной сети лабораторий полиомиелита. Как следует из опубликованных показателей эффективности эпиднадзора за ОВП для 40 стран в течение 2018-2019 годов [7], среди 22 стран, сообщивших о случаях ДПВ или цПВВП в 2018 и 2019 годах, 11 (Афганистан, Бенин, Буркина-Фасо, Бирма [Мьянма], Чад, Эфиопия, Гана, Нигерия, Пакистан, Сомали и Замбия) соответствовали пороговым критериям для двух основных показателей адекватного эпиднадзора за ОВП на национальном уровне в течение двух лет; пять стран (Центрально-Африканская Республика [ЦАР], Демократическая Республика Конго [ДРК], Малайзия, Папуа-Новая Гвинея и Филиппины) не соответствовали критериям адекватного эпиднадзора в течение года; и пять стран (Ангола, Индонезия, Мозамбик, Нигер и Того) соответствовали критериям обоих показателей эпиднадзора в 2018 году, но не в 2019 году. Показатели существенно различаются на субнациональном уровне; индикаторы на национальном уровне часто скрывают субнациональные показатели [10]. Многие страны с недавней передачей полиовируса и без нее дополняют эпиднадзор за ОВП надзором за окружающей средой (тестирование сточных вод на наличие полиовируса), что позволяет проводить более быстрое и чувствительное обнаружение циркуляции полиовируса там, где оно реализовано. Постоянные

пробелы в качестве эпиднадзора за качеством полиовируса очевидны, когда секвенирование генома изолятов идентифицирует полиовирусы после длительных периодов необнаруженной циркуляции [4]. Дальнейшее укрепление систем эпиднадзора необходимо для подтверждения отсутствия передачи полиовируса.

В завершающей стадии программы ликвидации полиомиелита эпиднадзор за серологической распространенностью полиовируса в восприимчивых группах населения имеет основополагающее значение для мониторинга подверженности циркуляции полиовируса в странах, свободных от полиовируса, для поддержания статуса страны, свободной от полиовируса, и показателей сероконверсии в странах, где полиовирус является эндемичным, для оценки эффективности программ вакцинации.

Вакцинация против полиовируса

История создания и применения вакцин против полиомиелита – пример эволюции вакцин под влиянием меняющейся эпидемиологической обстановки. Две главные вакцины против полиомиелита – инактивированная вакцина Солка (ИПВ) и живая оральная вакцина Сэбина (ОПВ) имеют свои преимущества и недостатки

Инактивированная полиовирусная вакцина (ИПВ) – инъекционная вакцина, содержащая три серотипа полиовируса. Использование ИПВ не может генерировать цПВВП, но эти вакцины не индуцируют первичный иммунитет слизистой оболочки кишечника, поэтому использование ИПВ неэффективно для прерывания передачи в условиях, где передача происходит преимущественно фекально-оральным путем. Тем самым только одна ИПВ не является решением.

В отличие от ИПВ, штаммы ОПВ реплицируются в кишечнике и индуцируют иммунитет слизистой оболочки, необходимый не только для ограничения полиовирусной инфекции и заболевания, но также для прерывания передачи от человека к человеку.

Исторически трехвалентная ОПВ (тОПВ), в которой используются аттенуированные штаммы Сэбина живых полиовирусов типов 1, 2 и 3, была основным средством ликвидации полиомиелита в большинстве стран. Выбор ОПВ был основан на ее низкой стоимости, простоте введения, индукции как слизистого, так и гуморального иммунитета и передаче вакцинного вируса неиммунизированным контактам.

Однако, поскольку в ОПВ используются живые полиовирусы, существует небольшой риск того, что некоторые из вакцинных вирусов могут генетически мутировать из исходного аттенуированного штамма и восстанавливать вирулентность посредством реверсии ключевых ослабляющих мутаций, что в районах с низким охватом вакцинацией приведет к появлению циркулирующих полиовирусов вакцинного происхождения (цПВВП), причем тип 2 (цПВВП2) более склонен к реверсии. Как только передача дикого полиовируса (ДПВ) будет остановлена во всем мире, вирусы, используемые в составе ОПВ, станут единственным источником живых полиовирусов в обществе и потенциально могут возобновить эндемическую и эпидемическую передачу полиовируса.

По этой причине по мере того, как мир приближается к ликвидации полиомиелита, ГИЛП работает со странами и партнерами над поэтапным прекращением использования ОПВ, первой частью которого стал глобальный переход с тОПВ на бОПВ (двухвалентную ОПВ) в апреле 2016 г., содержащую полиовирусы типов 1 и 3. После искоренения ДПВ2 в 1999 г. последующее бремя полиовируса типа 2 перешло в форму ПВВП2. Чтобы исключить риск дальнейших вспышек ПВВП2, в связи с переходом на вакцину компонент типа 2 (ОПВ2) был исключен из программ иммунизации по всему миру. Несмотря на изъятие ОПВ2 Сэбина, вспышки цПВВП продолжали появляться в районах высокого риска.

С мая 2016 года после того, как трехвалентная ОПВ (тОПВ, содержащая штаммы Сэбина типов 1, 2 и 3) была выведена из употребления, только двухвалентная ОПВ (штаммы Сэбина типа 1 и 3) и инъекционная инактивированная полиовирусная вакцина (ИПВ, содержащая антигены) для всех трех серотипов) использовались в рутинных программах иммунизации во всем мире. В 2018 году предполагаемый глобальный охват, по крайней мере, тремя дозами вакцины против полиовируса (Ро3) детей в возрасте до 1 года, получавших услуги регулярной иммунизации, составлял 89%, и, по крайней мере, рекомендуемой одной полной дозой или двумя дробными дозами ИПВ (IPV1) был 72%. Региональные, национальные и субнациональные оценки охвата сильно различались. В 2018 году национальный охват Ро3 в Афганистане составил 73%, а охват IPV1 - 66%; охват в Пакистане составил 75% как для Ро3, так и для IPV1 [6, 15]. В 2018 году в 35 странах было проведено около 1,2 миллиарда бОПВ, 32 миллиона ИПВ и 16 миллионов доз мОПВ типа 1 (мОПВ1) во время 105 дополнительных мероприятий по иммунизации (SIA) при поддержке GPEI. В 2019 году приблизительно 1 миллиард бОПВ, 17 миллионов ИПВ и 36 миллионов доз мОПВ1 были введены в 34 странах в течение 90 кампаний по дополнительной вакцинации. После глобального изъятия ОПВ2 Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) должен разрешить выпуск одновалентной ОПВ типа 2 (мОПВ2) для использования в странах, где происходят вспышки цПВВП2; в 2018 году 100 миллионов доз мОПВ2 были использованы для реагирования на вспышку, 190 миллионов в 2019 году и 60 миллионов в 2020 году до настоящего времени [4, 15].

ГИЛП ожидала, что период после перехода будет включать в себя появление ПВВП и последующих циркулирующих ПВВП типа 2 (или цПВВП2), и что потребуются ответные меры с использованием ОПВ2 Сэбина, чтобы остановить такие вспышки. Моделирование до перехода показало, что большая часть случаев ПВВП2 и вспышек цПВВП2 могут произойти в период от 12 до 24 месяцев после перехода (т.е. в 2017–2018 гг.), что соответствующие кампании с ОПВ2 Сэбина остановят передачу, и что новые обнаружения ПВВП2 будут снижаться, пока не прекратятся совсем.

Однако усилия по интенсификации, предпринятые до перехода, не во всех странах были одинаково успешными. Благодаря глобальному дефициту ИПВ в 2016 году, 20 стран (в том числе 13 в Африке) не вводили ИПВ до перехода, что способствовало критическим пробелам в иммунитете, которые оставались без внимания в странах с хрупкими системами иммунизации. Эти пробелы в иммунитете в сочетании с неодинаковым качеством реакции на вспышку и более частым, чем ожидалось) применением ОПВ2 Сэбина после перехода (с момента перехода было введено более 350 миллионов доз), в результате привело к значительно большему числу случаев ПВВП2 после перехода и вспышек цПВВП2, чем прогнозировалось программой. В то время как глобальный дефицит ИПВ был устранен к концу 2018 года, и достаточное предложение позволило всем странам ввести по крайней мере одну дозу ИПВ в свои национальные программы иммунизации к апрелю 2019 года, в настоящее время программа борется с быстро развивающейся эпидемиологией.

В 2019 году, через три года после перехода, и на фоне снижения популяционного иммунитета типа 2 во многих географических регионах по мере роста когорт детей, никогда не получавших ОПВ2 Сэбина, количество новых вспышек ПВВП2 и вспышек цПВВП2 быстро и существенно увеличилось. Более того, вспышки цПВВП2 в районы, граничащих с зонами вспышек, но находящихся за пределами районов реагирования на ОПВ2 Сэбина, также увеличились. Эта тенденция демонстрирует повышенный риск появления новых вирусов цПВВП2 при использовании ОПВ2 Сэбина, хотя появление ПВВП2 является редким явлением в контексте введения сотен миллионов доз вакцины.

По состоянию на конец 2019 года число стран, затронутых ПВВП2, достигло 20 стран в трех регионах ВОЗ (регионах Африки, Восточного Средиземноморья и Западной части Тихого океана), что заметно больше по сравнению с семью странами в 2018 г. и только тремя в 2017 г. в двух регионах ВОЗ (Африканский и Восточно-Средиземноморский).

Более того, в нескольких затронутых странах происходит более одной вспышки цПВВП2.

В то время как предыдущие исследования в этой области были направлены на оптимизацию эффективности и доставки ОПВ, сегодня основное внимание уделяется двум направлениям. Во-первых, изучаются варианты новых графиков вакцинации после перехода с бивалентной ОПВ на трехвалентную и для совместного введения с ИПВ. Во-вторых, поскольку мОПВ2 будет по-прежнему использоваться в целях борьбы со вспышками, в настоящее время ведутся исследования по разработке новой формы ОПВ2 (нОПВ2), которая будет представлять меньший риск цПВВП и последующего вакцино-ассоциированного паралитического полиомиелита [9].

Стоит упомянуть и работы российских ученых по созданию новой инактивированной вакцины «ПолиоакСин» на основе штаммов Сэбина (с-ИПВ). В апреле 2020 года совместным предприятием «Инвак» – биофармацевтической компании «Нанолек» и Центра иммунобиологических препаратов им. Чумакова РАН – подано заявление на регистрацию препарата «ПолиоакСин», первой отечественной вакцины от полиомиелита. Старт производства препарата намечен на 2020 год, а выпуск субстанции – в 2023 году [2]. В Центре планируют также создать комбинированную вакцину с ИПВ-компонентом, которая позволит делать один укол сразу против нескольких инфекций.

Создание новой ОПВ2 (нОПВ2)

Чтобы лучше справиться с растущим риском циркулирующего полиовируса вакцинного происхождения типа 2 (цПВВП2), партнеры ГИЛП работают над внедрением дополнительного инновационного инструмента – новой пероральной полиовакцины типа 2 (нОПВ2). Вакцина представляет собой модифицированную версию существующей моновалентной ОПВ 2-го типа (мОПВ2), которая, как показали клинические испытания, обеспечивает сопоставимую защиту от полиовируса, будучи более генетически стабильной и с меньшей вероятностью обратится в форму, которая может вызвать паралич в условиях низкого иммунитета. Повышенная генетическая стабильность вакцины означает также снижение риска возникновения новых вспышек цПВВП2 по сравнению с мОПВ2.

нОПВ2 рассматривается для развертывания в соответствии с процедурой перечня применения ВОЗ в чрезвычайных ситуациях (EUL), чтобы обеспечить быструю доступность на местах. Даже после соответствия строгим критериям EUL в отношении безопасности и иммуногенности, эффективность нОПВ2 в полевых условиях будет продолжать контролироваться в соответствии со стандартами EUL, и сбор данных будет продолжен с конечной целью преквалификации ВОЗ [9].

Новая оральная полиовакцина типа 2 (нОПВ2) представляет собой модифицированную версию существующей моновалентной ОПВ типа 2 (мОПВ). Для дальнейшего ослабления ОПВ2 Сэбина использовалась деоптимизация кодонов путем замены предпочтительных кодонов по всему капсиду на не предпочтительные синонимичные кодоны.

Дополнительные модификации 5'-нетранслируемой области стабилизировали известные детерминанты вирулентности. Тестирование нового кодон-деоптимизированного кандидата ОПВ2 (nOPV2-CD) на клеточных и животных моделях показало, что nOPV2-CD сильно аттенуирован, достаточно растет для производства вакцин, антигенно неотличим от ОПВ2 Сэбина, индуцирует нейтрализующие антитела так же эффективно, как ОПВ2 Сэбина, и в отличие от ОПВ2 Сэбина является генетически стабильным и поддерживает фенотип ослабления [6].

Замены синонимичных кодонов, увеличивающие пары динуклеотидов CpG и UpA в области капсида, снижают репликативную приспособленность штаммов ДПВ и ОПВ Сэбина. Эта стратегия основана на десупрессии динуклеотидов CpG и UpA и биологии смещения использования кодонов, которое наблюдается во всех биологических системах, включая вирусы [3]. Предпочтительные кодоны могут быть заменены «не предпочтительными» синонимичными кодонами для модуляции вирусной репликативной приспособленности без внесения изменений на уровне кодирования белка [6].

Для дальнейшего улучшения генетической стабильности штамм nOPV2 с деоптимизированными кодонами (nOPV2-CD) также имеет модифицированный 5'-UTR. Эта модификация стабилизирует известный детерминант ослабления в ОПВ2 Сэбина, предотвращая реверсию в сайте, который связан со многими цПВВП [6].

Клинические испытания показали, что вакцина обеспечивает сопоставимую защиту от заражения полиовирусом, будучи более генетически стабильной и имеет меньшую вероятность вернуться к форме, которая может стать причиной паралича. Повышенная генетическая стабильность вакцины означает, что риск возникновения новых вспышек цПВВП2 снижается по сравнению с мОПВ2 [5, 6, 16].

Специальный консорциум экспертов работает над разработкой nOPV2 с 2011 года.

Первые клинические испытания на людях были проведены в 2017 году в Университете Антверпена и показали, что nOPV2 безопасна и эффективна в обеспечении иммунитета против полиомиелита. Lancet опубликовал эти результаты в июне 2019 г. [5]. В первом клиническом испытании новой вакцины против полиомиелита за более чем 50 лет сообщалось о первом испытании на людях фазы I двух новых кандидатов ОПВ2.

Ключевые испытания фазы II завершены, вакцина протестирована на взрослых, детях и младенцах и анализ данных показывает обнадеживающие результаты по безопасности, иммуногенности и генетической стабильности nOPV2.

В совокупности клинические испытания предоставляют надежную доказательную базу данных об ожидаемом поведении вакцины для людей.

На основе многообещающих данных клинических испытаний и чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения, которую представляет собой цПВВП2, идет подготовка к производству 100 миллионов доз nOPV2 уже к концу 2020 года, для обеспечения возможности немедленного развертывания после получения соответствующих разрешений регулирующих органов на использование [14].

ГИЛП разработала критерии для начального использования nOPV2, и эти планы были одобрены Стратегической консультативной группой экспертов (SAGE) по иммунизации в апреле 2020 г.

Считается, что несколько эпидемиологических и логистических факторов могут обеспечить оптимальную систему поставки вакцины после того, как nOPV2 будет рекомендована для использования в соответствии с EUL. Сюда входит обеспечение того, чтобы nOPV2 была единственной пероральной вакциной против полиомиелита, используемой в географической зоне, где присутствуют цПВВП2, и чтобы в данной стране проводился надежный эпиднадзор за заболеваниями для обеспечения оптимального анализа эффективности вакцины.

Мерами для оценки эффективности nOPV2 станут борьба со вспышками и профилактика заболеваний. В дополнение к борьбе со вспышками, поскольку вакцина была разработана так, чтобы быть более генетически стабильной, чем мОПВ2, также ожидается снижение частоты появлений новых ПВВП в результате использования вакцины [14].

Первоначальное использование nOPV2 в странах, затронутых цПВВП2, будет ограничено вакцинацией только nOPV2. Это важно для адекватного контроля эффективности вакцины. После начального периода использования nOPV2 можно будет вводить вместе с другими вакцинами в зависимости от условий в стране. Например, бивалентная оральная вакцина против полиомиелита (БОПВ), которая защищает от типов 1 и 3 полиовируса и инактивированная вакцина против полиомиелита (ИПВ), обеспечивающая иммунитет против всех трех штаммов, но не прекращающая передачу вируса, будут продолжать использоваться в глобальных рутинных программах иммунизации и массовых мероприятиях / кампаниях по дополнительной иммунизации в странах, затронутых / подверженных риску заражения диким полиовирусом типа 1 [14].

Наличие ряда вариантов вакцины и стратегий использования дает наилучшие возможности для достижения и сохранения мира, свободного от полиомиелита.

Если нОПВ2 окажется столь же эффективной, как ожидалось, для остановки вспышек цПВВП2, это станет важным шагом в усилиях по искоренению; однако одного этого не достаточно, чтобы достичь мира, свободного от полиомиелита. Так как эффективность вакцин зависит от количества людей, которым они охвачены - чтобы искоренить все формы полиомиелита и продолжить ликвидацию, страны должны уделять первоочередное внимание поддержанию сильного эпиднадзора за болезнями и повышению качества кампании иммунизации, чтобы обеспечить вакцинацию против полиомиелита всем детям.

нОПВ для полиовирусов типов 1 и 3 (нОПВ1 и нОПВ3) находятся в стадии доклинической разработки. Ожидается, что испытания этих вакцин на людях начнутся в конце 2020 года - начале 2021 года. Если клинические испытания этих вакцин окажутся успешными, нОПВ1 и нОПВ3 можно будет хранить в запасах и использовать в случае будущих вспышек цПВВП1 и цПВВП3 соответственно; однако планов по замене применяемой в настоящее время бОПВ в программах плановой иммунизации нет.

Будут проведены дальнейшие испытания нОПВ2. В настоящее время запланированы клинические испытания фазы III и дополнительные исследования нОПВ2, с конечной целью, чтобы нОПВ2 прошла преквалификацию ВОЗ [14].

нОПВ2 - оральная вакцина. Ее вводят в виде двух капель в рот ребенка, точно так же, как и для других оральных полиовакцин.

Существует вероятность того, что мОПВ2 все еще будет использоваться после того, как нОПВ2 получит рекомендации ВОЗ для использования. Это решение зависит от нескольких факторов, включая достаточное количество нОПВ2, меняющуюся эпидемиологию цПВВП2 и способность стран своевременно разрешать использование и импорт нОПВ2 и выполнять требования после EUL. Программа по полиомиелиту, скорее всего, прекратит использование мОПВ2 в ответ на вспышку до преквалификации нОПВ2, если нОПВ2 окажется успешной в ответных мерах во время вспышки и будет нести более низкий риск посевных вспышек, как ожидалось, и при наличии достаточных запасов вакцины. Это будет означать, что нОПВ2 заменит мОПВ2 в ответ на цПВВП2.

Полное влияние глобальной ситуации с COVID-19 на производство и внедрение нОПВ2 еще предстоит увидеть. Программа готовится к возможным задержкам, хотя нОПВ2 продолжает оставаться главным приоритетом и подготовительные работы продолжатся в полную силу, чтобы страны, столкнувшиеся со вспышками цПВВП2, могли использовать для ответа нОПВ, как только национальная ситуация с COVID-19 стабилизируется [8].

Заключение

Достигнутые на сегодняшний день успехи программы ликвидации полиомиелита и сохраняющиеся для стран, свободных от полиомиелита, риски подчеркивают значимость качественной организации иммунопрофилактики полиомиелита и эпидемиологического надзора за ОВП и поддержание их на высоком уровне [1].

Принятая Стратегия ответных мер на циркулирующий полиовирус вакцинного происхождения на 2020–2021 гг. призвана удовлетворить потребность в плане действий в чрезвычайных ситуациях. 18-месячная стратегия (январь 2020 г. – июнь 2021 г.) представляет собой серию мер по снижению риска, чтобы остановить распространение цПВВП2. Она уделяет приоритетное внимание использованию активов программы и использует новую вакцину для улучшения результатов реагирования на вспышку. Ожидается, что эта новая вакцина, названная нОПВ2, будет обеспечивать такой же кишечный иммунитет, что и ОПВ2 Сэбина, но при этом будет значительно более генетически стабильной и, следовательно, устойчивой к реверсии, снижая риски, связанные с ответом цПВВП2.

С двумя кандидатами в процессе исследований и разработок ожидается, что новая ОПВ2 будет доступна в 2020 г в Списке использования ВОЗ для чрезвычайных ситуаций (EUL).

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

ДПВЗ 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
COVID-19 Коронавирусная инфекция
EUL (Emergency Use Listing Procedure)
Процедура внесения в список ВОЗ использования в чрезвычайных ситуациях
SIA (Supplementary Immunization Activity) Дополнительная иммунизационная активность

Список литературы

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году». Роспотребнадзор, 2019
2. СП «Нанолека» и Центра Чумакова регистрирует отечественную вакцину от полиомиелита. *Vademecum*, 24 апреля 2020 г.
3. Чумаков КМ, Ишмухаметов АА Вакцины против полиомиелита: настоящее и будущее. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018, № 17 (3).
4. Chard AN, Datta D et al. Progress Toward Polio Eradication — Worldwide, January 2018–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 26; 69(25): 784–789.
5. Damme PV, De Coster I et al. The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study. *Clinical Trial Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):148-158.
6. Konopka-Anstadt JL, Campagnoli R et al. Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization. *NPJ Vaccines*. 2020; 5: 26.
7. Lickness JS, Gardner T, Diop OM, et al. Surveillance to track progress toward polio eradication—worldwide, 2018–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:623–9.
8. nOPV2 Frequently Asked Questions (FAQ). Polio Global Eradication Initiative. 2020
9. OPV new developments. Global Polio Eradication
10. Patel JC, Diop OM, Gardner T, et al. Surveillance to track progress toward polio eradication—worldwide, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:312–8.

11. Poliomyelitis. Key facts. WHO
12. Polio eradication initiative. Strategy/policy. WHO
13. Statement of the twenty-fifth polio IHR Emergency Committee. WHO, 2020
14. Strategy for the Response to Type 2 Circulating Vaccine-Derived Poliovirus 2020–2021. An Addendum to the Polio Endgame Strategy 2019–2023. WHO/Polio/20.02.
15. WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
16. Yeh M, Bujaki E, Dolan PT et al. Engineering the Live -Attenuated Polio Vaccine to Prevent Reversion to Virulence. *Cell Host & Microbe* 27(5). April 2020.

Spisok literatury

1. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-e'pidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2019 godu». Rospotrebnadzor, 2020
2. CP «Nanoleka» i Centra Chumakova registriruet otechestvennuju vakcinu ot poliomielita. *Vademecum*, 24 aprelja 2020 g.
3. Chumakov KM, Ishmuhametov AA Vakciny protiv poliomielita: nastojashhee i budushhee. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2018, № 17 (3).
4. Chard AN, Datta D et al. Progress Toward Polio Eradication — Worldwide, January 2018–March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 26; 69(25): 784–789.
5. Damme PV, De Coster I et al. The safety and immunogenicity of two novel live attenuated monovalent (serotype 2) oral poliovirus vaccines in healthy adults: a double-blind, single-centre phase 1 study. *Clinical Trial Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):148-158.
6. Konopka-Anstadt JL, Campagnoli R et al. Development of a new oral poliovirus vaccine for the eradication end game using codon deoptimization. *NPJ Vaccines*. 2020; 5: 26.
7. Lickness JS, Gardner T, Diop OM, et al. Surveillance to track progress toward polio eradication—worldwide, 2018–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:623–9.
8. nOPV2 Frequently Asked Questions (FAQ). Polio Global Eradication Initiative. 2020
9. OPV new developments. Global Polio Eradication
10. Patel JC, Diop OM, Gardner T, et al. Surveillance to track progress toward polio eradication—worldwide, 2017–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68:312–8.
11. Poliomyelitis. Key facts. WHO
12. Polio eradication initiative. Strategy/policy. WHO
13. Statement of the twenty-fifth polio IHR Emergency Committee. WHO, 2020
14. Strategy for the Response to Type 2 Circulating Vaccine-Derived Poliovirus 2020–2021. An Addendum to the Polio Endgame Strategy 2019–2023. WHO/Polio/20.02.
15. WHO/UNICEF estimates of national immunization coverage. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2019.
16. Yeh M, Bujaki E, Dolan PT et al. Engineering the Live -Attenuated Polio Vaccine to Prevent Reversion to Virulence. *Cell Host & Microbe* 27(5). April 2020.