

Полиомиелит сегодня: состояние Глобальной программы ликвидации и современная стратегия ВОЗ по иммунизации

О.Е. Иванова (poliom@aha.ru)

ФГУП «Предприятие по производству бактерийных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Москва, ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова», Москва

Резюме

В обзоре приведены данные о современном состоянии Глобальной программы ВОЗ по ликвидации полиомиелита. Успех ее выполнения в значительной мере зависит от решения проблем, связанных с продолжающимся использованием трехвалентной оральной полиовирусной вакцины (ОПВ) – вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) и вакцинородственные полиовирусы (ВРПВ). Приведена информация о стратегии иммунизации против полиомиелита, предложенной ВОЗ в «Стратегическом плане ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013 – 2018 гг.».

Ключевые слова: полиомиелит, оральная полиовирусная вакцина (ОПВ), вакцинородственные полиовирусы (ВРПВ), вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП)

Polio Today: State of the Global Eradication Program and Modern Strategy of WHO on Immunization

O.E. Ivanova (poliom@aha.ru)

Federal State Unitary Enterprise on Manufacture of Bacterial and Viral Preparations of M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides, Moscow

Federal State Budgetary Scientific Institution «M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides» of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Abstract

The review presents data on the current stature of the Global Polio Eradication Initiative of the WHO. The success of its implementation mainly depends on the solutions of the problems associated with continuing use of trivalent oral poliovirus vaccine (OPV): vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) and vaccine-derived polioviruses (VDPV). The information about the polio immunization strategy proposed by WHO in «Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013 – 2018» is presented.

Key words: poliomyelitis, oral poliovirus vaccine (OPV), vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP), vaccine-derived polioviruses (VDPV)

Полиомиелит – убиквитарное, высококонтагиозное, острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом полиомиелита (род *Enterovirus*, семейство *Picornaviridae*). Единственным хозяином и переносчиком вируса является человек. Более чем у 90% инфицированных лиц заболевание протекает бессимптомно или в виде лихорадочного заболевания средней тяжести без последствий, но у 0,1 – 1% инфекция вызывает поражение ЦНС с необратимыми параличами [1]. Существуют три серотипа полиовируса (типы 1, 2, 3), которые имеют незначительные отличия белков капсида. Иммуитет к полиовирусу – типоспецифический, поэтому человек, перенесший инфицирование одним из серотипов вируса полиомиелита, остается восприимчивым к инфицированию другими серотипами вируса.

В 1988 году ВОЗ приняла Глобальную программу искоренения (ликвидации) полиомиелита [2].

Для ее выполнения была предложена стратегия, которая прежде всего предусматривала вакцинацию против полиомиелита не менее 95% детского населения. В это время национальные иммунизационные программы стран мира располагали двумя вакцинами – инактивированной полиовирусной вакциной (ИПВ) и оральной (живой) полиовирусной вакциной (ОПВ), приготовленной из аттенуированных штаммов Сэбина.

Технология приготовления ИПВ на основе диких штаммов вируса полиомиелита (тип 1 – Mahoney, тип 2 – MEF1, тип 3 – Saukett) была предложена в 1953 году Д. Солком, в 1954 году ИПВ начали широко применять в США [3]. ИПВ была лицензирована в 1955 году, она вводится инъекционно и доступна только в трехвалентной форме (против вируса полиомиелита типов 1, 2, 3). ИПВ – высокоэффективная и безопасная вакцина. Ее несомненным достоинством является воз-

возможность комбинирования с антигенами возбудителей других инфекций (дифтерия, столбняк, коклюш, гепатит В, гемофильная инфекция) в составе одного вакцинного препарата [4]. Относительно высокая стоимость ИПВ снижается и уже не может считаться недостатком, ограничивающим ее применение. По данным ЮНИСЕФ, в 2014 году стоимость дозы ИПВ была примерно в 10 раз выше, чем доза ОПВ (<http://www.unicef.org/supply/files/OPV.pdf>; <http://www.unicef.org/supply/files/IPV.pdf>). Стоимость дозы ИПВ, которая используется по программе массовой иммунизации, поддерживаемой ВОЗ, составила в 2014 году при десятидозовой упаковке 1 – 3,3 доллара США и при пятидозовой – 1,9 [5]. Иммунизация с помощью ИПВ требует использования квалифицированного медицинского персонала и стерильного инструментария. Существенными недостатками ИПВ являются слабый мукозальный иммунитет (по сравнению с ОПВ) и необходимость большего количества ревакцинаций для создания стойкого иммунитета [6], что снижает эффективность использования ИПВ для прерывания циркуляции диких полиовирусов [7]. Этот недостаток ИПВ был недавно подтвержден фактом длительной «молчаливой» циркуляции дикого полиовируса типа 1 в 2013 – 2014 годах в Израиле – стране с высоким уровнем охвата иммунизацией ИПВ [8]. В настоящее время из 194 государств-членов ВОЗ 71 (36%) применяют ИПВ, 65 (34%) готовы внедрить ИПВ в конце 2015 года [5].

ОПВ на основе высокоаттенуированных штаммов вируса полиомиелита типов 1, 2 и 3, предоставленных А. Сэбином, была создана и начала широко применяться в 1959 году в СССР (история создания ОПВ подробнейшим образом изложена в обзоре В.А. Лашкевича [9]). В США ОПВ была лицензирована в 1961 году в виде моновалентных форм каждого типа (МОПВ1, МОПВ2, МОПВ3), а затем в 1963 году – в виде трехвалентной формы (ТОПВ) [1].

В СССР с 1957 года применяли ИПВ, с 1958 – 1959 годов – ОПВ, как в виде трехвалентной вакцины, так и в виде моновалентных и бивалентных препаратов. С 2008 года Национальный календарь прививок России предусматривает иммунизацию против полиомиелита с помощью последовательного введения ИПВ и ТОПВ. В настоящее время полный курс вакцинации против полиомиелита в России состоит из двух аппликаций ИПВ и последующих четырех аппликаций ОПВ [10].

Глобальная программа ВОЗ по искоренению полиомиелита поставила своей целью не только снижение заболеваемости до нулевого уровня, но и доказанное прекращение циркуляции дикого полиовируса. Поэтому задачи Программы в глобальном масштабе могли быть решены с помощью использования ОПВ, так как только эта вакцина в силу ее биологических свойств (способность формировать и гуморальный, и мукозальный иммунитет) может прервать циркуляцию вируса. Поэтому

ТОПВ стала «вакциной выбора» для выполнения Программы искоренения полиомиелита.

В 1988 году в 125 странах мира отмечено более 350 000 случаев заболевания полиомиелитом, вызванным дикими полиовирусами разных типов [1]. В результате эффективных действий по иммунизации к 2013 году были достигнуты значительные успехи: количество случаев полиомиелита было снижено более чем на 99% – в 2012 и 2013 годах в мире зарегистрировали соответственно 223 и 403 случая полиомиелита, вызванного дикими вирусами [4].

Дикий полиовирус типа 2 был искоренен в 1999 году, что было документально подтверждено [11].

В 2013 году впервые в истории все случаи заболевания полиомиелитом, вызванные диким вирусом, были связаны только с одним серотипом – полиовирусом типа 1. Последний случай заболевания, вызванный диким полиовирусом типа 3, зарегистрирован 11 ноября 2012 года в Нигерии [12]. Количество циркулирующих генотипов диких полиовирусов сократилось с 39 (1988) до четырех (2012) [13]. Четыре региона ВОЗ сертифицированы как регионы, свободные от полиомиелита (Американский – 1994 г., Западно-Тихоокеанский – 2000 г., Европейский – 2002 г. и регион Юго-Восточной Азии – 2014 г.) [14 – 17].

Количество эндемичных по полиомиелиту стран снизилось со 125-ти до трех (2014 г.): Афганистан, Пакистан, Нигерия. С 1988 года в программах иммунизации по всему миру было использовано более 10 млрд доз трехвалентной ОПВ для более чем 2,5 млрд детей (<http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Historyofpolio.aspx>).

Вместе с тем на заключительном этапе искоренения полиомиелита на первый план вышли две проблемы, связанные с применением ОПВ, – это возможность возникновения случаев поствакцинальных осложнений в виде вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) и формирования вакцинородственных полиовирусов (VDPV, ВРПВ).

ВАПП – крайне редкое поствакцинальное осложнение, клинически неотличимое от случаев полиомиелита, вызванного диким полиовирусом. По данным ВОЗ, частота возникновения ВАПП составляет примерно 1 случай на 2,7 млн первых доз ОПВ (<http://www.polioeradication.org/Polioandprevention/Thevaccines/Oralpolio-vaccine%28OPV%29.aspx>) или 4 случая на 1 млн новорожденных в год в странах, использующих ОПВ [1, 18].

Обзор данных разных стран мира о случаях ВАПП позволил установить риск возникновения ВАПП как 4,7 случая на 1 млн новорожденных (колебания от 2,4 до 9,7 случая), вследствие чего в мире ежегодно должно возникать 498 случаев ВАПП (от 255 до 1018 случаев) [19]. Для стран, использующих ОПВ в настоящее время, риск возникновения случаев ВАПП возрастает до 3,8 слу-

чая на 1 млн новорожденных (от 2,9 до 4,7 случая). Частота возникновения ВАПП в России с 1998 по 2005 год составила 1 случай на 1,6 млн распределенных доз ОПВ [20]. Наибольшей угрозе развития ВАПП подвержены реципиенты первой дозы ОПВ и дети с дефектами иммунитета [1, 21, 22]. ВАПП может возникнуть как у реципиентов ОПВ, так и у контактных с ними лиц. Наиболее часто (60%) случаи ВАПП связаны с полиовирусом типа 3, затем типов 2 и 1 [23]. С полиовирусом типа 2 связано 40% случаев ВАПП [24]. Страны, внедрившие в схемы вакцинации против полиомиелита хотя бы одну прививку ИПВ до получения ОПВ, успешно элиминировали ВАПП. Так, среди 13 случаев ВАПП, зарегистрированных в США в 1997 – 1999 годах в период применения последовательной схемы, предусматривающей две дозы ИПВ перед получением ОПВ, ни один случай не был отмечен у привитых по этой схеме. После перехода на вакцинацию только с помощью ИПВ в 2000 году в США не было зарегистрировано ни одного случая ВАПП [22]. В России после введения в 2008 году первичной вакцинации с помощью ИПВ ежегодное количество случаев ВАПП в 2008 – 2012 годах снизилось в 5,9 раза по сравнению с периодом преимущественного использования ОПВ (1998 – 2007 гг.) [25, 26]. При этом изменилось соотношение случаев ВАПП у реципиентов ОПВ и контактных лиц – случаи ВАПП в подавляющем большинстве регистрировали у непривитых контактных лиц.

ВРПВ – вирусы, происходящие из вакцинных штаммов Сэбина, обладающие повышенной нейровирулентностью, способностью к трансмиссии, могут вызывать случаи и вспышки заболевания полиомиелитом. Формирование таких штаммов происходит при определенных условиях, прежде всего в популяции с низким уровнем коллективного иммунитета. Кроме того, источником ВРПВ могут быть лица, страдающие иммунодефицитными заболеваниями (первичные В-клеточные и комбинированные иммунодефициты) [1, 27, 28]. Такие лица могут длительно (более 10 лет) выделять полиовирус [1]. Длительная циркуляция в популяции или длительная персистенция приводят к генетическим изменениям в геноме полиовируса – потере мутаций аттенуации или рекомбинации (как гетеротипической, так и с неполиомиелитными энтеровирусами человека, преимущественно группы С) [27]. ВРПВ могут становиться эндемичными [29 – 31], могут быть импортированы в свободные от полиомиелита страны/регионы и стать причиной случаев заболевания или вспышек в недостаточно вакцинированной популяции [28].

К ВРПВ относят полиовирусы, имеющие более 1% дивергенции по сравнению с вакцинными штаммами Сэбина типов 1 и 3 и более 0,6% – по сравнению с вакцинным штаммом Сэбина типа 2 [32]. В свою очередь различают три категории ВРПВ:

1. cVDPV (цВРПВ) – вирусы с доказанной историей циркуляции и передачи от человека к человеку;

2. iVDPV (иВРПВ) – вирусы, выделенные от людей с первичными иммунодефицитами;
3. aVDPV (нВРПВ) – вирусы, источник происхождения которых неизвестен [32].

Связь вспышек полиомиелита со штаммами, происходящими из оральной вакцины, была установлена к 2000 году. Несколько факторов повлияло на то, что эта связь была выявлена достаточно поздно – спустя 40 лет от начала применения ОПВ [33]. Прежде всего, именно в это время были разработаны методы, позволяющие провести быстрое изучение генома полиовируса [27]. К 2000 году была сформирована масштабная сеть лабораторий ВОЗ по диагностике полиомиелита, способная быстро детектировать и идентифицировать ВРПВ [34]. Наиболее важным стало понимание факта, что большинство вспышек, вызванных ВРПВ, возникает там, где существует недостаточный уровень охвата вакцинацией (менее 50% детей, получивших три дозы ОПВ). Риск возникновения цВРПВ зависит от наличия невакцинированной/недостаточно вакцинированной популяции, санитарно-гигиенических условий проживания населения и серотипа полиовируса (наиболее часто детектируют цВРПВ типа 2, затем типов 1 и 3) [33].

Первые вспышки полиомиелита, вызванные цВРПВ, зафиксированы в Египте (1988 – 2003 гг.), Доминиканской Республике (2000 – 2001 гг.), на Гаити (2000 – 2001 гг.) [27]. В Египте цВРПВ типа 2 был выделен от 30 больных в течение 1988 – 2003 годов. Скорость и степень дивергенции от вакцинного штамма типа 2 указывает на то, что все египетские цВРПВ произошли от одного предка, возникшего в результате одного эпизода ОПВ-инфекции 1983 года. В течение пяти лет в Египте установилась широкая циркуляция цВРПВ типа 2 и образовалось несколько независимых цепей трансмиссии в отдельных группах населения [30]. Неадекватное применение различных ОПВ (трехвалентной, моно- и бивалентной) в ходе дополнительных иммунизационных мероприятий в Нигерии (низкий уровень охвата, непродуманное чередование вакцин разной формуляции) привело к возникновению растянутой на несколько лет вспышки полиомиелита и установлению устойчивой циркуляции цВРПВ типа 2. С июля 2005 по июнь 2010 года было зарегистрировано 315 случаев полиомиелита. Формирование более семи генетических линий цВРПВ типа 2 указывает на их широкую циркуляцию и «провалы» в уровне коллективного иммунитета [29]. По данным ВОЗ (на 2 декабря 2014 г.), в мире с 2000 года зарегистрировано 768 случаев полиомиелита, вызванного цВРПВ: 80 случаев, связанных с полиовирусом типа 1, – в 8 странах (Доминиканская Республика, Гаити, Индонезия, Китай, Мадагаскар, Мозамбик, Мьянма, Филиппины), 676 случаев, связанных с полиовирусом типа 2, – в 15 странах (Афганистан, Индия, Йемен, Камерун, Кения, Китай, Демократическая Республика Конго,

Мадагаскар, Нигер, Нигерия, Пакистан, Сомали, Чад, Ю. Судан, Эфиопия), 12 случаев, связанных с полиовирусом типа 3, – в трех странах (Йемен, Камбоджа, Эфиопия) <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccine-derivedpoliovirus.aspx>.

ВОЗ информирует, что с момента искоренения дикого полиовируса типа 2 в 1999 году все случаи полиомиелита, вызванные полиовирусом типа 2, являются результатом продолжающегося использования трехвалентной ОПВ [28]. В последние годы изменился серологический профиль цВРПВ, в 2000 – 2005 годах с полиовирусом типа 2 связывали 13,1% из 84 случаев полиомиелита, вызванных цВРПВ, и в 2006 – 2013 годах – 97,1% случаев из 628 случаев. В 2013 году семь стран мира сообщили о случаях полиомиелита, вызванных цВРПВ; все они были связаны с полиовирусом типа 2 [28].

Угрозу формирования ВРПВ в популяции с низким уровнем коллективного иммунитета можно преодолеть с помощью повышения уровня охвата вакцинацией, но возможность выделения ВРПВ лицами с первичными иммунодефицитами (ПИД) в настоящее время предотвратить невозможно. Даже если таких больных не вакцинируют ОПВ, сохраняется опасность их инфицирования в результате контакта с реципиентом вакцины. Описан случай возникновения паралитического полиомиелита у 44-летней жительницы США, вызванный ВРПВ типа 2, которым она была инфицирована почти 12 лет назад, когда ее сын был привит ОПВ [35]. С момента внедрения ОПВ в 1961 году в мире установлено более 70 больных первичными иммунодефицитами (ПИД), выделяющих полиовирус в течение длительного времени [28]. Многие из этих больных были выявлены только после возникновения у них острого вялого паралича (ОВП) [36, 37].

В мире была выполнена серия специальных исследований, направленных на изучение длительного или хронического выделения полиовируса лицами с ПИД в странах с разным уровнем экономического развития [38 – 43]. Эти исследования показали важность проблемы для программы искоренения полиомиелита и способствовали более активному выявлению больных ПИД, выделяющих полиовирус. Число таких больных увеличилось с двух (январь 2008 г. – июнь 2009 г.) до девяти человек (июль 2009 г. – июнь 2011 г.), 12 человек (апрель 2011 г. – июнь 2012 г.), 10 человек (июль 2012 г. – декабрь 2013 г.). Среди иВРПВ преобладает полиовирус типа 2 (64%), затем типа 1 (21%) и типа 3 (15%) [28].

Хотя источник некоторых ВРПВ невозможно установить, выявление таких вирусов может косвенно указывать на их происхождение. Так, детекция нВРПВ в регионах с высоким (> 90%) уровнем охвата иммунизацией против полиомиелита указывает на наличие больного ПИД, выделяющего такой вирус. Обнаружение нВРПВ в регионах с недостаточным уровнем охвата иммунизацией (< 60%)

сигнализирует о возможном начале циркуляции цВРПВ или о «провалах» надзора за полиомиелитом и ОВП. В течение 2012 – 2013 годов нВРПВ были изолированы в 13 странах [28]. Причем наиболее дивергировавшие нВРПВ типа 2 (16,2, 15,5 и 16,3%) были обнаружены в сточных водах стран с высокими уровнем охвата вакцинацией и уровнем коллективного иммунитета (Эстония, Финляндия и Израиль соответственно). По результатам молекулярных исследований, два нВРПВ-изолята типа 2, обнаруженные в сточных водах в декабре 2012 года в Таллине (Эстония), были тесно связаны с изолятами, которые выделяли в 2008 – 2010 годах. С высокой степенью вероятности можно считать, что «источником» этих вирусов был хронический выделитель с иммунодефицитом [44]. Высокодивергентный изолят типа 2, выделенный из сточных вод в Тампере (Финляндия), в 2013 году был близок к изолятам, циркулировавшим в 2008 – 2012 годах, и, очевидно, происходил из одной дозы ОПВ [28].

На фоне значительных успехов по искоренению диких полиовирусов ВРПВ представляют, вероятно, одну из наиболее трудных проблем. В связи с этим Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ (SAGE) – главный орган по подготовке стратегических рекомендаций в области иммунизации в мире, в 2012 году предложил как можно скорее отказаться от использования компонента типа 2 в трехвалентной ОПВ, применяемой при плановой иммунизации [45]. С учетом этой рекомендации ВОЗ разработала «Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013 – 2018 гг.» [46]. В Плане обозначены 4 основные цели:

- I. Прекращение всех случаев передачи дикого полиовируса к концу 2014 года, а также любых новых вспышек, вызванных цВРПВ, в течение 120 дней после подтверждения индексного случая заболевания.
- II. Усиление систем иммунизации и отказ от использования ОПВ. Все страны мира, использующие ОПВ, должны отказаться от использования компонента типа 2 в 2016 году, при этом для создания и поддержания иммунитета к полиовирусу типа 2 они должны ввести в программы иммунизации хотя бы одну дозу приемлемой по цене трехвалентной ИПВ, а последующую иммунизацию проводить с помощью двухвалентной (бивалентной, БОПВ) ОПВ (типы 1 и 3). Это создаст условия для окончательного прекращения использования БОПВ в 2019 – 2020 годах. Бивалентная ОПВ состоит из живых, аттенуированных штаммов полиовирусов типа 1 LSc2ab и типа 3 Leon12a₁b (штаммы Сэбина). Уменьшение количества серотипов полиовирусов, которые входят в состав вакцины, повышают ее иммуногенность и эффективность в отношении «целевых» серотипов 1 и 3 (БОПВ примерно на 30% более эффективна, чем

тоПВ). Эти свойства вакцины были использованы для повышения качества кампаний массовой иммунизации в географических зонах мира, в которых одновременно циркулировали типы полиовируса 1 и 3. В XXI веке бОПВ была впервые применена в 2009 году в Афганистане для иммунизации 2,8 млн детей в возрасте до пяти лет. Эффективность, иммуногенность, безопасность различных вариантов ОПВ были изучены во время вакцинации 900 новорожденных детей в Индии [47]. Было показано, что при использовании бОПВ сероконверсия после первой вакцинации и кумулятивная сероконверсия после второй, как к типу 1, так и к типу 3, была выше, чем при использовании трехвалентной вакцины [47]. Анализ результатов массовых иммунизационных кампаний, проведенных под эгидой ВОЗ в 2010 – 2011 годах в Афганистане и Пакистане, также показал безопасность и высокую эффективность м- и бОПВ по сравнению с трехвалентной ОПВ. Эффективность бивалентной вакцины была сопоставима с эффективностью моновалентной [48]. В настоящее время ВОЗ рекомендует использовать бОПВ во время дополнительных мероприятий по иммунизации (Национальные дни иммунизации, Суб-НДИ) и во время вспышек.

- III. «Сдерживание и сертификация», в ходе которых все 194 государства-члена ВОЗ будут участвовать в работе по достижению сертификации всех регионов мира как свободных от полиомиелита и обеспечению безопасного хранения всех запасов полиовируса. Эта работа должна быть завершена до 2018 года.
- IV. «Планирование наследия» призвано обеспечить свободное от полиомиелита состояние мира в будущем и использование знаний, функцио-

нальных элементов, инфраструктуры и потенциала, накопленного Глобальной инициативой по ликвидации полиомиелита, в других программах общественного здравоохранения.

В результате выполнения Глобальной программы ликвидации полиомиелита это заболевание поражает сегодня относительно небольшое число детей в мире. Однако продолжающаяся в трех странах мира эндемичная передача дикого полиовируса по-прежнему представляет угрозу для свободных от полиомиелита регионов и может быть реализована, если работа по иммунизации будет ослаблена. Так, с 2003 по 2014 год произошел 191 случай распространения полиовируса в свободные от полиомиелита страны [49]. Это привело к возникновению 3763 случаев паралитического полиомиелита в 43 странах мира. При достижении успешного искоренения диких полиовирусов сохраняются риски, связанные с ВРПВ. Ожидается, что замена тоПВ на бОПВ значительно снизит риск возникновения вспышек, вызванных цВРПВ типа 2, а последующее глобальное прекращение использования ОПВ предотвратит все вспышки/случаи заболевания/инфицирования, связанные с ВРПВ. Однако небольшое количество иммунокомпрометированных лиц с хронической иВРПВ-инфекцией могут продолжать выделять вирус в течение нескольких месяцев после последнего случая выделения дикого полиовируса и применения последней дозы ОПВ [50]. Поддержание высокого уровня коллективного иммунитета с помощью ИПВ необходимо для предотвращения возможного распространения иВРПВ [50]. Кроме того, необходимы эффективное выявление лиц, выделяющих иВРПВ [40, 50], и поиск антивирусных средств, способствующих прерыванию хронической экскреции [50, 51].

Литература

1. Sutter R.W., Kew O.M., Cochi S.L., Aylward R.B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 598 – 645.
2. Resolution of the 41st World Health Assembly WHA 41.28. Global Eradication of poliomyelitis by the year 2000. WHO, Geneva; 1988. Доступно на: <http://www.who.int/ihr/polioresolution4128en.pdf>
3. Vidor E., Plotkin S.A. Poliovirus vaccine – inactivated. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. Vaccines, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 573 – 597.
4. WHO. Polio vaccines: WHO position paper, January 2014. Wkly Epidemiol Rec. 2014; 89 (9): 73 – 92.
5. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2014; 89 (21): 221 – 236.
6. Okayasu H., Sutter R.W., Czerkinsky C., Ogra P.L. Mucosal immunity and poliovirus vaccines: impact on wild poliovirus infection and transmission. Vaccine. 2011; 29 (46): 8205 – 8214.
7. Hird T.R., Grassly N. Systematic review of mucosal immunity induced by oral and inactivated poliovirus vaccines against virus shedding following oral poliovirus challenge. PLoS Pathog. 2012; 8 (4). Доступно на: <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1002599>
8. Anis E., Kopel E., Singer S.R., Kaliner E., Moerman L., Moran-Gilad J. et al. Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel. 2013. Euro Surv. 2013; 18 (38). Доступно на: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20586>
9. Лашкевич В.А. История создания в 1959 г. живой вакцины из аттенуированных штаммов А. Сэбина и идея искоренения полиомиелита. Вopr. виру-сол. 2013; 1: 4 – 10.
10. Приказ МЗ России от 21.03.2014 года № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Доступно на: <http://base.garant.ru/70647158/>
11. WHO. Transmission of wild poliovirus type 2 – apparent global interruption. Wkly Epidemiol Rec. 2001; 76 (13): 95 – 97.
12. Kew O.M., Cochi S.L., Jafari H.S., Wassilak S.G., Mast E.E., Diop O.M. et al. Possible eradication of wild poliovirus type 3 – worldwide, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014; 63 (45): 1031 – 1033.
13. WHO. Report of the Independent Monitoring Board of the Global Polio Eradication Initiative, November 2012. Доступно на: http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Aboutus/Governance/IMB/7IMBMeeting/7IMB_Report_EN.pdf
14. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – the Americas, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1994; 43 (39): 720 – 722.
15. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – the Western Pacific region, October 2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001; 50 (1): 1 – 3.
16. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – European Region, June 2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002; 51 (26): 572 – 574.

17. Bahl S., Kumar R., Menabde N., Thapa A., McFarland J., Swezy V. et al. Polio-free certification and lessons learned – South-East Asia. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63 (42): 941 – 946.
18. WHO. Risk assessment: frequency and burden of VAPP, cVDPV and iVDPV. Report of the interim meeting of the Technical Consultative Group (TCG) on the Global Eradication of Poliomyelitis: Geneva, 13–14 November 2002. Geneva: WHO; 2002.
19. Platt L.R., Estivariz C.F., Sutter R.W. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J. Infect. Dis.* 2014; 210 (S1): 380 – 389.
20. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лещинская Е.В., Короткова Е.А., Яковенко М.Л., Чернявская О.П. и др. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998 – 2005 гг. *ЖМЭИ.* 2007; 5: 37 – 44.
21. Prevots D.R., Sutter R.W., Strebel P.M., Weibel R.E., Cochi S.L. Completeness of reporting for paralytic poliomyelitis, United States, 1980 through 1991. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994; 148 (5): 479 – 485.
22. Alexander L.N., Seward J.F., Santibanzas T.A., Pallansch M.A., Kew O.M., Prevots D.R. et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA.* 2004; 292 (14): 1696 – 1701.
23. WHO. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010; 85 (23): 213 – 228.
24. Strebel P.M., Sutter R.W., Cochi S.L., Biellik R.J., Brink E.W., Kew O.M. et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin. Inf. Dis.* 1992; 14 (2): 568 – 579.
25. Приказ МЗ СР РФ № 673 от 30.10.2007 года «О внесении изменений в Приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Доступно на: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4085698/>
26. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Яковенко М.Л., Гмыль А.П., Шакарян А.К., Байкова О.Ю. и др. Вакцинаассоциированный полиомиелит в Российской Федерации и современная стратегия вакцинации. Материалы Международной конференции «Молекулярная эпидемиология актуальных инфекций». Санкт-Петербург, 5 – 7 июня 2013 г. *Инфекция и иммунитет.* 2013; 3 (2): 97 – 196.
27. Kew O.M., Sutter R.W., de Gourville E.M., Dowdle W.R., Pallansch M.A. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Ann. Rev. Microbiol.* 2005; 59: 587 – 635.
28. Diop U., Burns C., Wassilak S., Kew O. Update on Vaccine-Derived Polioviruses – Worldwide, July 2012 – December 2013. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2014; 63 (11): 242 – 248.
29. Wassilak S., Pate M.A., Wannemuehler K., Jenks J., Burns C., Chenoweth P. et al. Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population. *J. Infect. Dis.* 2011; 203: 898 – 909.
30. Yang C., Naguib T., Yang S., Nasr S., Jorba J., Ahmed N. et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983–1993. *J. Virol.* 2003; 77 (15): 8366 – 8377.
31. CDC. Circulation of a type 2 vaccine-derived poliovirus – Egypt, 1982 – 1993. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2001; 50 (3): 41 – 42.
32. CDC. Update on vaccine-derived polioviruses – worldwide, April 2011 – June 2012. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* 2012; 61 (37): 741 – 746.
33. Nathanson N., Kew O.M. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J. Epidemiol.* 2010; 172 (11): 1213 – 1229.
34. CDC. Laboratory surveillance for wild and vaccine-derived polioviruses – worldwide, January 2008–June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009; 58 (34): 950 – 954.
35. DeVries A.S., Harper J., Murray A., Lexau C., Bahta L., Christensen J. et al. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (24): 2316 – 2323.
36. Sutter R.W., Prevots D.R. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect. Med.* 1994; 11: 426 – 438.
37. Khetsuriani N., Prevots D.R., Quick L., Elder M.E., Pallansch M., Kew O., Sutter R.W. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J. Infect. Dis.* 2003; 188 (12): 1845 – 1852.
38. Halsey N.A., Pinto J., Espinosa-Rosales F., Faure-Fontenla M.A., da Silva E., Khan A.J. et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull. of the WHO.* 2004; 82 (1): 3 – 8.
39. Khan A.J., Gebreselassie H., Asturias E.J., Agboatwalla M., Teklehaimanot R., Luby S.P. et al. No evidence for prolonged excretion of polioviruses in persons with residual paralytic poliomyelitis in Ethiopia, Pakistan and Guatemala. *Biologicals.* 2006; 34 (2): 113 – 116.
40. Li L., Ivanova O., Driss N., Tiongo-Recto M., da Silva R., Shahmohmoodi S. et al. Poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders: summary of a seven-country study series. *J. Infect. Dis.* 2014; 210 (1): 368 – 372.
41. Pavlov D.N., van Zyl W.B., van Heerden J., Kruger M., Blignaut L., Grabow W.O. et al. Prevalence of vaccine-derived polioviruses in stools of immunodeficient children in South Africa. *J. Appl. Microbiol.* 2006; 101 (6): 1367 – 1379.
42. de Silva R., Gunasena S., Ratnayake D., Wickremesinghe G.D., Kumarasiri C.D., Pushpakumara B.A. et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine.* 2012; 30(52): 7561 – 7565.
43. Triki H., Barbouche M.R., Bahri O., Bejaoui M., Dellagi K. Community-acquired poliovirus infection in children with primary immunodeficiency in Tunisia. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41 (3): 1203 – 1211.
44. Al-Hello H., Jorba J., Blomqvist S., Raud R., Kew O., Roivainen M. Highly divergent types 2 and 3 vaccine-derived polioviruses isolated from sewage in Tallinn, Estonia. *J. Virol.* 2013; 87 (23): 13076 – 13080.
45. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, November 2012 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2013; 88 (1): 1 – 16.
46. WHO. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013 – 2018. Доступно на: http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_A4.pdf
47. Sutter R.W., John T.J., Jain H., Agarkhedkar S., Ramanan P.V., Verma H. et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2010; 376 (9753): 1682 – 1688.
48. O'Reilly K.M., Durry E., ul Islam O., Ouddus A., Abid N., Mir T.P. et al. The effect of mass immunisation campaigns and new oral poliovirus vaccines on the incidence of poliomyelitis in Pakistan and Afghanistan, 2001 – 2011: a retrospective analysis. *Lancet.* 2012; 380 (9840): 491 – 498.
49. Cochi S.L., Jafari H.S., Armstrong G.L., Sutter R.W., Linkins R.W., Pallansch M.A. et al. A world without polio. *J. Infect. Dis.* 2014; 210 (1): 1 – 4.
50. Burns C.C., Diop O.M., Sutter R.W., Kew O.M. Vaccine-derived polioviruses. *J. Infect. Dis.* 2014; 210 (1): 283 – 293.
51. McKinlay M., Collett M., Hincks J., Oberste S., Pallansch M., Okayasu H. et al. Progress in the development of poliovirus antiviral agents and their essential role in reducing risks that threaten eradication. *J. Infect. Dis.* 2014; 210 (S1): 447 – 453.

References

1. Sutter R.W., Kew O.M., Cochi S.L., Aylward R.B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 598 – 645.
2. Resolution of the 41st World Health Assembly WHA 41.28. Global Eradication of poliomyelitis by the year 2000. WHO, Geneva; 1988. Available at: <http://www.who.int/ihr/polioresolution4128en.pdf>
3. Vidor E., Plotkin S.A. Poliovirus vaccine – inactivated. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 573 – 597.
4. WHO. Polio vaccines: WHO position paper, January 2014. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014; 89 (9): 73 – 92.
5. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2014; 89 (21): 221 – 236.
6. Okayasu H., Sutter R.W., Czerkinsky C., Ogra P.L. Mucosal immunity and poliovirus vaccines: impact on wild poliovirus infection and transmission. *Vaccine.* 2011; 29 (46): 8205 – 8214.
7. Hird T.R., Grassly N. Systematic review of mucosal immunity induced by oral and inactivated poliovirus vaccines against virus shedding following oral poliovirus challenge. *PLoS Pathog.* 2012; 8 (4). Available at: <http://www.plospathogens.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.ppat.1002599>
8. Anis E., Kopel E., Singer S.R., Kaliner E., Moerman L., Moran-Gilad J. et al. Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Euro Surv.* 2013; 18 (38). Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20586>
9. Lashkevich V.A. History of development of the live poliomyelitis vaccine from Sabin attenuated strains in 1959 and idea of poliomyelitis eradication. *Vopr. Virusol.* 2013; 1: 4 – 10 (in Russian).
10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 21.03.2014 № 125n «On approval of the National Immunization Schedule and Calendar of preventive vaccination on epidemic indications». Available at: <http://base.garant.ru/70647158/> (in Russian).
11. WHO. Transmission of wild poliovirus type 2 – apparent global interruption. *Wkly Epidemiol Rec.* 2001; 76 (13): 95 – 97.
12. Kew O.M., Cochi S.L., Jafari H.S., Wassilak S.G., Mast E.E., Diop O.M. et al. Possible eradication of wild poliovirus type 3 – worldwide, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63 (45): 1031 – 1033.