

DOI: 10.15690/pf.v13i3.1580

С.М. Харит<sup>1, 2</sup>, В.С. Покровский<sup>3</sup>, А.А. Рулёва<sup>1, 2</sup>, И.В. Фридман<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Российская Федерация

## Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения

### Контактная информация:

Харит Сусанна Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний НИИДИ

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: +7 (812) 234-57-59, e-mail: Kharit-s@mail.ru

Статья поступила: 10.03.2016 г., принята к печати: 27.06.2016 г.

В 2013 г. ВОЗ были пересмотрены основные цели и задачи программы эрадикации полиомиелита, и была принята программа модернизации Национальных календарей прививок всех стран мира, предусматривающая поэтапный отказ от живой полиовакцины (ОПВ) и полный переход на инактивированную полиовакцину (ИПВ) с 2019 г. В связи с полной эрадикацией вируса полиомиелита 2-го типа в качестве промежуточного этапа в апреле 2016 г. трехвалентная ОПВ была заменена на двухвалентную ОПВ, не содержащую вирус полиомиелита 2-го типа. Цель настоящей статьи — предоставить читателям информацию об истории профилактики полиомиелита и причинах, приведших к формированию третьей Глобальной инициативы. Определены новые подходы, предусматривающие ликвидацию циркуляции дикого штамма полиомиелита 1-го типа и вакцинородственных штаммов, и предложен план мероприятий, необходимых для полного перехода на инактивированную вакцину к 2019 г.

**Ключевые слова:** полиомиелит, живая полиомиелитная вакцина, инактивированная полиомиелитная вакцина, Глобальная инициатива, ликвидация полиомиелита.

(Для цитирования: Харит С.М., Покровский В.С., Рулёва А.А., Фридман И.В. Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13 (3): 289–298. doi: 10.15690/pf.v13i3.1580)

### ВВЕДЕНИЕ

Полиомиелит (острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами полиомиелита одного из трех типов — 1, 2 или 3), — известен с давних времен [1]. Паралитические формы болезни описывались еще в античные времена, а на сертификате ВОЗ 2000 г., свидетельствующем о ликвидации полиомиелита, изображен фрагмент стелы Древнего Египта 1580–1350 гг. до н.э. с изображением жреца с последствиями полиомиелита [1]. Распространение заболевания носило спорадический характер. Впервые как самостоятельное заболевание полиомиелит выделен немецким врачом Гейне в 1840 г. [2], а описание эпидемии полиомиелита в Стокгольме дал шведский врач Медин в 1887 г. [3]. После этого заболевание начали называть болезнью

Гейне–Медина, или детским спинальным параличом. В 1883 г. А.Я. Кожевников описал вспышку полиомиелита в России [1]. В 1870 г. J.M. Charcot установил повреждение серого вещества спинного мозга при полиомиелите [1]. После Второй мировой войны заболеваемость полиомиелитом резко возросла во многих странах — США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, и болезнь стала превращаться в большую социальную проблему. Основной предпосылкой для создания вакцины стали исследования J. Enders и соавт. по культивированию вируса [4]. В 1954 г. J.F. Enders, T.H. Weller, и F.C. Robbins получили Нобелевскую премию «За открытие способности вируса полиомиелита расти в культурах различных тканей» [5].

Полиовирусы — энтеровирусы — принадлежат к семейству *Picornaviridae*, имеют одноцепочечную РНК

Susanna M. Kharit<sup>1, 2</sup>, Vadim S. Pokrovsky<sup>3</sup>, Anna A. Ruleva<sup>1, 2</sup>, Irina V. Fridman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientifics and Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russian Federation

## WHO Polio Eradication Program: Problems and Solutions

In 2013 WHO re-evaluated its main goals of the polio eradication program. A modernization program was accepted with regard to the National vaccination calendars worldwide which includes a step-by-step refusal from the living polio vaccine (OPV) and a total transition to the inactivated polio vaccine (IPV) starting in 2019. Because of the total eradication of the polio type 2 virus, as an intermediate step the 3-valence OPV was substituted with the 2-valence OPV, which does not contain the type 2 polio virus, in April 2016. The aim of the article is to present the history of polio prevention and to state the reasons for the adoption of 3rd edition of the Global Polio Eradication Initiative. The new approaches were defined for eradication of wild polio virus type 1 and vaccine related strains. A new strategy for global switch to inactivated polio vaccine by 2019 was suggested.

**Key words:** poliomyelitis, live inactivated poliovaccines, global initiative for the elimination of poliomyelitis.

(For citation: Kharit Susanna M., Pokrovsky Vadim S., Ruleva Anna A., Fridman Irina V. WHO Polio Eradication Program: Problems and Solutions. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2016; 13 (3): 289–298. doi: 10.15690/pf.v13i3.1580)

и белковый капсид, который между типами вируса несколько отличается. Полиовирусы могут передаваться фекально-оральным и орально-оральным путем. Первый преобладает в условиях нарушения санитарно-гигиенических норм, тогда как орально-оральный путь передачи может превалировать в условиях соблюдения санитарно-гигиенических стандартов. Считается, что в настоящее время вирус передается обоими путями [6].

С момента утверждения Глобальной инициативы по ликвидации полиомиелита (Global Polio Eradication Initiative, GPEI) Всемирной ассамблеей здравоохранения (World Health Assembly, WHA) в 1988 г. число зарегистрированных случаев заболевания полиомиелитом сократилось с 35 251 до 74, а число эндемичных по полиомиелиту стран — со 125 до 2 в 2015 г. [7]. Приняв программу ликвидации полиомиелита, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) способствовала реализации программ вакцинации в странах, не имеющих возможности закупать вакцины самостоятельно. Россия внесла огромный вклад как в разработку программы ликвидации полиомиелита, так и в поставки живой полиомиелитной вакцины (оральная полиомиелитная вакцина, ОПВ) для осуществления этой программы [6]. Однако, ликвидировать инфекцию к предполагаемому сроку не удалось, и 26 мая 2012 г. WHA, заявив, что завершение программы ликвидации полиовируса является чрезвычайно важной задачей, приняла уже третий план на 2013–2018 гг. [8]. Ситуацию сегодняшнего дня образно называют «конец игры», что символизирует завершение длительного пути, который должен закончиться полной победой над полиомиелитом [9–11]. Причины того, что выполнение программы затянулось, различны: это и организационные проблемы в ряде стран [9–11], и особенности эпидемиологического процесса, который сегодня определяется как циркуляцией 1-го типа дикого вируса полиомиелита, так и циркуляцией возникших за эти годы вакцинородственных штаммов [12–14]. Так, среди заболевших в 2015 г. 74 человека перенесли полиомиелит, вызванный диким вирусом, а 31 — вакцинородственными [15].

Учитывая современные особенности эпидемической ситуации, план ВОЗ ставит задачу по прекращению циркуляции диких и вакцинородственных штаммов. С этой целью в конце апреля 2016 г. в большинстве стран мира, в т.ч. и в России, было прекращено применение трехвалентной ОПВ, и начато использование двухвалентной вакцины, не содержащей 2-й тип полиовируса. Однако, с учетом продолжающейся циркуляции вакцинородственного штамма 2-го типа, вызывающего у непривитых параличи, все страны мира должны внедрить инактивированную вакцину, включающую все 3 штамма.

До появления вакцинации полиовирус был одной из основных причин инвалидизации детей и одной из важнейших причин развития стойкой нетрудоспособности у взрослых [5, 6, 16]. Согласно данным экспертов ВОЗ, до середины XX в. в мире ежегодно выявляли более 500 тыс. новых случаев полиомиелита [6]. В СССР ежегодная заболеваемость паралитическим полиомиелитом в 1955–1958 гг. достигала 17–22 тыс. случаев [6]. При этом распространенность инфекции была выше, поскольку только у 1 из 200 заболевших развивался паралитический полиомиелит.

### Вакцины против полиомиелита

Первую вакцину против полиомиелита создал J. Salk (Солк) в лаборатории Коннахт (Connaught, провинция Ирландии) [17]. В 1953 г. появилось его сообщение об инактивированной трехвалентной вакцине, для которой

использовали штамм 1-го типа Махоней (Солк1), штамм 2-го типа MEF (MEF1) и штамм 3-го типа Саукетт (Saukett) [17]. Вирус выращивали в ткани почек макак-резусов. Создание, а затем изучение эффективности и безопасности вакцины Солка в 1954–1955 гг. в США спонсировал Национальный фонд детского паралича, который был создан во многом на народные средства, полученные в результате так называемого Марша десятипенсовиков. Руководил первым и самым массовым клиническим исследованием вакцины доктор Мичиганского университета Т. Francis, возглавлявший Фонд. В исследование вошли 419 тыс. привитых и 232 тыс. детей, получивших плацебо [18]. Результаты исследования подтвердили данные Солка о безопасности и эффективности инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ). В 1954 г. в США, Канаде и Финляндии этой вакциной привили 1 829 916 детей. В 1955 г. вакцина была лицензирована [19]. В 1956 г. A. van Wezel в Голландии показал, что вирус для производства вакцины может быть получен в культуре клеток Vero, что увеличивало безопасность вакцины [20]. Однако, в апреле–июне 1955 г. в США произошла трагедия: дети, получившие ИПВ, заболели полиомиелитом. Это было связано с нарушением технологии производства (факт, известный как инцидент Cutter) [21]. Оказалось, что в две партии вакцины попал живой дикий вирус, и у 204 детей (69 вакцинированных и 89 контактных в семьях) развился паралитический полиомиелит 1-го типа (1 на 100–600 инъекций в зависимости от партии). Всего эту вакцину получили 700 тыс. детей. Исследование этих партий вакцины на обезьянах показало, что развитию паралитической формы способствовало наличие у реципиента первичного или индуцированного иммунодефицитного состояния [21]. После изменения технологии приготовления вакцины такие случаи более не регистрировались.

Живая полиомиелитная вакцина, которой мы пользуемся в настоящее время, была создана A. Sabin (Сэбин) [22], однако первое сообщение о применении ОПВ появилось еще в 1931 г., когда M. Brodie и A. Goldblum использовали субинфицирующие дозы живого вируса, а позже — смесь живого вируса с гипериммунной, обеззараженной формалином сывороткой [23]. Были проведены исследования на небольшом числе макак-резусов, затем — среди взрослых людей-волонтеров и почти 3000 детей [23]. Эффективность и безопасность доказаны не были. В 1935 г. J.A. Kolmer использовал в качестве вакцины аттенуированный живой вирус, полученный из суспензии спинного мозга обезьян. Были привиты более 10 тыс. детей, и у 10 (1:1000) развились параличи [24]. В 1950 г. H. Koprowski и соавт. сообщили о живой вакцине на основе 2-го типа, но она не была лицензирована [25]. В 1952 г. J.F. Enders показал, что вирус теряет вирулентность после ряда пассажей [26]. С 1955 по 1959 г. были протестированы в разных лабораториях США моновалентные живые вакцины, содержащие 1, 2 и 3-й типы вируса [27]. Сэбин методично изучил все кандидатные штаммы, продемонстрировавшие низкую нейровирулентность в опытах на обезьянах, способность размножаться в культуре тканей и эпителии кишечника человека, индуцирование высокого уровня вируснейтрализующих антител у большого числа серонегативных пациентов, генетическую стабильность после репликации у человека. В 1958 г. были подведены итоги сравнения штаммов, предложенных лабораториями H.R. Cox (Lederle Laboratories), H. Koprowski (Wistar Institute) и Сэбиным [28]. Штаммы Сэбина оказались наименее нейротропными и обладали меньшей способ-

ностью реверсировать, поэтому они были лицензированы для производства живой вакцины. Все 3 штамма, предложенные Сэбиным, продемонстрировали высокую генетическую устойчивость по гену нейровирулентности [28]. В 1957 г. после длительного изучения эксперты ВОЗ рекомендовали полевые испытания вакцины, которую изготовил Сэбин. В США в 1961 г. были лицензированы моновалентные вакцины Сэбина (Sabin oral Saturday/Sunday, SOS), их эффективность колебалась от 80 до 100% [28]. В 1961 г. в Канаде провели исследование состава трехвалентной вакцины Сэбина, и было подобрано соотношение вирусов, не приводившее к феномену интерференции [29]. Только в 1963 г. трехвалентная вакцина была лицензирована в США [28]. Однако, решающую роль в ее исследовании, внедрении, а также в развитии производства сыграли советские ученые М.П. Чумаков и А.А. Смородинцев [13, 30]. Активное изучение различных проблем и возможностей профилактики полиомиелита в нашей стране проводилось с 1945 г. [2, 13, 30]. В 1955 г. был создан институт, который возглавил академик М.П. Чумаков, с 1957 г. в нем начали производить ИПВ, которую применяли в эндемичных районах.

Переход к использованию ОПВ был актуален для СССР, поскольку только при использовании такой вакцины можно было достичь быстрого и полного охвата прививками большого контингента детей и повлиять на эпидемический процесс [2, 28, 31]. Штаммы Сэбина были подвергнуты лабораторным исследованиям в Институте полиомиелита (М.П. Чумаков) и в Ленинградском институте эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера (А.А. Смородинцев) [13, 30]. Были показаны их ареактогенность, отсутствие повышения вирулентности в серии последовательных пассажей через кишечник неиммунизированных детей (исследования безопасности проходили и на базе НИИДИ, в них участвовали сотрудники института и их дети) [32]. В 1958 г. МЗ СССР разрешил проведение расширенных испытаний ОПВ на основе штаммов Сэбина с участием 40 тыс. детей [32]. В ноябре 1958 г. Комитетом вакцин и сывороток МЗ СССР была утверждена инструкция по изготовлению и контролю ОПВ из штаммов Сэбина [32]. В январе-апреле 1959 г. в Эстонии и Литве под руководством М.П. Чумакова были привиты и тщательно обследованы 27 тыс. детей, а в Латвии под руководством А.А. Смородинцева — 12 тыс. детей. Полученные результаты подтвердили безопасность и высокую иммунологическую и эпидемиологическую эффективность вакцины [32, 33]. К концу 1959 г. в СССР были привиты более 15 млн человек. В 1960 г. МЗ СССР издал приказ о проведении иммунизации ОПВ всему населению страны в возрасте от 2 мес до 20 лет, и за год было привито 72 млн человек (35% населения) [32]. Заболеваемость в СССР в 1958 г. составляла 10,6 на 100 тыс., уже в 1963 — 0,43 на 100 тыс. и в 1964–1979 г. — 0,1–0,01 на 100 тыс. населения [34].

Живую вакцину, произведенную Институтом полиомиелита из штаммов Сэбина, применяли в различных странах Европы, Африки и Юго-Восточной Азии [30]. Документация по изготовлению и контролю качества ОПВ была представлена в ВОЗ, на ее базе были разработаны международные требования к производству и контролю качества ОПВ, которые в своей основе остаются неизменными до настоящего времени [35]. В 1958–1960 гг. М.П. Чумаков сформулировал концепцию массовых прививок с использованием ОПВ, которая была положена в основу вакцинопрофилактики полиомиелита в СССР и использована при разработке

GPEI [33]. Концепция основывается на следующих принципах: ареактогенность; безопасность; высокая иммунологическая эффективность используемой вакцины (развитие иммунитета у подавляющего большинства привитых); формирование не только гуморального, но и местного иммунитета (секреторного в ЖКТ, за счет которого прекращалась циркуляция полиовируса); высокая эпидемиологическая эффективность; простой и удобный метод применения (введение внутрь), обеспечивающий быстроту и массовость иммунизации; доступность препарата и простота снабжения.

С 1961 г. эпидемии полиомиелита в нашей стране прекратились. Однако, в 1995 г. в Чеченской Республике в результате отсутствия вакцинации в условиях военной обстановки возникла вспышка — 144 случая. Тогда в России в 1996–1998 г. были проведены национальные дни иммунизации, когда двукратно прививали всех детей в возрасте до 3 лет независимо от их иммунного статуса. Охват составлял 99,3%. Всего было привито 11 млн детей.

Принимая программу ликвидации полиомиелита, эксперты ВОЗ ориентировались на массовое применение именно живой вакцины, и все страны применяли в национальных программах ОПВ.

#### **Первая Глобальная программа ликвидации полиомиелита ВОЗ (1988 г.)**

Основываясь на полученных объективных данных о возможности полной эрадикации полиовируса с помощью ОПВ, на 41-й сессии ВОЗ 13 мая 1988 г. была принята Программа глобальной ликвидации полиомиелита [36]. На момент принятия Программы дикий полиовирус продолжал циркулировать в 125 странах, где полиомиелитом ежегодно заболевали свыше 350 тыс. человек [37]. Программа предусматривала массовую вакцинацию детей ОПВ, обеспечивающую индивидуальную защиту иммунизированных, достаточный уровень коллективного иммунитета и прекращение циркуляции дикого полиовируса. Для достижения этой цели была предложена систематическая вакцинация детей в возрасте до 1 года не менее чем 3 дозами вакцины, и дополнительная иммунизация в виде национальных и региональных дней иммунизации с максимальным охватом детей в возрасте до 5 лет, а также целевые иммунизации в районах повышенного риска инфицирования диким полиовирусом или в группах населения с низким или неясным уровнем коллективного иммунитета [37].

Для контроля эпидемиологической ситуации в рамках ВОЗ была создана сеть вирусологических лабораторий организаций, осуществляющих эпидемиологический надзор за случаями острого вялого паралича для подтверждения или исключения их возможной полиовирусной этиологии, а также для генетического анализа выделенных штаммов полиовируса. В России референс-центр ВОЗ по надзору за полиомиелитом — ФГБНУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова (лаборатория вирусологии полиомиелита и других энтеровирусных инфекций); кроме того, существует ряд региональных центров, выполняющих те же задачи для регионов страны.

Первоначально глобальная ликвидация полиомиелита была намечена на 2000 г. К этому сроку полиомиелит был ликвидирован в Северной и Южной Америке (1994 г.), Азии (2000 г.) и Европе (последний случай зарегистрирован в 1999 г.) [37]. С 2000 г. в мире не отмечалось заболеваемости, обусловленной диким штаммом 2-го типа (последний случай выявлен в Индии в 1999 г.) [5, 10, 38]. Однако ликвидировать полиомиелит в мире не удалось.

**Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (2010–2018 гг.)**

В 2004 г. на совещании представителей эндемичных стран в Женеве была принята декларация с обязательством принять все доступные меры для прекращения циркуляции дикого полиовируса [39]. В 2007 г. ВОЗ приняла резолюцию об увеличении финансирования Программы ликвидации полиомиелита и интенсификации работ [40]. В 2008 г. Консультативный комитет ВОЗ по этой Программе детально рассмотрел ее итоги и перспективы прекращения циркуляции дикого полиовируса в эндемичных странах и странах, куда вирус завозится, а также выработал конкретные рекомендации для каждой из эндемичных стран [41]. Комитет представил план работы по Программе на 2009–2013 гг. с акцентом на меры по прекращению циркуляции дикого полиовируса не позже 2011 г. и завершению Программы в 2013 г. Однако, эта цель достигнута не была, хотя с 10 ноября 2012 г. в мире не выявляются случаи полиомиелита, связанные с диким вирусом 3-го типа [42].

**Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (2013–2018 гг.)**

С учетом существенного снижения заболеваемости полиомиелитом в мире, достигнутого благодаря реализации Программы, а также узкой географической локализации сохраняющихся очагов инфекции, основные задачи, тактика дальнейшей работы по эрадикации полиомиелита и конкретные инструменты в 2013 г. были пересмотрены [1]. Основные цели GPEI представлены ниже (рис. 1).

- Прекращение всех случаев передачи дикого полиовируса к концу 2014 г., а также более быстрое предупреждение новых вспышек, вызванных циркулирующими вакцинородственными полиовирусами (ВРПВ), в течение 120 сут после подтверждения первого случая заболевания.
- Сокращение сроков до полного прекращения передачи полиовируса и содействие укреплению систем иммунизации.
- Сертификация регионов мира, свободных от полиомиелита, и обеспечение безопасного хранения всех запасов полиовируса.
- Обеспечение ликвидации полиомиелита в мире и долгосрочной эффективности инвестиций в ликви-

дацию полиомиелита для общественного здравоохранения [1].

**Выявление и прерывание передачи полиовируса.** Первой целью является прекращение всех случаев передачи дикого полиовируса к концу 2014 г., а также любых новых вспышек, вызванных циркулирующими ВРПВ, в течение 120 сут после подтверждения индексного случая заболевания. Деятельность ориентирована на усиление глобального эпиднадзора за полиовирусом, повышение качества кампаний по вакцинации ОПВ в целях охвата детей в странах, остающихся эндемичными и в которых регистрируется персистирующий ВРПВ, а также обеспечение оперативного принятия ответных мер в случае вспышки.

**Усиление системы иммунизации и планомерный отказ от использования ОПВ.** Предусмотрено прекращение всех случаев передачи полиовируса и содействие формированию более эффективной системы обеспечения другими вакцинами. В достижении этой цели принимают участие все 144 страны, в которых ОПВ в настоящее время продолжает использоваться в рамках программ плановой иммунизации, а также Альянс GAVI (Global Alliance of Vaccination and Immunization) и другие партнеры [1].

**Сдерживание и сертификация:** предполагается участие всех 194 государств-членов ВОЗ в достижении сертификации всех регионов мира как свободных от полиомиелита и обеспечения безопасного хранения всех запасов полиовируса до 2018 г.

**Планирование наследия.** Цель была поставлена с учетом полной эрадикации полиомиелита в ближайшие годы и предусматривает создание условий для достижения долгосрочных преимуществ его эрадикации в последующие годы, с фокусом на долгосрочные меры: иммунизация ИПВ, сдерживание и эпидемиологический надзор, использование накопленного опыта в других инициативах в области здравоохранения и, при необходимости, изменение инфраструктуры борьбы с полиомиелитом [1].

Таким образом, особенностью современного плана являются необходимость ликвидации циркуляции дикого полиовируса 1-го типа и вакцинородственных штаммов, а также планомерный отказ от применений ОПВ во всем мире к 2019 г., а с 2016 г. — переход с трех- на бивалентную ОПВ (без 2-го типа) [38, 44].

**Рис. 1.** Стратегический план осуществления завершающего этапа ликвидации полиомиелита (адаптировано из [43])



### Обоснование потребности изменения национальных календарей прививок на завершающем этапе эрадикации полиомиелита

По состоянию на 2016 г., эндемичными по передаче дикого полиовируса 1-го типа остаются Пакистан и Афганистан [45]. На территории Северо-Восточной Африки, Камеруна, в отдельных странах Ближнего Востока (Египет, Израиль, Сирия) в 2013 г. также отмечены случаи циркуляции дикого полиовируса 1-го типа, связанные с завозом вируса [46]. В Израиле, который с 2004 г. в рамках календаря прививок использует только ИПВ, в феврале 2013 г. дикий полиовирус был выделен из сточных вод [47].

Стратегия планомерного отказа от ОПВ обусловлена тем, что по мере эрадикации диких вирусов полиомиелита в различных регионах, все более значимы стали недостатки используемой ОПВ. Серьезные побочные эффекты вакцинации ОПВ включают вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) у привитых и контактных с привитым неиммунных лиц и появление вакцинородственных штаммов, способных также вызывать паралитические заболевания [48]. В странах, использующих ОПВ, частота возникновения ВАПП оценивается в 2–4 случая на 1 млн новорожденных в год, в 40% случаев ВАПП связаны с вакцинородственным вирусом 2-го типа [12]. Согласно имеющимся данным, распространенность ВАПП в развитых и развивающихся странах различается [49, 50]. В развитых странах ВАПП диагностируют, как правило, в раннем детском возрасте после получения первой дозы ОПВ, и риск снижается более чем в 10 раз в других возрастных группах и при вакцинации последующими дозами ОПВ [49, 50]. В странах с низким уровнем благосостояния это снижение менее выражено, и ВАПП может развиваться при второй или третьей вакцинации ОПВ со средним возрастом заболевших 1–4 года [49, 50]. Считают, что основные факторы, определяющие эти различия, — это более низкий иммунный ответ на ОПВ и более высокий уровень материнских антител у детей, проживающих в регионах с низким уровнем дохода населения. На примере Венгрии было показано, что добавление одной дозы ИПВ перед вакцинацией ОПВ привело к предотвращению ВАПП [51]. В странах, не использующих ОПВ для вакцинации в рамках календаря прививок, случаи ВАПП не регистрируют [49].

Появление вакцинородственных штаммов связывают с продолжительной репликацией в организме человека вакцинных штаммов и приобретением ими нейровирулентных и контагиозных свойств [7, 52]. Эти штаммы генетически отличаются от оригинального вакцинного вируса Сэбина. Традиционно полагают, что генетическая дивергенция<sup>1</sup> ВРПВ у 1-го и 3-го типов составляет >1%, у типа 2 — > 0,6% [50]. Среди ВРПВ выделяют 3 категории: циркулирующие ВРПВ (цВРПВ) при наличии доказанной передачи от человека к человеку; ВРПВ, связанные с иммунодефицитом (иВРПВ), в случае выделения от пациентов с первичным В-клеточным или комбинированным иммунодефицитом (с дефектом образования антител) с установленной длительной инфекцией ВРПВ (в индивидуальных случаях показана возможность персистенции инфекции и вирусовыделения в течение 10 лет или более) [53]; неуставовленные ВРПВ, как правило, выделенные от пациентов без иммунодефицита или из сточных вод и неустановленного источника выделения [54].

цВРПВ могут быть схожими с диким полиовирусом, включая способность вызывать паралитический полиомиелит и передаваться от человека к человеку. цВРПВ могут терять оригинальные мутации, полученные при аттенуации, размножаться при температуре 39,5°C и рекомбинироваться с другими энтеровирусами группы С [50]. Впервые цВРПВ были обнаружены в 2000 г. при вспышке полиомиелита на Гаити [8]. В последние годы было установлено, что основным фактором риска возникновения вспышек полиомиелита, вызванного цВРПВ, является низкий охват вакцинацией (Гаити), также доказана их способность становиться эндемичными вирусами (Нигерия, Египет) [54–56], распространяться в другие регионы и в «недовакцинированных» популяциях (община Амиш, США) [9].

В 2012 г. случаи паралитического полиомиелита, связанные цВРПВ, были зафиксированы в 9 странах; большинство из них были вызваны вирусом 2-го типа. Наибольшее число случаев зарегистрировали в Демократической Республике Конго ( $n = 17$ ) и Пакистане ( $n = 16$ ) [49]. В 2013 г. паралитический полиомиелит, вызванный цВРПВ 2-го типа, был обнаружен в 7 странах, максимальное число случаев ( $n = 44$ ) отмечено в Пакистане [4, 57, 58].

У пациентов с первичными иммунодефицитами иммунизация ОПВ может приводить к длительному персистенции и выделению вируса, что проявляется повышением риска образования нейровирулентных иВРПВ [59]. В настоящее время известно примерно о 65 случаях, когда у пациентов с первичными иммунодефицитами персистенция инфекции и вирусовыделение сохранялись длительное время [60]. Однако, реальная распространенность инфекций, обусловленных иВРПВ, остается неизвестной [61], поскольку только в отдельных случаях инфицирование приводит к развитию острого вялого паралича — основному клиническому маркеру полиомиелита. Случаи развития паралича при передаче иВРПВ неизвестны.

Успех в ликвидации циркулирующих ВРПВ на первом этапе зависит от окончательного отказа от использования компонента вируса 2-го типа, который содержится во всех трехвалентных ОПВ, с заменой трехвалентной вакцины на бивалентную (содержит 1 и 3-й типы вирусов) и одновременным расширением использования ИПВ в программах плановой иммунизации во всем мире [50]. Это создаст условия для окончательного прекращения использования бивалентной ОПВ в 2019–2020 гг.

В последние годы Консультативный комитет ВОЗ по Программе ликвидации полиомиелита рекомендует для стран, где прекратилась циркуляция дикого полиовируса, переход на использование ИПВ, а для стран, где дикий полиовирус еще циркулирует, — интенсивное использование моновалентных ОПВ с последующим переходом на ИПВ [50]. ИПВ рассматривают как безопасную и эффективную альтернативу. За все время ее применения не было накоплено доказательств о серьезных поствакцинальных реакциях, связанных с ИПВ. Возможно развитие местных поствакцинальных реакций, в числе которых наиболее частыми являются локальное покраснение (0,5–1%), уплотнение (3–11%), болезненность при пальпации места укола (14–29%), а также редких аллергических реакций [62].

После достижения основной цели Программы — глобальной ликвидации полиомиелита и завершения ее

<sup>1</sup> Генетическая дивергенция — это мера генетического различия (дивергенции) между видами, подвидами или популяциями одного вида.

сертификации — поддерживать групповой иммунитет населения в течение определенного времени целесообразно вакцинацией ИПВ.

Для быстрого предотвращения распространения полиовируса в случае его заноса из специальных хранилищ или из запасов производства полиовирусных вакцин, а также при обнаружении вариантов полиовируса вакцинного происхождения, выделенных от лиц с дефектами иммунитета или длительно циркулирующих в человеческой популяции с низким уровнем иммунизации ОПВ, необходимо создание в этих странах запасов моновалентных ОПВ [44].

### **Рекомендации экспертов ВОЗ по использованию различных режимов вакцинации (позиционная статья ВОЗ, 2015 г.)**

Рекомендации по вакцинации разрабатывают на основе определения «рисков завоза» полиовирусов. Риск завоза и последующего распространения полиомиелита определяется главным образом на основании оценки охвата прививками, уровня санитарного благополучия и общего уровня социально-экономического статуса [9]. К 2015 г. только 2 страны в мире остались эндемичными по полиомиелиту — Афганистан и Пакистан. Страны, имеющие общие границы с Афганистаном и Пакистаном, считаются странами с высоким риском завоза полиомиелита [50].

С 2016 г. ВОЗ рекомендован повсеместный переход на бивалентную ОПВ (с вирусами 1-го и 3-го типов) [1, 50]. Странам, применявшим только ОПВ, рекомендовано добавить в календари прививок как минимум 1 дозу ИПВ. Основная цель введения ИПВ в этом случае — это поддержание иммунитета против полиовируса 2-го типа в процессе замены трехвалентной вакцины на бивалентную ОПВ. В зависимости от графика введения добавление ИПВ в календари прививок может также снижать риски ВАПП, усиливать гуморальный иммунитет против полиовирусов 1-го и 3-го типов [31].

*Последовательное использование ИПВ и ОПВ.* Последовательное введение ИПВ и ОПВ снижает риск или предотвращает развитие ВАПП [50]. Различные режимы вакцинации с использованием последовательного введения ИПВ и ОПВ (2 или более доз) были изучены в ряде исследований в Израиле, Омане, Пакистане, США и Великобритании [50, 63] и позволили предположить, что вакцинация ИПВ может эффективно «закрывать» недостаточность иммунной защиты на вирус типа 2 (также 1-го и 3-го типов) [64, 65]. Недавнее исследование в Индии показало, что у детей раннего возраста и подростков (6–11 мес, 5 и 10 лет), ранее неоднократно вакцинированных ОПВ, даже однократная вакцинация ИПВ усиливает иммунитет в желудочно-кишечном тракте и снижает частоту вирусывыделения на 39–76% (в зависимости от возраста вакцинируемых) [66].

*Режимы вакцинации с одновременным введением ОПВ и ИПВ.* В эндемичных странах и странах с высоким риском завоза и последующего распространения полиомиелита эксперты ВОЗ рекомендуют введение первой дозы ОПВ непосредственно после родов, после чего необходима вакцинация как минимум тремя дозами ОПВ и одной дозой ИПВ [50]. Первая («послеродовая») доза ОПВ должна быть введена непосредственно после родов, или настолько рано, насколько это возможно после родов для максимального увеличения уровней сероконверсии при последующей вакцинации, а также для формирования местной защиты до того, как патогенные микроорганизмы желудочно-кишечного тракта

смогут исказить иммунный ответ. Кроме того, введение первой дозы ОПВ в то время, когда дети остаются под защитой материнских тел, теоретически может предотвращать ВАПП [50].

Первичная программа вакцинации состоит из трех доз ОПВ и одной дозы ИПВ, с первым введением вакцины в возрасте 6 нед и минимальным интервалом между вводимыми дозами ОПВ 4 нед. В случае использования ИПВ первая доза должна вводиться в возрасте не ранее 14 нед (когда снижается уровень материнских антител и возрастает иммуногенность инактивированной вакцины), при этом ИПВ может вводиться одновременно с ОПВ. Могут быть использованы различные графики вакцинации с учетом местных эпидемиологических данных, включая информацию о документированных случаях ВАПП в возрасте до 4 мес [50].

Первичная вакцинация может быть проведена по традиционным схемам в соответствии с национальными календарями прививок: например, в 6, 10 и 14 нед (ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3 + ИПВ) или в 2, 4 и 6 мес (ОПВ1, ОПВ2 + ИПВ, ОПВ3 или ОПВ1, ОПВ2, ОПВ3 + ИПВ). Как ОПВ, так и ИПВ могут быть введены одновременно с другими вакцинами [50].

В случае позднего (позже 3 мес) начала вакцинации ребенка должна быть введена доза ИПВ. В качестве альтернативы внутримышечному введению полной дозы ИПВ можно рассматривать использование 1/5 дозы при внутрикожном введении, однако в этом случае следует рассмотреть организационные и логистические издержки, связанные с такой вакцинацией [50]. Преимущества от введения дополнительных доз ОПВ после завершения рекомендуемой программы первичной иммунизации из 3 доз ОПВ и минимум 1 дозы ИПВ не доказаны [50].

*Режимы вакцинации с введением только ИПВ* могут быть использованы в странах с высоким охватом прививками, а также с минимальным риском завоза и распространения дикого полиовируса [50]. Как правило, ИПВ вводят внутримышечно, поскольку этот путь введения демонстрирует относительно низкую реактогенность по сравнению с подкожным введением; также в этом случае для вакцинации против полиомиелита можно использовать комбинированные вакцины. Первичная вакцинация тремя дозами ИПВ должна быть проведена начиная с возраста 2 мес [50]. В случае если первая вакцинация проводится раньше (например, при режиме введения в 6, 10 и 14 нед), бустерная доза должна быть введена не ранее чем через 6 мес (в случае четырехдозного режима) [50].

По данным экспертов ВОЗ, по состоянию на 24 июня 2015 г. из 90 стран, использующих ИПВ, в 22 странах вакцина была внедрена за последние 3 года, начиная с января 2013 г. [67]. Из 102 стран, использующих только ОПВ, 6 стран планировали включение ИПВ в календари прививок во II квартале 2015 г., 32 страны — в III квартале 2015 г., 41 страна — в IV квартале 2015 г., 22 страны — в I квартале 2016 года и одна страна — в III квартале 2016 г.; 2 страны планируют использование ИПВ в национальном календаре прививок, однако конкретные сроки пока неизвестны [67].

*Особые группы пациентов.* Вакцины против полиомиелита (ИПВ или ОПВ) могут с безопасностью вводиться детям с ВИЧ-инфекцией при отсутствии симптомов [50]. Тестирование на ВИЧ-инфекцию перед вакцинацией необязательно.

ОПВ противопоказана детям с выраженным иммунодефицитом известной этиологии, в т.ч. при первич-

ных иммунодефицитах, заболеваниях тимуса, ВИЧ-инфекции с клиническими проявлениями или низким уровнем CD4 Т клеток, злокачественных новообразованиях, требующих иммуносупрессивной терапии, перенесенной в недавнем прошлом трансплантации стволовых клеток, приеме препаратов с известным иммуносупрессивным действием (высокие дозы кортикостероидов, алкилирующие агенты, антимаболиты, ингибиторы фактора некроза опухоли, антитела к интерлейкину 1 или другие моноклональные антитела против иммунокомпетентных клеток), а также проведении лучевой терапии [50].

### Вакцинация против полиомиелита в России

Современный календарь прививок регламентируется приказом Минздрава РФ № 125н от 21.03.2014 г. [68]. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок предусматривается 3 вакцинации против полиомиелита (в 3, 4,5 и 6 мес), а также 3 ревакцинации (в 18, 20 мес и 14 лет) [68]. Первая и вторая вакцинация против полиомиелита проводятся с применением ИПВ. Третья вакцинация и последующие ревакцинации — с ОПВ. Детям, рожденным от матерей с ВИЧ-инфекцией, детям с ВИЧ-инфекцией, всем детям, находящимся в домах ребенка, — с ИПВ [68].

В 2014 г. привитость детей против полиомиелита в возрасте 1 года составила в среднем по стране 96,8%, ревакцинации в возрасте 2 лет — 95,6%, ревакцинации в 14 лет — 97,9% [66]. Российская Федерация продолжает сохранять статус территории, свободной от полиомиелита. Риск распространения инфекции в случае завоза на территорию Российской Федерации низкий, поскольку страна не граничит с регионами, где сохраняется циркуляция дикого полиовируса [37].

В 2014 г. в России зарегистрировано 5 случаев ВАПП, из них 3 случая у контактных с привитыми ОПВ и 2 случая острого паралитического полиомиелита у реципиента ОПВ [69]. В 2015 г. не зарегистрировано ни одного случая острого полиомиелита (в т.ч. ассоциированного с вакциной) [70]. За период с января по сентябрь 2015 г. в Российской Федерации по сравнению с аналогичным периодом 2014 г. зафиксирован рост заболеваемости острыми вялыми параличами — на 7,9% (178 случаев против 162) [70]. В целом по стране основные качественные показатели эпидемиологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами соответствуют регламентированным нормативным и методическим документам и рекомендуемым ВОЗ [71].

Таким образом, сложившаяся в настоящее время в Российской Федерации программа вакцинации против полиомиелита позволяет успешно контролировать это заболевание на протяжении нескольких десятилетий, однако современные условия диктуют необходимость ее изменения. В соответствии с GPEI, а также рекомендациями экспертов ВОЗ, поддержанными WHA, использование ОПВ, включающей компонент 2-го типа, было прекращено к маю 2016 г. После перехода на использование бивалентной ОПВ иммунитет против полиовируса 2-го типа у детей первого года жизни будет формироваться только за счет ИПВ. При этом клинико-иммунологические исследования, проведенные у детей первого года жизни, показывают, что доля лиц с защитным уровнем антител против полиовируса 2-го типа после вакцинации 3 дозами ИПВ оказывается выше, чем после вакцинации 2 дозами ИПВ: через 1 мес после 2 доз ИПВ в возрасте 2 и 4 мес — 92–100%,

через 1 мес после 3 доз ИПВ в возрасте 3, 4 и 5 мес — 98–100% [39]. При вакцинации детей 3 дозами ИПВ с интервалом между дозами 2 мес (по схеме 2–4–6 мес) среднегеометрические титры антител к полиовирусу 2-го типа были выше [72]. Таким образом, защита детей от полиовируса 2-го типа наилучшим образом обеспечивается как минимум тремя первичными дозами ИПВ.

Ликвидация случаев ВАПП в России возможна только при прекращении использования ОПВ. Несмотря на то, что вакцинация по схеме 2 ИПВ-3 ОПВ, применяемая в России сейчас, позволяет ликвидировать случаи ВАПП у привитых, данная тактика не позволяет ликвидировать случаи ВАПП у непривитых контактных лиц. Таким образом, случаи ВАПП в России будут регистрироваться до тех пор, пока используется ОПВ (би- или трехвалентная). В связи с этим многие страны мира, достигшие ликвидации полиомиелита на своей территории, сочли неэтичным использование ОПВ, являвшейся единственным источником случаев полиомиелита в данных странах, и перешли на использование только ИПВ [5, 6]. Полный отказ от использования ОПВ во всех странах с целью ликвидации всех полиовирусов, которые могут попадать в окружающую среду, планируется ВОЗ до 2019 г. [1].

Вакцинородственные полиовирусы (ВРПВ), которые могут вызывать паралитический полиомиелит, имеют потенциал к продолжительной циркуляции в популяции [73]. Лица с иммунодефицитом могут выделять ВРПВ после вакцинации ОПВ в течение многих лет. Только за период с января 2014 г. по март 2015 г. ВРПВ разного генеза были идентифицированы в нескольких десятках стран, включая 1 случай в России у пациента с острым вялым параличом [69].

Следует отметить, что, по состоянию на 2015 г., большинство развитых стран использовали для иммунизации против полиомиелита только ИПВ в составе моновакцин или в составе комбинированных вакцин [5, 6]. Примеры различных календарей вакцинации против полиомиелита в странах Европы приведены на рис. 2. Все страны Европы с 2016 г. используют только ИПВ с различной кратностью и периодичностью введения [5].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время целесообразно в кратко- и среднесрочной перспективе осуществить переход на первичный курс вакцинации тремя дозами ИПВ в возрасте 3, 4,5 и 6 мес в 2016 г.; заменить бивалентную ОПВ на ИПВ для ревакцинации в возрасте 18 мес (в 2017–2018 гг.); перейти на использование только ИПВ с 2019 г. (с отменой ревакцинаций ОПВ в возрасте 20 мес и 14 лет) по графику 3+1 (первичный курс вакцинации из трех доз плюс одна ревакцинация на втором году жизни). С поэтапным изъятием ОПВ решающую роль для закрепления успехов, достигнутых в борьбе с полиомиелитом, и для полной ликвидации всех полиовирусов будет играть замена ОПВ на ИПВ.

### Источник финансирования

Не указан.

### Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### ORCID

**С.М. Харит** <http://orcid.org/0000-0002-2371-2460>

**В.С. Покровский** <http://orcid.org/0000-0003-4006-9320>

Рис. 2. Примеры различных календарей вакцинации против полиомиелита в странах Европы

	Месяцы												Годы																											
	2	3	4	5	6	10	11	12	13	14	15	16	18	23	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	25	45	60	>= 65					
Австрия			ИПВ	ИПВ				ИПВ <sup>1</sup>													ИПВ														ИПВ <sup>2</sup>				ИПВ <sup>3</sup>	
Бельгия			ИПВ	ИПВ							ИПВ								ИПВ																					
Болгария			ИПВ	ИПВ									ИПВ							ИПВ																				
Великобритания			ИПВ	ИПВ																						ИПВ														
Венгрия			ИПВ	ИПВ																	ИПВ																			
Германия			ИПВ	ИПВ <sup>6</sup>																																			ИПВ <sup>7</sup>	
Греция			ИПВ									ИПВ																												
Дания			ИПВ									ИПВ																												
Ирландия			ИПВ																																					
Исландия			ИПВ																																					
Испания			ИПВ																																					
Италия			ИПВ										ИПВ																											
Кипр			ИПВ																																					
Латвия			ИПВ																																					
Лихтенштейн			ИПВ																																					
Литва			ИПВ																																					
Люксембург			ИПВ										ИПВ																											
Мальта			ИПВ																																					
Нидерланды			ИПВ																																					
Норвегия			ИПВ																																					
Польша			ИПВ																																					
Португалия			ИПВ																																					
Румыния			ИПВ																																					
Словакия			ИПВ																																					
Словения			ИПВ																																					
Финляндия			ИПВ																																					
Франция			ИПВ																																					
Хорватия			ИПВ																																					
Чехия			ИПВ																																					
Швеция			ИПВ																																					
Эстония			ИПВ																																					

Примечание. Рисунок является собственностью авторов.

- 1 — как минимум через 6 мес после первой дозы; 2 — комбинированная вакцина dTap-ИПВ каждые 10 лет (с 18 до 60 лет); 3 — комбинированная вакцина dTap-ИПВ каждые 5 лет (с 65 лет);
- 4 — комбинированные вакцины dTasP-ИПВ или dTT-ИПВ, если последняя вакцинация dTasP-ИПВ проведена в предыдущие 5 лет; 5 — комбинированная вакцина dTT-ИПВ каждые 10 лет (с 65 лет);
- 6 — возможный вариант, если используются моновалентные или другие комбинированные вакцины; 7 — в случае необходимости; 8 — бустерная вакцинация TdasP-ИПВ каждые 10 лет;
- 9 — вакцинация DTasP-ИПВ в возрасте 6 лет (начата в 2015 г.); 10 — использовалась до 2014 г.; 11 — используется как DTasP-ИПВ, так и dTasP-ИПВ.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Большая медицинская энциклопедия / Под ред. Б.В. Петровского. 3-е изд. — М.: Советская энциклопедия; 1983. — Т. 20. 519 с. [Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya. 3<sup>rd</sup> ed. Vol. 20. Ed by Petrovskii B.V. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1983. 519 p. (In Russ).]
2. Heine J. *Beobachtungen über Lähmungszustände der untern Extremitäten und deren Behandlung*. Stuttgart, Germany: Franz Heinrich Köhler; 1840. 108 p.
3. Medin O. *Ueber eine Epidemie von spinaler Kinderlähmung*. In: *Verhandl. X Internatl. Med. Kongr.* Berlin; 1891. p. 37–47.
4. Enders JF, Weller TH, Robbins FC. Cultivation of the Lansing Strain of Poliomyelitis Virus in Cultures of Various Human Embryonic Tissues. *Science*. 1949;109(2822):85–87. doi: 10.1126/science.109.2822.85.
5. Le Bouvier GL. The D to C change in poliovirus particles. *Br J Exp Pathol*. 1959;40(6):605–620.
6. *Вакцины и вакцинация. Национальное руководство* / Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 880 с. [Vaksiny i vaksiniatsiya. Natsional'noe rukovodstvo. Ed by Zverev V.V., Semenov B.F., Khaitov R.M. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 880 p. (In Russ).]
7. World Health Organization. *Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013–2018* [Internet]. France: World Health Organization; 2013 [cited 2016 Feb 22]. Available from: [http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP\\_EN\\_US.pdf](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_US.pdf).
8. who.int [Internet]. Resolution of 65 World Health Assembly, 26 May 2012. Poliomyelitis: intensification of the global eradication initiative [cited 2016 Feb 22]. Available from: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA65/A65\\_R5-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_R5-en.pdf).
9. Minor P. The polio endgame. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(7):2106–2108. doi: 10.4161/21645515.2014.981115.
10. Patel M, Zipursky S, Orenstein W, et al. Polio endgame: the global introduction of inactivated polio vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(5):749–762. doi: 10.1586/14760584.2015.1001750.
11. Garon J, Seib K, Orenstein WA, et al. Polio endgame: the global switch from 0PV to bOPV. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(6):693–708. doi: 10.1586/14760584.2016.1140041.
12. Estivariz CF, Watkins MA, Handoko D, et al. A large vaccine-derived poliovirus outbreak on Madura Island—Indonesia, 2005. *J Infect Dis*. 2008;197(3):347–354. doi: 10.1086/525049.
13. Kew O, Morris-Glasgow V, Landaverde M, et al. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus. *Science*. 2002;296(5566):356–359. doi: 10.1126/science.1068284.
14. Alexander JP, Ehresmann K, Seward J, et al. Transmission of imported vaccine-derived poliovirus in an undervaccinated community in Minnesota. *J Infect Dis*. 2009;199(3):391–397. doi: 10.1086/596052.
15. polioeradication.org [Internet]. Polio Global Eradication Initiative. Polio this week. Data and monitoring [cited 2016 Feb 22]. Available from: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>.
16. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. *Clin Infect Dis*. 1992;14(2):568–579. doi: 10.1093/clinids/14.2.568.
17. Salk JE. Recent studies on immunization against poliomyelitis. *Pediatrics*. 1953;12(5):471–482.
18. Francis T, Jr. Summary and review of poliomyelitis immunization. *Ann N Y Acad Sci*. 1955;61(4):1057–1058. doi: 10.1111/j.1749-6632.1955.tb42566.x.
19. Garon JR, Cochi SL, Orenstein WA. The Challenge of Global Poliomyelitis Eradication. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(4):651–665. doi: 10.1016/j.idc.2015.07.003.
20. van Wezel AL, van Steenis G, van der Marel P, Osterhaus AD. Inactivated poliovirus vaccine: current production methods and new developments. *Rev Infect Dis*. 1984;6(Suppl 2):335–340. doi: 10.1093/clinids/6.supplement\_2.s335.
21. Salk JE. Poliomyelitis vaccine in the fall of 1955. *Am J Public Health Nations Health*. 1956;46(1):1–14. doi: 10.2105/ajph.46.1.1.
22. Sabin AB. Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine. *J Am Med Assoc*. 1957;164(11):1216–1223. doi: 10.1001/jama.1957.62980110008008.
23. Brodie M, Goldbloom A. Active immunization against poliomyelitis in monkeys. *J Exp Med*. 1931;53(6):885–893. doi: 10.1084/jem.53.6.885.
24. Kolmer JA. An Improved Method of Preparing the Kolmer Poliomyelitis Vaccine (Delivered before the Sixty-fourth Annual Meeting of the American Public Health Association in Milwaukee, Wis., October 8, 1935). *Am J Public Health Nations Health*. 1936;26(2):149–157. doi: 10.2105/ajph.26.2.149.
25. Koprowski H. Historical aspects of the development of live virus vaccine in poliomyelitis. *BMJ*. 1960;2(5192):85–91. doi: 10.1136/bmj.2.5192.85.
26. Enders JF. General preface to studies on the cultivation of poliomyelitis viruses in tissue culture. *J Immunol*. 1952;69(6):639–643.
27. Eggers HJ. Milestones in early poliomyelitis research (1840 to 1949). *J Virol*. 1999;73(6):4533–4535.
28. Baicus A. History of polio vaccination. *World J Virol*. 2012;1(4):108–114. doi: 10.5501/wjv.v1.i4.108.
29. Robertson HE, Acker MS, Dillenberg HO, et al. Community-wide use of a “balanced” trivalent oral poliovirus vaccine (Sabin). A report of the 1961 trial at Prince Albert, Saskatchewan. *Can J Public Health*. 1962;53:179–191.
30. Agol VI, Drozdov SG. Russian contribution to OPV. *Biologicals*. 1993;21(4):321–325. doi: 10.1006/biol.1993.1091.
31. Bandyopadhyay AS, Garon J, Seib K, Orenstein WA. Polio vaccination: past, present and future. *Future Microbiol*. 2015;10(5):791–808. doi: 10.2217/fmb.15.19.
32. Лашкевич В.А. История создания в 1959 г. живой вакцины из аттенуированных штаммов А. Сэбина и идея искоренения полиомиелита // *Вопросы вирусологии*. — 2013. — Т. 58. — № 1. — С. 4–10. [Lashkevich VA. History of development of the live poliomyelitis vaccine from sabin attenuated strains in 1959 and idea of poliomyelitis eradication. *Vopr Virusol*. 2013;58(1):4–10. (In Russ).]
33. Дроздов С.Г. М.П. Чумаков и ликвидация полиомиелита на земном шаре // *Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики*. 2002. — №6 (24). — С. 8–9. [Drozdov SG. M.P. Chumakov i likvidatsiya poliomiellita na zemnom share. *Vaksiniatsiya. Novosti vaksinoprofilaktiki*. 2002;(6(24)):8–9. (In Russ).]
34. Шувалова Е.П., Белозеров Е.С., Беляева Т.В., Змушко Е.И. Инфекционные болезни. — СПб.: Спецлит; 2015. 727 с. [Shuvalova EP, Belozero ES, Belyaeva TV, Zmushko EI. *Infektsionnye bolezni*. St. Petersburg: Spetslit; 2015. 727 p. (In Russ).]
35. who.int [Internet]. Annex 2. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (oral, live, attenuated). Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 904, and Addendum to Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 910 [cited 2016 Feb 22]. Available from: [http://www.who.int/biologicals/vaccines/OPV\\_Recommendations\\_TRS\\_980\\_Annex\\_2.pdf](http://www.who.int/biologicals/vaccines/OPV_Recommendations_TRS_980_Annex_2.pdf).
36. who.int [Internet]. Forty-first World Health Assembly Geneva, 2–13 May 1988. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000 [cited 2016 Feb 24]. Available from: <http://www.who.int/ihr/polioresolution4128en.pdf>.
37. Михайлов М.И., Грачев В.П. Роль России в Глобальной программе ликвидации полиомиелита // *Здравоохранение Российской Федерации*. — 2013. — № 2. — С. 11–14. [Mikhailov MI, Grachev VP. Rol' Rossii v Global'noi programme likvidatsii poliomiellita. *Zdravookhr Ross Fed*. 2013;(2):11–14. (In Russ).]
38. Cochi SL, Hegg L, Kaur A, et al. The Global Polio Eradication Initiative: Progress, lessons learned, and polio legacy transition planning. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35(2):277–283. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1104.
39. polioeradication.org [Internet]. Declaration for the Eradication of Poliomyelitis. Geneva; 2004 [cited 2016 Feb 24]. Available from: [http://www.polioeradication.org/content/publications/20040115\\_declaration.pdf](http://www.polioeradication.org/content/publications/20040115_declaration.pdf).
40. Chandrakant L. Global eradication of polio: the case for “finishing the job”. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007;85(6):421–500. doi: 10.2471/blt.06.037457.
41. WHO. Conclusions and recommendations of the Advisory Committee on Poliomyelitis Eradication, Geneva, 27–28 November 2007. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008;83(3):25–36.
42. Cochi SL, Jafari HS, Armstrong GL, et al. A world without polio. *J Infect Dis*. 2014;210(Suppl 1):1–4. doi: 10.1093/infdis/jiu383.

43. polioeradication.org [Internet]. Investment case. Executive summary [cited 2016 Feb 24]. Available from: [http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Financing/Investment Case\\_executiveSummary.pdf](http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Financing/Investment Case_executiveSummary.pdf).
44. Patel M, Orenstein W. A world free of polio — the final steps. *N Engl J Med*. 2016;374(6):501–503. doi: 10.1056/NEJMp1514467.
45. WHO. Epidemic focus. Progress towards polio eradication worldwide, 2015–2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91(19):249–256.
46. WHO. Meeting of the WHO working group on polymerase chain reaction protocols for detecting subtype influenza A viruses. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(38): 401–412.
47. who.int [Internet]. Poliovirus detected from environmental samples in Israel update. Geneva; 2013 [cited 2016 Feb 22]. Available from: [http://www.who.int/csr/don/2013\\_07\\_15/en/](http://www.who.int/csr/don/2013_07_15/en/).
48. Sutter RW, et al. *Poliovirus vaccine-live*. In: OW Plotkin, editor. *Vaccines, 2013*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier–Saunders; 2013. p. 598–645.
49. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis*. 2014;210(Suppl 1):380–389. doi: 10.1093/infdis/jiu184.
50. WHO. Polio vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016;91(12):145–168.
51. Dömök I. Experiences associated with the use of live poliovirus vaccine in Hungary, 1959–1982. *Rev Inf Dis*. 1984;6(Suppl 2): 413–418. doi: 10.1093/clinids/6.supplement\_2.s413.
52. Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, et al. Implications of a circulating vaccine-derived poliovirus in Nigeria. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2360–2369. doi: 10.1056/NEJMoa0910074.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2006; 55(40):1093–1097.
54. Yang CF, Naguib T, Yang SJ, et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993. *J Virol*. 2003;77(15):8366–8377. doi: 10.1128/jvi.77.15.8366-8377.2003.
55. Nasir UN, Bandhyopadhyay AS, Montagnani F, et al. Polio in Nigeria: A review of the situation and problems hindering its elimination. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):658–663. doi: 10.1080/21645515.2015.1088617.
56. Yehualashet YG, Horton J, Mkanda P, et al. Intensified Local Resource Mobilization for the Polio Eradication Initiative: The Experience of World Health Organization in Nigeria During 2008–2015. *J Infect Dis*. 2016;213(Suppl 3):101–107. doi: 10.1093/infdis/jiv535.
57. polioeradication.org [Internet]. Circulating vaccine derived poliovirus (cVDPV) 2000-2013 [cited 2016 Feb 22]. Available from: <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx>.
58. Mushtaq A, Mehmood S, Rehman MA, et al. Polio in Pakistan: Social constraints and travel implications. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(5):360–366. doi: 10.1016/j.tmaid.2015.06.004.
59. Yang CF, Chen HY, Jorba J, et al. Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient. *J Virol*. 2005;79(20):12623–12634. doi: 10.1128/JVI.79.20.12623-12634.2005.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses—worldwide, April 2011–June 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(37):741–746.
61. Tebbens RJ, Pallansch MA, Kew OM, et al. Risks of paralytic disease due to wild or vaccine-derived poliovirus after eradication. *Risk Anal*. 2006;26(6):1471–1505. doi: 10.1111/j.1539-6924.2006.00827.x.
62. Vidor E, et al. *Poliovirus vaccine inactivated*. In: OW Plotkin, editor. *Vaccines, 2013*. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Elsevier–Saunders; 2013. p. 573–597.
63. Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA*. 2004;292(14):1696–1701. doi: 10.1001/jama.292.14.1696.
64. Hanlon P, Hanlon L, Marsh V, et al. Serological comparisons of approaches to polio vaccination in the Gambia. *Lancet*. 1987;329(8536):800–801. doi: 10.1016/s0140-6736(87)92818-2.
65. Moriniere BJ, van Loon FP, Rhodes PH, et al. Immunogenicity of a supplemental dose of oral versus inactivated poliovirus vaccine. *Lancet*. 1993;341(8860):1545–1550. doi: 10.1016/0140-6736(93)90693-b.
66. Working Group. *Scientific evidence in support of Note for the Record: 5<sup>th</sup> Meeting of the SAGE*. Geneva: WHO; 2012.
67. WHO. Introduction of inactivated polio vaccine and switch from trivalent to bivalent oral poliovirus vaccine worldwide, 2013–2016. Performance of acute flaccid paralysis (AFP) surveillance and incidence of poliomyelitis. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(27):337–348.
68. Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям». [Decree of the Ministry of Health of the Russian Federation №125n dated 21 March 2014 «Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam». (In Russ).] Доступно по: [http://51.rospotrebnadzor.ru/rss\\_all/-/asset\\_publisher/Kq6J/content/id/229386](http://51.rospotrebnadzor.ru/rss_all/-/asset_publisher/Kq6J/content/id/229386). Ссылка активна на 22.02.2016.
69. Белова О.Е. Полиомиелит: состояние эпидемии и перспективы // *Живые и биокосные системы*. — 2015. — № 13. [Belova O.E. Poliomyelitis: the state of the epidemic and prospects. *Zhivye i biokosnye sistemy*. 2015;(13). (In Russ).] Доступно по: <http://jbks.ru/assets/files/content/2015/issue13/article-7.pdf>. Ссылка активна на 22.02.2016.
70. Доклад Роспотребнадзора. Инфекционная заболеваемость в РФ за январь–сентябрь 2015 года. [Report of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. *Infektsionnaya zaboлеваemost' v RF za yanvar'-sentyabr' 2015 goda*. (In Russ).] Доступно по: [http://54.rospotrebnadzor.ru/en/396/-/asset\\_publisher/2nGZ/document/id/664722;jsessionid=6345F7DEC4A9E51D74E2AEFEB091D1B6?redirect=http%3A%2F%2F54.rospotrebnadzor.ru%2Fen%2F396%3Bjsessionid%3D6345F7DEC4A9E51D74E2AEFEB091D1B6%3Fp\\_p\\_id%3D101\\_INSTANCE\\_2nGZ%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D2](http://54.rospotrebnadzor.ru/en/396/-/asset_publisher/2nGZ/document/id/664722;jsessionid=6345F7DEC4A9E51D74E2AEFEB091D1B6?redirect=http%3A%2F%2F54.rospotrebnadzor.ru%2Fen%2F396%3Bjsessionid%3D6345F7DEC4A9E51D74E2AEFEB091D1B6%3Fp_p_id%3D101_INSTANCE_2nGZ%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D2). Ссылка активна на 22.02.2016.
71. who.int [интернет]. Доклад ВОЗ. Эпиднадзор за острым вялым параличом (ОВП). [WHO report. *Acute Flaccid Paralysis (AFP) surveillance* (In Russ).] Доступно по: <http://www.who.int/topics/epidemiology/surveillance/ru/index1.html>. Ссылка активна на 21.02.2016.
72. Diop OM, Burns CC, Sutter RW, et al. Update on Vaccine-Derived Polioviruses - Worldwide, January 2014–March 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(23):640–646.
73. Dunn G, Klapsa D, Wilton T, et al. Twenty- eight years of poliovirus replication in an immunodeficient individual: Impact on the Global Polio Eradication Initiative. *PLoS Pathog*. 2015;11(8):e1005114. doi: 10.1371/journal.ppat.1005114.