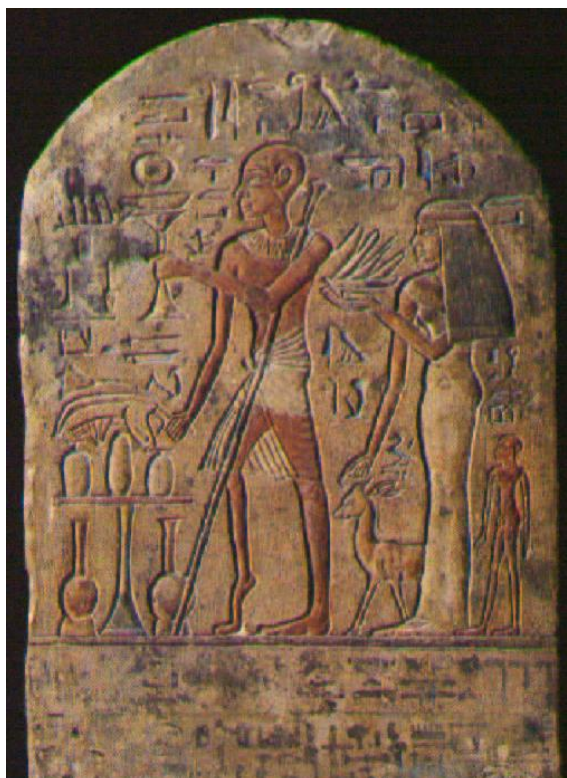


Глобальная ликвидация полиомиелита: состояние проблемы и перспективы (информационное сообщение)

Полиомиелит – одно из самых значимых в патологии человека заболеваний энтеровирусной этиологии. Это острое нейроинфекционное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи, которое может проявляться в разнообразных клинических формах – от abortивной до паралитической. Инфицирование полиовирусами может быть связано со слабыми гастроэнтеральными симптомами, а также с асептическим менингитом, часто сопровождаемым болью и спазмами в мышцах. Такой «непаралитичный» тип полиомиелита бывает в 1- 2 % случаев. Полиомиелит с параличом регистрируют в 0,1- 2 % случаев. Пациенты могут быть парализованы полностью в 10 % случаев, у 80 % пациентов наблюдаются частичные параличи. Паралитические формы полиомиелита возникают вследствие поражения вирусом серого вещества передних рогов спинного мозга и двигательных ядер черепно-мозговых нервов. Клинически это выражается развитием вялых или периферических параличей преимущественно ног и туловища.



Полиомиелит – заболевание древнее, сопровождающее человека в течение многих тысячелетий. Об этом свидетельствуют результаты раскопок в Египте и северных поселениях Гренландии, а также относящиеся приблизительно к XV веку до н.э. (3500 лет назад) изображение жреца Румы в храме Изиды в Мемфисе с характерной для полиомиелита укороченной ногой в форме «конской стопы». В течение многих столетий полиомиелит был заметной болезнью, описывался, изучался, но не привлекал преимущественного внимания в годы, когда эпидемии оспы, чумы, холеры уносили тысячи жизней.

В научной литературе случаи полиомиелита были описаны впервые в 1793 г. английским врачом Андервудом в работе «Слабость нижних конечностей».

В 1840 г. доктор Якоб Ван Хайне проводит первое систематическое изучение полиомиелита и высказывает предположение о возможной инфекционной природе этой болезни.

В 1908 г. австрийские врачи Карл Ландштейнер и Эрвин Поппер впервые высказывают гипотезу о том, что возбудителем полиомиелита может быть вирус.

1953 г. – разработана инактивированная полиовирусная вакцина Солка (ИПВ), 1955 г. – создана живая оральная полиовирусная вакцина Сэбина (ОПВ).

Заболевание было распространено повсеместно в мире. В 1951-55 гг. в странах Европейского региона ВОЗ (51 страна, 873 млн человек) ежегодно паралитическим полиомиелитом заболевали 28,5 тысяч детей. В 50-е годы был достигнут исторический прогресс в борьбе с полиомиелитом, связанный с появлением вакцины против этой инфекции и широким внедрением ее в Европейском регионе. В 1955 г. в Дании впервые в Европе начинают проводить иммунизацию вакциной Солка, в Москве М.П. Чумаков организует НИИ полиомиелита и в 1959 г. проводит массовую иммунизацию ОПВ детей в Эстонской республике, где заболеваемость полиомиелитом была очень высокой. Согласно оценочным данным ВОЗ в период 1961-1965 гг. в странах Европейского региона ежегодно паралитическим полиомиелитом заболело в среднем 7700 детей, что на 74% меньше числа больных, зарегистрированных в начале пятидесятых годов. Эти данные четко демонстрируют влияние внедрения вакцинации против полиомиелита на ситуацию – в 12 странах было достигнуто прекращение циркуляции полиовируса. В 1975 г. в странах Европейского региона паралитическим полиомиелитом заболело детей на 85% меньше (1119 детей), чем за 10 лет до этого. Еще в 5 странах прекратилась циркуляция полиовируса. В 80-е годы масштабы циркуляции диких полиовирусов резко сокращены – зарегистрировано только 209 случаев заболевания, еще в 12 странах прекращена циркуляция диких ПВ.

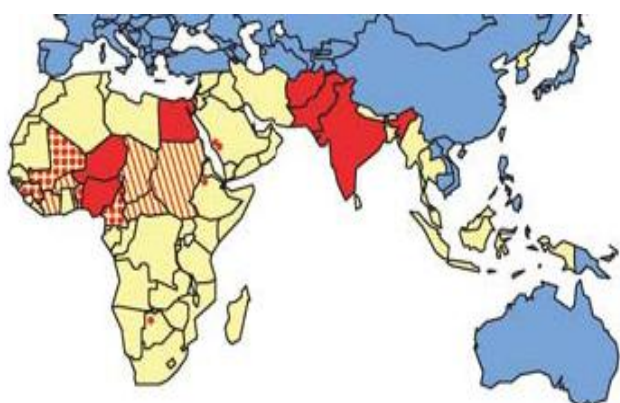
Окрыленная успехами по борьбе с оспой, в 1988 г. ВОЗ принимает программу искоренения полиомиелита к 2000 г. Под искоренением понимают не только ликвидацию клинических форм болезни, но и полное исключение циркуляции вирусов полиомиелита внутри популяции. Была проведена колоссальная работа, которая позволила ликвидировать заболевания, вызванные диким вирусом полиомиелита, и его циркуляцию в большинстве регионов земли.

Стратегии программы:

1. Высокий охват иммунизации младенцев четырьмя дозами ОПВ в течение первого года жизни;

2. Дополнительные дозы ОПВ всем детям в возрасте до 5 лет в ходе мероприятий по дополнительной иммунизации;
3. Эпиднадзор за диким полиовирусом посредством регистрации и лабораторного тестирования всех случаев ОВП среди детей в возрасте до 15 лет;
4. Целенаправленные кампании «подчищающей» иммунизации после того, как передача дикого полиовируса будет ограничена отдельными очагами

К настоящему времени ВОЗ сертифицировал три области как свободные от циркуляции дикого полиовируса: Америка в 1994 г. (последний местный случай полиомиелита был зарегистрирован в Перу, 1991), Западный Тихоокеанский Регион в 2000 г. (последний местный случай - Камбоджа, 1997) и Европейский Регион в 2002 г. (последний местный случай - Турция, 1998).



- Свободные от полиомиелита
- Неэндемичные страны
- Эндемичные страны
- Спорадические случаи
- Возобновленная циркуляция

К концу 2004 г. эндемичными по полиомиелиту были 10 стран, общее количество случаев полиомиелита во всем мире за 16 лет снизилось на 99 %. В результате принятой ВОЗ программы по искоренению полиомиелита уменьшилось генетическое разнообразие диких полиовирусов. Дикий полиовирус типа 2, вероятно, уничтожен. Последнее его обнаружение было зафиксировано в октябре 1999 г. в Уттар-Прадеш, Индия. В 2004 г. дикий полиовирус типа 3 был эндемичен только для пяти стран: Нигерия, Нигер, Пакистан, Индия, и Судан. Дикий полиовирус типа 1 эндемичен для Индии, Пакистана, Афганистана, Египта и остается широко распространенным в Западной и Центральной Африке.

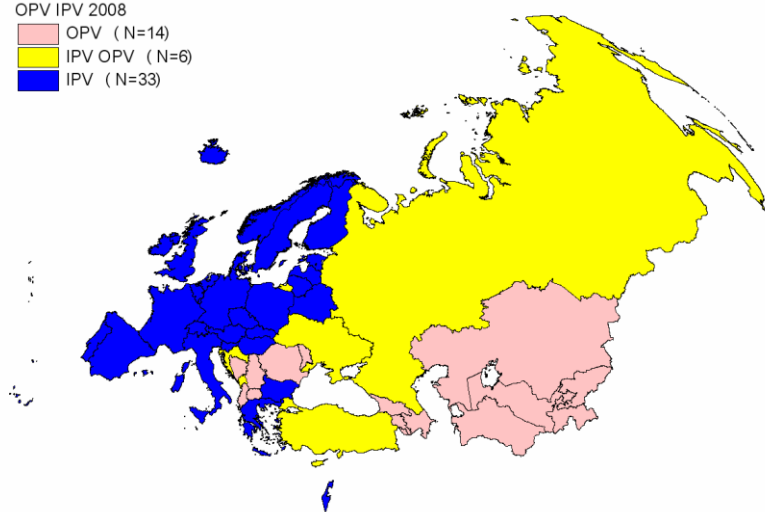
Основой успешной реализации программы ликвидации полиомиелита является широкое использование полиомиелитных вакцин. В развитых странах долгое время применялась инактивированная формалином полиомиелитная вакцина (ИПВ), известная так же как вакцина Солка. Это была первая залицензированная вакцина. ИПВ готовится на основе вирулентных вирусов полиомиелита, выращенных в первичных культурах клеток почек обезьян или в культурах перевиваемых клеток Vero, и инактивированных формалином.

Вакцина индуцирует выработку гуморального иммунитета, но для его поддержания, требуются повторные инъекции. ИПВ не вызывает образования местного иммунитета в кишечнике, поэтому реципиенты вакцины, если они инфицируются диким полиовирусом, могут стать его переносчиками к восприимчивым лицам, с которыми они контактируют. Кроме того, ИПВ не способна прервать циркуляцию полиовирусов.

Решить проблему прерывания циркуляции диких полиовирусов удалось с помощью живой оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ), разработанной Сэбином. Вакцина была изготовлена из нейровирулентных штаммов вирусов полиомиелита, аттенуированных в результате многократного последовательного заражения обезьян вирусами дикого типа, пассажей в культурах клеток почек обезьян, а также нескольких циклов отбора и последующего размножения отдельных вирусных клонов. В результате такой жесткой искусственной селекции полученные вирусы потеряли способность вызывать неврологические симптомы у лабораторных животных, но сохранили иммуногенность.

Политика вакцинации в Европейском регионе

OPV IPV 2008
 OPV (N=14)
 IPV OPV (N=6)
 IPV (N=33)



Аттенуированные

вакцинные штаммы отличаются от вирусов дикого типа целым рядом фенотипических свойств, определяемых *in vitro*, например, низким потенциалом роста в культуре клеток нейронального происхождения, неспособностью к репродукции при повышенной температуре (40°C) и др.

Аттенуированный вирус, содержащийся в оральной вакцине, инфицирует организм, размножается и таким путем обуславливает выработку гуморального (IgG антитела в крови) и местного мукозального (секреторные IgA антитела) иммунитета, как это происходит при естественной инфекции.

Несмотря на такую высокую эффективность, иммунизация ОПВ имеет и некоторые негативные стороны, наиболее серьезной из которых является возникновение случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) у привитых и контактных лиц, инфицированных дериватами вакцинных полиовирусов, выделяемых привитыми детьми.

Случаи ВАПП – это единичные случаи паралитического полиомиелита, вызванные «ревертантными» нейровирулентными штаммами вируса Сэбина. Случаи ВАПП встречаются очень редко – 2-4 случая на миллион родившихся детей, с небольшими колебаниями частоты. Однако такие случаи расцениваются как серьезные осложнения, связанные с применением ОПВ. Риск развития ВАПП выше у детей, получающих первую дозу вакцины, а также у детей с иммунодефицитом.

ВАПП у привитых и у контактных лиц развивается вследствие инфицирования дериватами вакцинных полиовирусов. Вакцинные полиовирусы, как и их дикие прародители, имеют тенденцию к генетическим изменениям посредством мутаций и рекомбинаций, что предопределено особенностями их молекулярной биологии. Полиовирусы, размножаясь в кишечнике человека, накапливают нейтральные или даже негативные мутации, т. к. испытывают сильное селективное давление, направленное на восстановление способности к репликации в клетках кишечника, свойственной диким полиовирусам. В результате этого возможна реверсия тех мутаций, которые отвечают за стабильность аттенуированного фенотипа вакцинного полиовируса, локализованных в области 5'-НТР и капсидного региона генома.

На сегодняшний день при анализе нуклеотидной последовательности гена VP1 выделяют три категории полиовирусов:

1. Вакцинно-подобные изоляты, отличающиеся по нуклеотидной последовательности гена VP1 от исходных вакцинных штаммов Сэбина менее чем на 1 %;
2. VDPV (вакцинно-родственные полиовирусы), отличающиеся по нуклеотидной последовательности гена VP1 от исходных вакцинных штаммов Сэбина на 1-15 % (т.е. имеющие 10 и более нуклеотидных замен);
3. Дикие полиовирусы, отличающиеся по нуклеотидной последовательности гена VP1 от исходных вакцинных штаммов Сэбина более чем на 15 %.

VDPV, в свою очередь, разделены на три категории:

1. iVDPV – изолированные от иммунодефицитных пациентов с пролонгированной инфекцией, возникшей в результате вакцинации ОПВ;
2. cVDPV – выделенные от контактных больных;
3. aVDPV – выделенные от пациентов без иммунодефицита и не связанные со вспышкой заболевания или изолированные из окружающей среды.

Стратегия ликвидации полиомиелита предусматривает, что спустя определенное время после прекращения циркуляции дикого вируса вакцинация ОПВ будет повсеместно отменена. Однако ВОЗ еще не приняла решения, когда

должна быть остановлена вакцинация и каким образом. Дело в том, что даже после ликвидации диких полиовирусов в популяции будут циркулировать некоторое время вакцинные штаммы полиовирусов, которые у неиммунных людей и людей с иммунодефицитами могут вызвать заболевание. Кроме того, циркулируя среди неиммунных людей и людей с низким кишечным иммунитетом, вакцинные штаммы способны приобрести реверсные мутации, вследствие которых может быть восстановлена их нейровирулентность и они могут занять место диких полиовирусов. Известно, что ОПВ обладает интерферирующими свойствами в отношении неполиомиелитных энтеровирусов, благодаря чему после начала массовой иммунизации ОПВ произошло значительное снижение заболеваемости энтеровирусными инфекциями. Прекращение иммунизации ОПВ может привести к расширению циркуляции энтеровирусов и росту числа заболеваний энтеровирусной природы. Таким образом, в настоящее время мы являемся вакцинно-зависимыми в отношении полиомиелита.

Научное сообщество видит несколько путей выхода из сложившейся ситуации.

1. Переход на комбинированную схему вакцинации от полиомиелита. При таком подходе проводится иммунизация ИПВ в качестве базовой 2-кратной прививки с последующим применением ОПВ из аттенуированных штаммов Сэбина в качестве бустер-дозы. Такая схема давно разработана и применяется во многих странах, включая Израиль, США, Францию, Финляндию. При этом возможно избежать вакцинно-ассоциированных случаев полиомиелита и создать необходимый уровень защиты детей.

2. Создание новых вакцин

- рекомбинантные вакцины основаны на конструировании аттенуированного штамма, в котором капсидный участок вакцинного штамма Сэбина типа 1 удален и заменен эквивалентными участками вакцинных штаммов типа 2 или 3. Однако провести клинические испытания разработанной вакцины крайне сложно.

- ЖЭВ (живые энтеровирусные вакцины), изготовленные на основе апатогенных энтеровирусов, этиологически несвязанных с заболеваниями людей. Действие ЖЭВ основано на явлении интерференции вирусов и их способности вытеснять из популяции другие энтеровирусы, в том числе вакцинные вирусы полиомиелита.

Сообщение подготовлено д.б.н., профессором Новиковой Н.А., к.б.н. Луковниковой Л.Б., Фоминой С.Г.