

В.А. Лашкевич

История создания в 1959 г. живой вакцины из аттенуированных штаммов А. Сэбина и идея искоренения полиомиелита

ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва

В 1958 г. Институт полиомиелита и Институт экспериментальной медицины получили от А. Сэбина аттенуированные им штаммы вируса полиомиелита. Характеристики этих штаммов были подробно изучены А.А. Смородинцевым и его сотрудниками. Было показано, что вирулентность вируса колебалась случайным образом в 10 последовательных пассажах через кишечник неиммунных детей. Часть материала, предоставленного А. Сэбиным, была использована А.А. Смородинцевым и М.П. Чумаковым для вакцинации в начале 1959 г. около 40 тыс. детей в возрасте до 14 лет в Эстонии, Литве и Латвии. Заболеваемость полиомиелитом в Прибалтийских республиках, носившая в то время эпидемический характер, была снижена приблизительно с 1000 ежегодных допрививочных случаев до менее 20 случаев в III квартале 1959 г., что явилось убедительным доказательством эффективности живой вакцины из штаммов А. Сэбина. В 1959 г. в Институте полиомиелита в соответствии с рекомендациями А. Сэбина была разработана технология производства и изготовлены несколько партий экспериментальной вакцины. Во второй половине 1959 г. этой вакциной в СССР были привиты более 13,5 млн человек в возрасте до 20 лет. Эпидемическая в течение нескольких предыдущих лет заболеваемость полиомиелитом была снижена в различных регионах в 3—5 раз при отсутствии случаев прививочного полиомиелита в течение 1 мес после прививок. Полученные результаты явились окончательным доказательством высокой эффективности и безопасности живой вакцины из штаммов А. Сэбина. Основываясь на этих результатах, А. Сэбин и М.П. Чумаков выдвинули в 1960 г. идею ликвидации полиомиелита путем массовой одномоментной иммунизации населения живой вакциной. В 1960 г. в СССР живой вакциной были привиты 72 млн человек в возрасте до 20 лет с последующим сокращением числа паралитических заболеваний в 5 раз. В результате 50-летнего применения живой вакцины полиомиелит был ликвидирован почти во всех странах мира. Спасены от смерти и калечества более 10 млн детей. Судьба ликвидации полиомиелита в нескольких странах с заболеваемостью определяется не медицинскими службами, а отношением руководства этих стран к борьбе с полиомиелитом. В некоторых развивающихся странах сообщаются ложные данные о качестве вакцинации, что угрожает возвратом эпидемий полиомиелита в этих странах и распространением из них вируса в другие страны, в которых полиомиелит был ликвидирован. Для ликвидации вируса должно быть изучено чрезвычайно редкое носительство вируса полиомиелита, разработаны методы выявления носителей, их лечения и профилактики рассеивания вируса. По указанным причинам ликвидация вируса в настоящее время недостижима и вакцинация должна продолжаться во всех странах. Мир стал вакцинозависимым по полиомиелиту.

Ключевые слова: история ОПВ, полиомиелитная вакцина живая пероральная, ликвидация полиомиелита

History of Development of the Live Poliomyelitis Vaccine from Sabin Attenuated Strains in 1959 and Idea of Poliomyelitis Eradication

V. A. Lashkevich

Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

In 1958 Poliomyelitis Institute in Moscow and Institute of Experimental Medicine in St. Petersburg received from A. Sabin the attenuated strains of poliomyelitis virus. The characteristics of the strains were thoroughly studied by A. A. Smorodintsev and coworkers. They found that the virulence of the strains fluctuated slightly in 10 consecutive passages through the intestine of the non-immune children. A part of the Sabin material was used by A. A. Smorodintsev and M. P. Chumakov in the beginning of 1959 for immunizing approximately 40000 children in Estonia, Lithuania, and Latvia. Epidemic poliomyelitis rate in these republics decreased from approximately 1000 cases yearly before vaccination to less than 20 in the third quarter of 1959. This was a convincing proof of the efficacy and safety of the vaccine from the attenuated Sabin strains. In 1959, according to A. Sabin's recommendation, a technology of live vaccine production was developed at the Poliomyelitis Institute, and several experimental lots of vaccine were prepared. In the second part of 1959, 13.5 million children in USSR were immunized. The epidemic poliomyelitis rate decreased 3-5 times in different regions without paralytic cases, which could be attributed to the vaccination. These results were the final proof of high efficiency and safety of live poliomyelitis vaccine from the attenuated Sabin strains. Based on these results, A. Sabin and M. P. Chumakov suggested in 1960 the idea of poliomyelitis eradication using mass immunization of children with live vaccine. 72 million persons up to 20 years old were vaccinated in USSR in 1960 with a 5 times drop in the paralytic rate. 50-year-long use of live vaccine results in poliomyelitis eradication in almost all countries worldwide. More than 10 million children were rescued from the death and palsy. Poliomyelitis eradication in a few countries where it still exists depends not on medical services but is defined by the attitude of their leaders to fight against poliomyelitis. In some developing countries the vaccination data are falsified, thereby threatening

the polio epidemics reappearance and the virus spreading to other countries. Methods must be developed for detection and dealing with extremely rare persistent virus carriers. Because of all these constraints the outcome of poliomyelitis eradication at present is uncertain and vaccination must be continued. The world has become poliovaccine dependent.

Key words: *OPV history, poliomyelitis vaccine live oral, poliomyelitis eradication*

Полиомиелитные вакцины — единственное средство борьбы с полиомиелитом

Профилактические полиомиелитные вакцины являются единственным действенным средством борьбы с полиомиелитом. В результате их широкого применения начиная с 50-х годов прошлого века полиомиелит был ликвидирован почти во всех странах мира. Предотвращено не менее 10 млн летальных и паралитических случаев заболевания. Судьба ликвидации полиомиелита в нескольких остающихся странах определяется в настоящее время не медицинскими службами, а отношением руководства этих стран к борьбе с полиомиелитом.

О создании Института полиомиелита

В сентябре 1955 г. в составе Академии медицинских наук для борьбы с полиомиелитом был создан Институт по изучению полиомиелита [2].

Важнейшие научные и практические достижения института можно вкратце охарактеризовать следующим образом

В 1956 г. в институте было освоено производство инактивированной вакцины против полиомиелита (вакцины Солка, ИПВ), что подняло всю отечественную вирусологию на современный методический уровень широкого использования культур клеток для проведения большинства исследований по полиомиелиту. В 1959 г. исследованиями, проведенными в Институте полиомиелита, была доказана безопасность и эффективность живой вакцины из штаммов Сэбина (ОПВ) и создана технология промышленного производства вакцины, принципы которой были приняты всеми последующими изготовителями вакцины. В 1960 г. М.П. Чумаков и А. Сэбин предложили идею массовой вакцинации как основу ликвидации полиомиелита. С тех пор до настоящего времени институт представляет собой научно-методический центр по борьбе с полиомиелитом в нашей стране. Институт является основным поставщиком живой вакцины во многие страны мира — было изготовлено более 6 млрд доз.

Предыстория создания полиомиелитных вакцин

Основная информация о полиомиелите, полученная в опытах на животных, послужившая основой для создания полиомиелитных вакцин

В исследованиях, проведенных на обезьянах, была получена основная информация о характеристиках полиомиелитной инфекции. Было установлено, что все люди восприимчивы к ней и практически каждый человек оказывается инфицированным. Фекально-оральный путь передачи является основным; механизмы передачи инфекции могут быть различными. Почти у 85% инфицированных лиц инфекция протекает бессимптомно, приблизительно у 15% — как легкое или средней тяжести лихорадочное заболевание и только примерно у 0,1% — 1% инфекция протекает с поражением ЦНС — параличами, парезами, менингитами. В острой фазе инфекции обнаруживается вирусемия, позднее образуются специфические анти-

тела. Иммуитет пожизненный. Существуют 3 типа вируса полиомиелита, не создающие перекрестный иммунитет. Около 80% всех паралитических случаев полиомиелита вызывались в середине прошлого века вирусом 1-го типа. Различные штаммы вируса одного иммунологического типа существенно различались по вирулентности для обезьян, что указывало на возможность поиска малопатогенных штаммов для создания живой вакцины. С другой стороны, установленная в опытах на обезьянах возможность путем введения типоспецифических антител предотвратить вирусемии и тем самым занос вируса в ЦНС явилась главной предпосылкой для создания инактивированной вакцины. Вирус 2-го типа был легко адаптирован к грызунам и с адаптированными штаммами были получены многие сведения по эпидемиологии и патогенезу инфекции. Вирусы 1-го и 3-го серотипов также были адаптированы к грызунам, хотя и с трудом. Трансмиссивность вируса полиомиелита сравнима со скоростью распространения инфекций с воздушно-капельным путем передачи [9]. Генетические основы трансмиссивности вируса полиомиелита не изучены, хотя его аттенуация по этому признаку могла бы оказаться весьма ценным качеством пероральной живой вакцины. Уникальным осталось сообщение о более чем 25% паралитических случаев в группе эскимосов, в течение нескольких десятилетий не встречавшихся с пришельцами [9].

Информация о полиомиелите, полученная в исследованиях с помощью культуральных методов

Открытие Эндерсом и соавт. [14] способности вируса полиомиелита размножаться в культурах нервных клеток приматов с разрушением этих клеток (цитопатогенный эффект) имело особо важное значение для развития исследований по полиомиелиту, как и по многим другим вирусам. Стали намного более доступными методы выделения вируса, его идентификации и титрования, выявления антител у инфицированных лиц. Появилась возможность получать большие количества вирусосодержащего материала с низким содержанием примесей для разработки вакцин, изучения физических и химических характеристик вируса. Открылись возможности для изучения механизмов репликации вируса полиомиелита, проведения генетических исследований. Применение культуральных методов позволило получить обширную информацию о природе вирусов и создать полиомиелитные вакцины [6—8].

Новая информация о вирусе полиомиелита, полученная с помощью геномных и метагеномных методов

Опасность полиомиелита на протяжении многих лет определяла крупномасштабное финансирование теоретических и прикладных исследований по изучению полиомиелита и его возбудителя. В поисковой системе PubMed приведено около 25 тыс. ссылок на статьи в рецензируемых журналах. Число других пу-

бликаций по полиомиелиту, вероятно, в 3 раза больше. Краткий обзор важнейших работ приведен в работах, посвященных открытию вируса полиомиелита и созданию полиомиелитных вакцин [7,8]. Большое практическое значение имеет создание трансгенных мышей, которым пересажен ген восприимчивости человека к вирусу полиомиелита. Стало возможным заменить обезьян в испытаниях полиомиелитной вакцины на нейровирулентность и при проведении других исследований патогенности вируса полиомиелита. Последовательность нуклеотидов в геноме вируса полиомиелита является идеальным маркером каждого штамма вируса полиомиелита и этот метод широко используется в эпидемиологии для прослеживания путей распространения штаммов. Метагеномные методы могут оказаться полезными при контроле вирусных вакцин [30], лабораторной диагностике этиологии заболелаваний [29], выявлении вируса во внешней среде, поисках персистентных носителей вируса полиомиелита.

Инактивированная вакцина против полиомиелита (ИПВ, вакцина Солка)

Ключевым этапом борьбы с полиомиелитом явилось создание Д. Солком трехвалентной инактивированной формалином вакцины из культурального вируса [28]. Инактивированную вакцину начали широко применять в США в 1954 г., и уже в 1957 г. заболеваемость паралитическим полиомиелитом снизилась в несколько раз [16]. ИПВ в настоящее время существенно усовершенствована. Исходный вирус-содержащий материал производят в свободных от контаминантов хорошо изученных и сертифицированных перевиваемых клетках, вакцина очищается от посторонних белков и ДНК, стандартизируется по количеству антигена, 3 ее антигена входят в состав поливалентной детской вакцины. Основными недостатками ИПВ являются ее высокая стоимость (в среднем 1 доза ИПВ в 100 раз дороже 1 дозы ОПВ), введение только медицинскими работниками, необходимость ревакцинаций, слабый и исчезающий кишечный иммунитет. В настоящее время ИПВ широко используется в развитых странах после ликвидации в них полиомиелита живой вакциной.

Живая пероральная вакцина против полиомиелита (ОПВ, вакцина Сэбина)

В настоящее время созданы и широко используются живые вакцины против желтой лихорадки, японского энцефалита, кори, паротита, гриппа, краснухи, полиомиелита.

Создание живой пероральной вакцины является особо важным достижением в борьбе с полиомиелитом. Дешевизна, простота применения, 100% восприимчивость детей к вакцинному вирусу, 100% эффективность и высокая безопасность вакцины позволили проводить кампании массовой вакцинации и ликвидировать полиомиелит почти во всех странах мира.

Аттенуация и аттенуированные штаммы вируса полиомиелита

Аттенуированные штаммы вируса полиомиелита, пригодные для использования в качестве вакцинных, должны воспроизводить естественную инфекцию, но без параличей и с формированием длительного стойкого иммунитета к последующему заражению вирулентным диким вирусом.

Явление аттенуации микроорганизмов, т. е. снижения их патогенности в необычных условиях существования, было открыто Л. Пастером более 100 лет назад и использовано им для создания первых вакцин. В последние годы развиваются новые генно-инженерные подходы к аттенуации [31, 32]. Эти обнадуживающие подходы к аттенуации должны быть изучены и другими исследователями.

Из многочисленных работ, посвященных изучению вируса полиомиелита, хорошо известно, что различные штаммы имели разную патогенность для обезьян при внутримозговом заражении – от высокой до очень низкой. Лишь после открытия в 1949 г. Эндерсом и соавт. [14] способности вируса полиомиелита размножаться в культурах нервно-клеточных приматов с разрушением этих клеток (цитопатогенный эффект) были разработаны методы титрования вируса не на обезьянах, что позволило количественно оценивать степень аттенуации вируса полиомиелита по соотношению титров вируса в культуре клеток (ТЦД₅₀) и при заражении обезьян в мозг (ПД₅₀). Стало возможным распознавать штаммы, обладающие сниженной нейровирулентностью для обезьян, и провести обширные исследования по изучению изменчивости вируса и преобразованию штаммов высоко- или умеренно нейровирулентных в варианты относительно авирулентные и осуществить отбор штаммов, пригодных для испытания в качестве вакцинных.

Основные исследования аттенуации вируса полиомиелита были проведены Копровским и его сотрудниками в начале 50-х годов прошлого века [17]. Они установили, что введение аттенуированных штаммов людям вызывало инфекционный процесс, полностью аналогичный наблюдаемому при заражении диким вирусом, но без поражения ЦНС: имела кишечная фаза инфекции с длительным, до 105 дней, выделением вируса с фекалиями и приобретением стойкого иммунитета кишечника; образовывались специфические антитела, сохранявшиеся у детей не менее 6—8 лет. Было также установлено, что 2 инфекционные единицы вируса вызывают инфекционный процесс; широко распространена контактная иммунизация; возможна иммунизация смесью вируса различных типов; что существует интерференция между вирусом различных типов, которую можно преодолеть большими дозами вируса; доказана стабильность нейровирулентности в 6 последовательных пассажах через кишечник детей, а безопасность — при иммунизации 500 детей [8,17]. Штаммы Копровского использовали для иммунизации около 20 млн детей в ряде стран вплоть до середины 70-х годов, когда они были заменены более изученными к тому времени штаммами А. Сэбина.

Аттенуированные штаммы А. Сэбина

Детальное описание происхождения вакцинных штаммов А. Сэбина приведено в работах [5, 27].

Аттенуированный штамм А. Сэбина 1-го типа

Вирус полиомиелита 1-го типа вызывал в довакцинную эру до 80% всех паралитических случаев заболелаваний, поэтому большое внимание уделялось характеристикам аттенуации этого вируса.

Высокоаттенуированный штамм А. Сэбина вируса полиомиелита 1-го типа происходит из высоковирулентного штамма Mahoney. Штамм прошел 14 церебральных пассажей на обезьянах и 2 культуральных

пассажа в лаборатории Д. Солка, затем был проведен Ли и Шеффером через 31 культуральный пассаж в однослойных культурах почечных клеток обезьян и в 10 попеременных пассажах через кожу живых обезьян и культуру почечных клеток обезьян. Полученный штамм, обозначенный авторами LSc (Ли и Шеффера, линия с), не вызывал у зараженных им обезьян морфологических поражений, характерных для вируса полиомиелита. Авторы работ [19, 20] оценивали результаты следующим образом: «Штамм LSc может быть или является первым из аттенуированных штаммов, которые так долго искали». Они полагали, что сначала произошла утрата церебральной вирулентности, а затем и спинальной, и что пассажи через кожу привели к отбору штамма, обладающего большей тропностью к экстраневральным тканям, и к утрате нейротропности.

Характеристики штамма LSc, полученного А. Сэбина от Ли и Шеффера, были дополнительно подробно изучены им в опытах. Штамм был проведен через кишечник шимпанзе и дважды очищен методом бляшек. Полученный штамм был обозначен А. Сэбиным как LSc, 2ab [25]. Этот штамм используется в настоящее время для производства ОПВ.

Аттенуированный штамм А. Сэбина 2-го типа

Этот штамм происходит из штамма Р712, выделенного Гельфандом и Фоксом от здорового ребенка. В опытах А. Сэбина он проявил очень низкую исходную спинальную вирулентность для обезьян. Вирус хорошо приживлялся и был стабильным при пассажах через кишечный тракт человека. Одна из клонированных линий этого вируса была однократно пассирована через кишечник шимпанзе, вновь очищена методом бляшек и получила обозначение Р712, Ch, 2ab [26].

Аттенуированный штамм А. Сэбина 3-го типа

Вирус 3-го типа представлен в наборе А. Сэбина штаммом Leon, 12a,b. Штамм был аттенуирован А. Сэбиным и соавт. [25]. Вирус был проведен в серии из 30 быстрых пассажей в культуре клеток, трижды очищен методом конечных разведений и размножен. Потомство 9 бляшек, образованных этим вирусом, было трижды очищено методом бляшек, одна из линий, авирулентных при интраспинальном введении обезьянам циномольтусам, была обозначена Leon, 12₁b [26] и используется для промышленного производства живой вакцины.

Пилотные испытания безопасности и эффективности экспериментальных вакцин из штаммов А. Сэбина весной 1959 г., проведенные в Прибалтийских республиках СССР под руководством А.А. Смородинцева и М.П. Чумакова

В 1958 г. Институт полиомиелита и Институт экспериментальной медицины получили от А. Сэбина аттенуированные им штаммы вируса полиомиелита каждого типа. Свойства этих штаммов были подробно изучены А.А. Смородинцевым и сотрудниками в лабораторных опытах и при иммунизации детей [10]. Было показано, что вирулентность вируса из фекальных проб колебалась случайным образом в 10 последовательных пассажах через кишечник неиммунных детей [4]. Часть вируса, предоставленного А. Сэбиным, была использована А.А. Смородинцевым и М.П. Чумаковым для вакцинации в начале 1959 г. около 40 тыс. детей в возрасте до 14 лет в Эстонии, Литве

и Латвии. Эпидемическая в то время заболеваемость полиомиелитом в Прибалтийских республиках была снижена с приблизительно 1000 ежегодных допрививочных случаев до менее 20 случаев в III квартале 1959 г., что явилось достоверным доказательством эффективности живой вакцины из штаммов А. Сэбина [12]. Этот же материал был использован в качестве посевного вируса для изготовления в Институте полиомиелита живой вакцины для вакцинации 13,5 млн человек в СССР во второй половине 1959 г.

Окончательные доказательства высокой эффективности и безопасности живой вакцины против полиомиелита, полученные в 1959 г. в результате массовых прививок в СССР 13,5 млн человек

В начале 1959 г. в Институте полиомиелита в соответствии с рекомендациями автора аттенуированных штаммов вируса полиомиелита А. Сэбина с использованием предоставленных им вирусов были изготовлены несколько партий экспериментальной вакцины. Этой вакциной во второй половине 1959 г. были привиты 13,5 млн человек в возрасте до 20 лет [13].

Заболеваемость, носившая в то время эпидемический характер, была снижена в 3—5 раз (в различных регионах) при отсутствии случаев прививочного полиомиелита в течение 1 мес после прививок. Полученные результаты являются приоритетом и окончательным доказательством высокой эффективности и безопасности живой пероральной вакцины против полиомиелита.

Следует особо подчеркнуть, что эти окончательные доказательства высокой эффективности и безопасности живой вакцины против полиомиелита были получены не в специально спланированных опытах, которые бы предусматривали сравнение этих показателей между достаточными по численности группами вакцинированных неиммунных лиц и неиммунных лиц, привитых плацебо, а в результате резкого снижения (в несколько раз) заболеваемости полиомиелитом после иммунизации 13,5 млн человек на фоне высокой эпидемической заболеваемости полиомиелитом.

На основе полученных данных производство вакцины из штаммов А. Сэбина было разрешено приказом МЗ СССР, и эти штаммы стали вакцинными штаммами. В 1960 г. в СССР живой вакциной были привиты 72 млн человек (35% населения страны) в возрасте от 2 мес до 20 лет с последующим снижением числа паралитических заболеваний в 5 раз.

Создатель аттенуированных штаммов вируса полиомиелита А. Сэбин отметил, что судьба живой вакцины из его штаммов могла бы быть намного сложнее, если бы М.П. Чумаковым и А.А. Смородинцевым и их сотрудниками не были получены в 1959 г. убедительные доказательства эффективности и безопасности экспериментальной вакцины из его аттенуированных штаммов.

Создание технологии промышленного крупносерийного производства живой вакцины против полиомиелита в Институте полиомиелита в 1959 г.

В 1959 г. в Институте полиомиелита в соответствии с рекомендациями А. Сэбина была создана технология промышленного производства и контроля живой вакцины. Быстрый переход на новую технологию

стал возможным потому, что основные этапы технологии изготовления инактивированной вакцины были адаптированы для производства живой вакцины. Некоторые сложности введения новых методов контроля на нейровирулентность и содержание вируса были быстро разрешены. Разработанные принципы технологии производства живой вакцины были изложены в первых национальных требованиях к ОПВ. Эти принципы были затем приняты всеми изготовителями ОПВ и остаются неизменными до настоящего времени: использование штаммов А. Сэбина, использование системы посевных вирусов со строгим соблюдением допустимого числа пассажей, строгое соблюдение постоянства предписанной технологии производства [5, 6, 8, 24].

Безопасность живой пероральной вакцины против полиомиелита из штаммов А. Сэбина

Важнейшими и неустраняемыми в настоящее время недостатками ОПВ являются вызываемые ею очень редкие случаи вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП), реверсия вакцинного вируса в кишечнике привитых к вирулентному фенотипу и чрезвычайно редкие случаи многолетнего носительства и выделения реверсированного вакцинного вируса.

Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит

Первые случаи ВАПП были описаны в 1962 г. Е.Н. Бартошевич и соавт [1]. Точные количественные оценки безопасности ОПВ (частоты ВАПП) стали известны только в последние годы по результатам применения ОПВ в странах, ликвидировавших полиомиелит, когда была создана система выявления ВАПП (вялые параличи, сохраняющиеся более 60 дней после начала заболевания, выделение от заболевшего вакцинного вируса). По данным О.Е. Ивановой и соавт. [3], частота возникновения ВАПП в России составила в 1998—2005 гг. 1 случай на 135 тыс. детей, привитых в возрасте до 1 года (73 случая на 9,833 млн детей в возрасте до 1 года при более чем 98% охвате прививками). Это в 135 раз меньше, чем летальность и заболеваемость паралитическим полиомиелитом, вызываемым диким вирусом (приблизительно 1 случай на 1000 инфицированных).

Генез ВАПП в большинстве изученных случаев был связан с генетическими дефектами образования иммуноглобулина у первично привитых новорожденных детей, из которых все имели материнские антитела и тем не менее заболели. Ситуация напоминает неясность причин редкости паралитического полиомиелита при естественном заражении диким вирусом. Различия в редкости паралитических случаев, вызванных дикими или вакцинными вирусами полиомиелита (приблизительно 1 случай на 1000 инфицированных и 1 случай на 135 тыс. вакцинированных соответственно), говорят о роли вирулентности инфицирующих вирусов, в то время как сама редкость параличей — о роли неизвестных факторов иммунитета у парализованных людей.

Реверсия выделяемого вакцинного вируса к дикому фенотипу

Вакцинный вирус выделяется, по данным С.Г. Дроздова и его сотрудников, всеми привитыми в течение

нескольких недель и передается контактировавшим с ними неиммунным лицам, что на ранних этапах изучения ОПВ считалось благоприятной характеристикой вакцины. Реверсия вакцинного вируса к дикому фенотипу является вторым серьезным недостатком живой вакцины. Она была выявлена еще в исследованиях по аттенуации вируса. Подробное изучение реверсии вакцинного вируса к дикому фенотипу было начато в 1959—1960 гг. [23].

В настоящее время имеются десятки публикаций о реверсии и ревертантах. Многие ревертанты ничем не отличаются от диких штаммов, и отношение к ним должно быть такое же, как к диким вирусам полиомиелита. Природа реверсии остается не вполне ясной, скорее всего она представляет собой возврат вируса, измененного в процессе аттенуации, к устойчивому состоянию эволюционно достигнутых отношений человек—вирус полиомиелита.

Персистентное носительство реверсированного вакцинного вируса

Около 30 лет назад был описан первый случай более чем 10-летнего носительства реверсированного к дикому фенотипу вакцинного вируса 1-го иммунологического типа. Выделяемый вирус ни по каким известным в то время признакам не отличался от исходного при создании вакцинного штамма А. Сэбина дикого вируса — штамма Mahoney.

В теоретической работе Файн и Карнейро проанализировали возможности продолжения циркуляции вакцинных вирусов полиомиелита в естественных условиях после прекращения иммунизации живой вакциной [15]. В этой работе приведено несколько сообщений о персистентном носительстве реверсированного вируса, но не оценено значение многолетнего носительства и выделения вируса для его ликвидации. Случаи персистентного носительства реверсированного вируса чрезвычайно редки (возможно, в десятки и сотни раз реже, чем ВАПП), обнаруживаются случайно, и остается неясным, как можно будет активно выявлять носителей (методами метагеномного анализа сточных вод или других проб из окружающей среды?), как предотвратить рассеивание вируса носителями и как их лечить. Персистентное носительство может оказаться одним из препятствий для ликвидации вируса полиомиелита, особенно в случае неполного охвата вакцинацией, когда станет возможной трансмиссия ревертанта и возврат полиомиелита.

В принципе возможно также носительство дикого вируса, но сообщений о таких случаях не имеется.

Об исследованиях по усовершенствованию полиомиелитных вакцин

Во множестве работ по генетике вируса полиомиелита предлагалось усовершенствовать вакцинные штаммы А. Сэбина, чтобы повысить их безопасность [22]. Внедрение "улучшенных" штаммов нереально, поскольку их надо было бы сравнивать со штаммами А. Сэбина в полевых испытаниях на очень больших контингентах неиммунных детей.

О современной эпидемиологии полиомиелита — два мира, две картины

Основной путь передачи инфекции при полиомиелите — фекально-оральный. Механизмы передачи могут быть разными: вирусосодержащие фекалии —

руки неиммунного человека — его рот; загрязненные фекалиями руки больного — руки неиммунного здорового человека — его рот; загрязненные фекалиями предметы — руки неиммунного — его рот; загрязненная вирусосодержащими фекалиями пища и вода.

Восприимчивость человека как к дикому, так и к вакцинному вирусу полиомиелита является всеобщей. Случаи невосприимчивости неизвестны. Инфекция сопровождается пожизненным иммунитетом. Неизвестны случаи повторной инфекции вирусом того же иммунологического типа.

Важнейшими характеристиками современной эпидемиологии полиомиелита являются различия в механизмах передачи инфекции в развитых и развивающихся странах, тесно связанные с социально-бытовыми условиями жизни в этих странах. "Повзросление" полиомиелита, т. е. увеличение частоты заболеваний в старших возрастных группах, начали отмечать в развитых странах еще в 40-е годы прошлого века. Это объясняют улучшением социально-бытовых условий жизни в развитых странах в то время (уменьшение скученности, уменьшение возможности контактной передачи вируса), улучшением санитарных условий (канализация, водопровод, охрана пищи от загрязнения фекалиями) и соблюдением правил гигиены (мытье рук после посещения туалета и перед едой). В развивающихся странах основные характеристики эпидемиологии полиомиелита остаются неизменными до настоящего времени.

Современная эпидемиология полиомиелита в большой мере определяется отличными результатами многолетней вакцинации инактивированной или живой вакциной. Можно ожидать, однако, что в связи с отсутствием заболеваний полиомиелитом среди населения какая-то часть детей не будет привита родителями и тем самым будет создана угроза заболеваний как этих детей, так и окружающих лиц при заносе вирусного вируса.

О ликвидации полиомиелита

Идея искоренения полиомиелита как ликвидации заболеваний и вируса была выдвинута А. Сэбиным и М.П. Чумаковым уже в 1960 г. на Международном симпозиуме по живой вакцине против полиомиелита, состоявшемся 17—20 мая 1960 г. в Москве в Институте полиомиелита, на основании результатов в высшей степени успешной кампании вакцинации 13,5 млн человек в СССР в 1959 г. [11, 13].

Эта оптимистическая идея ликвидации полиомиелита с помощью живой вакцины была поддержана и на 2-й Международной конференции по живым вакцинам против полиомиелита, состоявшейся в Вашингтоне в июне 1960 г. [21]. Заместитель министра здравоохранения СССР В.М. Жданов высказал на этой конференции предположение, что применение живой вакцины позволит ликвидировать полиомиелит в течение нескольких лет [33].

В те времена радужных надежд и М.П. Чумаков, и А. Сэбин считали, что массовая иммунизация живой вакциной создаст такой большой популяционный иммунитет (в том числе за счет иммунизации контактировавших лиц), который сделает невозможной трансмиссию дикого вируса, и вирус таким образом исчезнет. Считалось, что более чем 50% охват прививками будет достаточным для ликвидации дикого вируса

и полиомиелита в целом. Намного позднее узнали о роли вирулентных ревертантов, но и тогда им не придавали существенного значения. Стали говорить о необходимости для искоренения вируса прививать 95% или даже более неиммунных детей. На этом и основывались надежды на искоренение вируса.

Случаи неудач вакцинации требуют тщательного расследования. Они могут быть связаны с интерференцией с энтеровирусами в кишечном тракте и преодолены большими дозами вакцинного вируса. Из опыта Института полиомиелита хорошо известно, что неудачи вакцинации во многих случаях объяснялись тем, что вакцинация на самом деле не производилась вообще, а вместо вакцинации представлялись подложные данные. Это имело место в давние времена в Грузии, Узбекистане и Таджикистане, а в 2010 г. вновь в Таджикистане, что и привело к эпидемии, в результате которой оказались парализованными несколько сотен детей. Можно предполагать, что подобное происходило в течение многих лет и в Индии, когда сообщалось о 20-кратной вакцинации детей и в то же время было зарегистрировано большое количество паралитических случаев полиомиелита. Здесь даже утверждали, вопреки всему опыту применения ОПВ в остальном мире, что ОПВ мало активна в двух северных штатах — Уттар-Прадеш и Бихар, и это при том, что приблизительно у 11% якобы вакцинированных детей не обнаруживали антитела к вирусу полиомиелита! В последнее время в Индии охвачены прививками и регистрацией прививок дети мигрантов и дети из кочующих племен, и в стране не регистрируют новые случаи, вызванные диким вирусом. Примечательным представляется в Индии и другое: почему там регистрируется так мало случаев ВАПП при первичной иммунизации новорожденных. В стране ежегодно рождается около 20 млн детей. Согласно данным О.Е. Ивановой, частота ВАПП у новорожденных составляет 1 случай на 135 тыс. привитых. В Индии должно было бы ежегодно регистрироваться около 120 случаев ВАПП у новорожденных. В некоторых странах во избежание недоразумений ставят у привитых метку трудно смываемой краской на внутренней стороне мочки уха или на ноге.

Заключение

За истекшие 50 лет полиомиелит был ликвидирован в большинстве стран мира, как развитых, так и развивающихся, и статус ликвидации поддерживается в них постоянной иммунизацией и мониторингом заносов вируса. Накопленный опыт борьбы с полиомиелитом свидетельствует о том, что его глобальная ликвидация в обозримом будущем является труднодостижимой задачей из-за нескольких стран, в которых вакцинация проводится неполноценно в силу мировоззренческих установок или военных конфликтов. Из них вирус разносится в страны, в которых полиомиелит был ликвидирован. Трудность ликвидации вируса полиомиелита связана и с тем, что в некоторых развивающихся странах сообщаются ложные данные об охвате вакцинацией или о появлении заболеваний. Ликвидация вируса полиомиелита невозможна в принципе без выявления очень редких, трудно диагностируемых и в настоящее время неустранимых случаев многолетнего носительства и выделения реверсированного вируса привиты-

ми, а, возможно, и без выявления не описанных в настоящее время случаев носительства дикого вируса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бартошевич Е.Н., Цукер М.Б., Лецинская Е.В. и др. Полиомиелитоподобное заболевание у детей, вакцинированных вакциной Сэбина // Вестник АМН СССР. 1963; 1: 16—21.
2. Дроздов С.Г., Лашкевич В.А. Пятидесятилетие Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН. Вопросы вирусологии. 2005; 3: 4—7.
3. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лецинская Е.В. и др. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998—2005 гг. Журн. микробиологии. 2007; 5: 37—44.
4. Ключарева Т. Е. Изменения нейротропных свойств аттенуированных штаммов вируса полиомиелита после длительной циркуляции через восприимчивый организм детей. В кн.: Смородиных А.А., ред. Живая вакцина против полиомиелита: Труды ИЭМ АМН СССР. Л.; 1960.
5. Лашкевич В.А. Научно-экспериментальные основы производства инактивированной и живой вакцин против полиомиелита: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М.; 1965.
6. Лашкевич В. А., Дзагуров С. Г. Научно-экспериментальные основы производства и контроля полиомиелитных вакцин. М.; 1973.
7. Лашкевич В. А. 100 лет изучения вируса полиомиелита и непوليوмиелитных энтеровирусов. Вопросы вирусологии. 2008; 4: 41—44.
8. Лашкевич В.А. 50 лет живой пероральной вакцине против полиомиелита. Вопросы вирусологии. 2009; 6: 44—48.
9. Пол Д.Р. Эпидемиология полиомиелита. В кн.: Полиомиелит. М.: Медгиз; 1957: 9—26.
10. Смородиных А.А., ред. Живая вакцина против полиомиелита: Труды ИЭМ АМН СССР. Л.; 1960.
11. Сэбин А.Б. Что необходимо для искоренения полиомиелита. В кн.: Чумаков М.П., ред. Полиомиелитная пероральная живая вакцина. Материалы международного симпозиума по живой вакцине против полиомиелита, 17—20 мая 1960 г. в Москве. М.: АМН СССР и Институт полиомиелита АМН СССР; 1961: 5—11.
12. Чумаков М. П., Ворошилова М. К., Васильева К. А. и др. Предварительное сообщение о массовой пероральной иммунизации населения против полиомиелита живой вирусной вакциной из аттенуированных штаммов А. Б. Сэбина. Вопросы вирусологии. 1959; 5: 520—533.
13. Чумаков М.П., Ворошилова М.К., Дроздов С.Г. и др. Некоторые итоги работ по массовой иммунизации населения Советского Союза против полиомиелита живой вакциной из штаммов Альберта Б. Сэбина. В кн.: Чумаков М.П., ред. Полиомиелитная пероральная живая вакцина. Материалы международного симпозиума по живой вакцине против полиомиелита, 17—20 мая 1960 г. в Москве. М.: АМН СССР и Институт полиомиелита АМН СССР, 1961: 12—26.
14. Enders J.F., Weller T.H., Robbins F.C. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues. Science. 1949; 108: 85—87.
15. Fine P.E., Carneiro I.A. Transmissibility and persistence of oral poliovaccine viruses: implications for the Global Poliomyelitis Eradication Initiative. Am. J. Epidemiol. 1999; 150: 1001—1021.
16. Francis T. Evaluation of the 1954 field trial of poliomyelitis vaccine/ University of Michigan. Poliomyelitis Vaccine Evaluation Center, Final Report, 1957.
17. Koprowski H. Immunization against poliomyelitis with living attenuated virus. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1956; 5: 440—452.
18. Li C.P., Schaeffer M. Adaptation of type 1 poliomyelitis virus to mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1953; 82: P. 477—481.
19. Li C.P., Schaeffer M. Isolation of non-neurotropic variant of type 1 poliomyelitis virus. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1954; 87: 148—153.
20. Li C.P., Schaeffer M., Nelson D.D. Experimentally produced variants of poliomyelitis virus combining *in vivo* and *in vitro* techniques. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1955; 61: 902—910.
21. Live Poliovirus Vaccines. Second International Conference on Live Poliovirus Vaccines. PAHO-WHO Scientific Publication. N 50. Washington; 1960.
22. Macadam A.J., Ferguson G., Stone D.M. et al. Rational design of genetically stable, live-attenuated poliovirus vaccines of all three serotypes: relevance to poliomyelitis eradication. J. Virol. 2006; 80: 8653—8663.
23. Melnick J.L., Benyesh-Melnick M. Problems associated with live poliovirus vaccine and its progeny after multiplication in man — Live Poliovirus Vaccines. Second International Conference on Live Poliovirus Vaccines. PAHO-WHO Scientific Publication. N 50. Washington; 1960. 12—27.
24. Requirements for poliomyelitis vaccine (oral). WHO Techn. Rep. Series. 1960: N 237; 1966: N 323; 1974. N 486; 1983: N 687; 1990: N 800; 2002: N 904; 2002: N 910.
25. Sabin A.B., Hennessy W. A., Winsser J. Studies on variants of poliomyelitis virus. J. Exp. Med. 1954; 99: 551—576.
26. Sabin A. B. Properties and behaviour of orally administered attenuated poliovirus vaccine. J. A. M. A. 1957; 164: 1216—1223.
27. Sabin A.B., Boulgar L.R. History of Sabin attenuated poliovirus oral live vaccine strains. J. Biol. Stand. 1973; 1: 115—118.
28. Salk J.E., Bennet B.L., Lewis L.J. et al. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. J. A. M. A. 1953; 151: 1081—1098.
29. Svraka S., Rosario K., Duizer E. et al. Metagenomic sequencing for virus identification in a public-health setting. J. Gen. Virol. 2010; 91: 2846—2856.
30. Victoria J.G., Wang C., Jones M.S. et al. Viral nucleic acids in live-attenuated vaccines: detection of minority variants and an adventitious virus. J. Virol. 2010; 84: 6033—6040.
31. Vignuzzi M., Stone J.K., Arnold J.J. et al. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population. Nature. 2006; 439: 344—348.
32. Vignuzzi M., Wendt E., Andino R. Engineering attenuated virus vaccines by controlling replication fidelity. Nat. Med. 2008; 14: 154—161.
33. Zhdanov V. M. Large-scale practical trials and use of live poliovirus vaccine in the USSR. Live Poliovirus Vaccines. Second International Conference on Live Poliovirus Vaccines. PAHO-WHO Scientific Publication. N 50. Washington; 1960: 576—588.

Поступила 05.03.12