

Дроздов С.Г., Иванова О.Е.

Полиомиелит

ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова» РАМН

Полиомиелит – острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом полиомиелита, известно с древнейших времён. Изменение характера заболеваемости полиомиелитом в начале XX века от спорадических случаев до вспышек, глобальное распространение заболевания, высокая смертность или инвалидизация сделали полиомиелит значимой проблемой общественного здравоохранения. В начале 1950-х гг. были созданы высокоэффективные и безопасные полиовирусные вакцины – оральная (ОПВ) и инактивированная (ИПВ), в СССР была разработана технология промышленного производства трёхвалентной ОПВ из штаммов Сэбина и показана высокая эпидемиологическая эффективность её применения в виде массовых кампаний по иммунизации. Радикальное снижение заболеваемости полиомиелитом в мире благодаря широкому применению ОПВ стало основой для принятия ВОЗ в 1988 г. Глобальной программы искоренения полиомиелита. Программа достигла значительных успехов – циркуляция диких полиовирусов прервана в 3-х географических регионах, ликвидирован дикий полиовирус типа 2, в мире остаются только 3 эндемичные страны. Текущими трудностями программы являются продолжающаяся циркуляция диких полиовирусов в эндемичных странах, реинфекция свободных от полиомиелита стран, проблемы, связанные с негативными сторонами применения ОПВ – вакцинородственные полиовирусы (VDPV) и вакциноассоциированный полиомиелит. Стратегия периода пост-эрадикации в настоящий момент предлагает поддерживать групповой иммунитет населения с помощью ИПВ.

Ключевые слова: *полиомиелит, полиовирус, эпидемиология, вакцины, глобальное искоренение полиомиелита.*

Drozдов S.G., Ivanova O.E.

Poliomyelitis

M.P. Chumakov Institute of poliomyelitis and virus encephalitis,
Russian Academy of medical sciences

Poliomyelitis - an acute infectious disease caused by poliovirus has been known since ancient times. The changing of morbidity of polio in the early twentieth century from sporadic cases to outbreaks, the global spread of the disease, the high mortality and disability made polio significant problem of public health. In the beginning of 1950 highly effective and safe poliovirus vaccines – oral (OPV) and inactivated (IPV) were developed, in the Soviet Union the technology of mass production of trivalent OPV from Sabin strains was designed and high epidemiological efficacy of its use in the form of mass immunization campaigns was demonstrated. Dramatic reduction in the incidence of polio in the world due to wide use of OPV was the basis for the WHO to initiate the Global polio eradication program in 1988. The program has made a significant progress - transmission of wild polioviruses was interrupted in 3 geographic regions, wild poliovirus type 2 was eliminated, there are only three endemic countries in the world. The current difficulties of the program are ongoing wild poliovirus transmission in endemic countries, re-infected polio-free countries, problems associated with the negative aspects of OPV – vaccine-derived polioviruses (VDPV) and vaccine-associated poliomyelitis. The strategy of the post-eradication period now offers to support herd immunity of the population with IPV.

Key words: *poliomyelitis, poliovirus, epidemiology, vaccines, global polio eradication.*

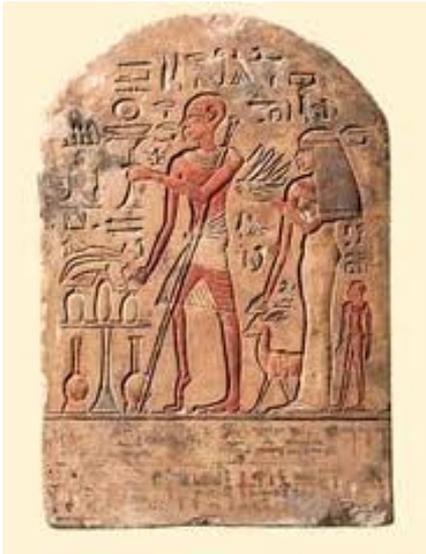


Рисунок 1.
Ростовой портрет привратника Рома
в храме Изиды
(Мемфис, Египет; XIV–XV вв. до н.э.).

Полиомиелит – болезнь, известная с древнейших времён. Подтверждением его древности может служить сохранившееся в египетском храме Изиды в Мемфисе изображение человека с укороченной ногой и свисающей стопой – типичным последствием паралитического полиомиелита (рис. 1). В странах Европы описания детских паралитических заболеваний появлялись со времён Гиппократа, однако до XIX в. эти заболевания не привлекали большого внимания в силу их относительной малочисленности на фоне тяжёлых эпидемий чумы, оспы, холеры.

Первое систематизированное описание полиомиелита было дано английским врачом Майклом Ундервудом в 1789 г. в его «Руководстве по детским болезням». Название «полиомиелит» – воспаление серого вещества спинного мозга – впервые использовано немецким терапевтом Адольфом Куссмаулем (рис. 2). Выделению полиомиелита в самостоятельную нозологическую форму способствовали работы немецкого ортопеда Якоба Гейне (рис. 3), обобщившего материалы

наблюдений более 200 больных и называвшего болезнь «спинальный детский паралич». В дальнейшем шведский педиатр Карл Оскар Медин (рис. 4) описал наряду со спинальной формой болезни также бульбарную, энцефалитическую, полиневритическую и атактическую формы. Долгая время острая форма полиомиелита называлась болезнь Гейне-Медина.

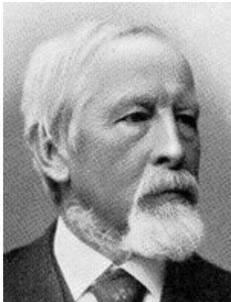


Рисунок 2.
Адольф Куссмауль
(Adolf Kussmaul)
(1822–1902)



Рисунок 3.
Якоб Гейне
(Jakob Heine)
(1800–1879)



Рисунок 4.
Карл Оскар Медин (Carl
Oskar Medin)
(1864–1920)

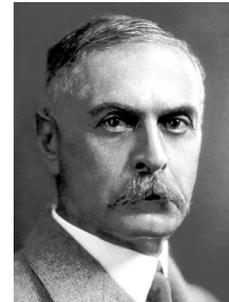


Рисунок 5.
Карл Ландштейнер
(Carl Landsteiner)
(1868–1943)

В 1908 г. австрийские врачи Карл Ландштейнер (рис. 5) и Эрвин Поппер воспроизвели паралитическое заболевание путём внутрибрюшинного введения суспензии спинного мозга ребёнка, погибшего от полиомиелита, макаке-резус (*Macaca mulatta*) и обнаружили в её спинном мозге, продолговатом мозге, варолиевом мосту, стволе мозга типичные для полиомиелита человека патологические изменения. Вместе с одновременно полученными отрицательными результатами бактериологических исследований эти данные послужили основой для заключения о вирусной природе полиомиелита. Более глубокое изучение этиологии болезни шло достаточно медленно из-за ограниченной доступности обезьян – единственной в течение долгого времени пригодной для этой цели экспериментальной модели. Только в результате работ американских вирусологов Джона Эндерса (рис. 6), Томаса Уэллера (рис. 7) и Фредерика Роббинса (рис. 8), показавших возможность размножения полиовируса в культурах клеток, лабораторные исследования полиомиелита значительно расширились. В 1948–1951 гг. исследования, проведённые Дэвидом Бодианом (рис. 9) и участниками специальной программы Комитета по

типированию Американского фонда детского паралича, установили, что возбудителями полиомиелита являются три антигенно различных вируса, получивших название вирусов полиомиелита (или полиовирусов) типа 1, типа 2 и типа 3 [7]. Иммуитет к одному из них не создаёт защиты от других типов. Таксономически они относятся к роду *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* отряда *Picornavirales*.



Рисунок 6.
Джон Эндерс
(John Enders)
(1897–1985)



Рисунок 7.
Томас Уэллер
(Thomas Weller)
(1915–2008)



Рисунок 8.
Фредерик Роббинс
(Frederick Robbins)
(1916–2003)



Рисунок 9.
Дэвид Бодиан
(David Bodian)
(1910–1992)

Расширяющиеся возможности этиологических исследований полиомиелита способствовали более детальному изучению эпидемиологических особенностей этой полиовирусной инфекции.

Источником полиовируса является инфицированный человек, выделяющий его со слизью носоглотки и верхних дыхательных путей (в последние дни инкубации и первые дни острого периода) и с фекалиями (в первые недели заболевания, иногда – в течение 1–2 мес., редко – в течение более длительного периода). Основное значение имеет фекально-оральный путь, что связано с длительностью выделения вируса с фекалиями и его высокой в них концентрацией. Выделение вируса с фекалиями обуславливает возможность инфицирования воды, продуктов питания, сточных вод. Распространению полиовируса способствуют скученность населения и низкий уровень санитарно-гигиенических условий жизни.

В странах умеренного климата основная часть заболеваний возникает в летне-осенние месяцы, в странах жаркого климата заболеваемость в течение года регистрируется более равномерно. Сезонность полиомиелита является важным свойством, которое учитывают при проведении кампаний вакцинации в развивающихся странах. Наиболее эффективны кампании, проводимые в течение холодных месяцев года, когда наблюдается самый низкий уровень циркуляции диких полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов [19].

Изучение циркуляции полиовирусов в человеческой популяции и в окружающей человека среде (сточные воды, вода открытых водоёмов) позволило установить чрезвычайно важную особенность полиовирусной инфекции – относительно невысокую патогенность полиовируса: один случай клинически выраженного заболевания на 100–1 000 случаев бессимптомного течения инфекционного процесса. Эта особенность затрудняет контроль за распространением полиовируса и может влиять на эффективность противоэпидемических мероприятий. Учитывая эту особенность полиовирусной инфекции, ВОЗ в настоящее время считает, что 2 случая ОВП с клинической картиной полиомиелита и выделением дикого вируса являются вспышкой. В довакцинальную эру в США было установлено, что количество случаев инфицирования на 1 случай паралича было наибольшим для полиовируса типа 2 (1 886), затем 3 (1 149) и 1 (190), что в среднем составило 1 случай на 150 инфицированных [19].

Клинические проявления полиомиелита варьируют от бессимптомной инфекции до тяжёлых распространённых параличей. Различают четыре формы проявления полиовирусной инфекции – инанпаратную (примерно 72 % всех случаев инфицирования), абортивную (24 %), менингеальную (4 %) и паралитическую (обычно менее 1 %).

Паралитическая форма является следствием проникновения вируса в центральную нервную систему и поражения двигательных клеток – мотонейронов в сером веществе спинного мозга и ядрах черепно-мозговых нервов ствола головного мозга. В зависимости от характера поражений различают спинальную, бульбарную, понтинную и смешанные (понтоспинальную, бульбоспинальную) формы паралитического полиомиелита. Серотипы полиовируса различаются по своей паралитогенности: наибольшее количество (79 %) паралитических случаев было связано с вирусом полиомиелита типа 1, 13 % и 8 % – с вирусом полиомиелита типа 3 и 2, соответственно [19].

Течение паралитических форм включает четыре периода – препаралитический, паралитический, восстановительный и резидуальный. Нарушенные в паралитическом периоде двигательные функции могут полностью или частично восстановиться в восстановительном периоде (6–12 мес.), однако тяжёло поражённые мышцы остаются частично или полностью парализованными в течение всей жизни переболевшего. Остаточные явления выявляются в течение резидуального периода. Состояние 25–40 % реконвалесцентов паралитического полиомиелита может усугубиться развитием через 15–40 лет после острого периода «постполиомиелитного синдрома» - появление мышечных болей, усиление слабости мышц или развитие нового паралича.

Инфицирование полиовирусом вызывает в организме развитие гуморального и местного иммунитета [24]. Уже в первые дни после инфицирования в крови обнаруживаются вируснейтрализующие антитела класса М (IgM), которые исчезают в течение 2–3 мес. и постепенно замещаются антителами класса G (IgG), присутствующими в организме в течении многих лет, нередко пожизненно. Клетки кишечника приобретают невосприимчивость к повторной инфекции аналогичным типом вируса, а в кишечнике обнаруживаются вируснейтрализующие антитела класса А (IgA), обуславливающие невосприимчивость кишечных клеток. Кишечный иммунитет к полиовирусу сохраняется в течение сравнительно более короткого времени и варьирует в зависимости от типа вируса и состояния организма. Иммунитет к полиовирусу является типоспецифическим, поэтому возможно повторное заболевание полиомиелитом, вызванное другим типом полиовируса.

С начала прошлого столетия полиомиелит всё чаще стал проявляться в виде эпидемических вспышек разной распространённости, большей частью в странах умеренного климата в Европе (преимущественно в странах Скандинавии) и Северной Америке (США, Канада). В 1924–1945 гг. среднегодовые показатели заболеваемости полиомиелитом на 100 тыс. населения в США и Канаде колебались между 4.9 и 9.9, а в 1950–1955 гг. они возросли до 23.9–26.7. В странах Северной Европы тенденция к увеличению заболеваемости обозначилась раньше (в скандинавских странах в 1926–1930 гг. она составляла 2.4–8.0, а в 1941–1945 гг. – 24.4–27.2).

Быстрый и непредвиденный рост заболеваемости полиомиелитом в годы, после второй мировой войны, необходимость срочного увеличения возможностей госпитализации и лечения тяжёлых паралитических больных вызвали большую тревогу и признание полиомиелита «национальной опасностью» во многих странах. Это обусловило развитие работ по созданию эффективных и безопасных полиовирусных вакцин. Работы в этом направлении проводились и ранее. Вирусосодержащим субстратом для приготовления вакцины служила суспензия спинного мозга заражённых обезьян. Инактивацию вируса проводили формалином или рицинолевокислым натрием. Чёткие данные об эффективности этих вакцин не были получены. После широкого введения культур клеток в практику вирусологических исследований и установления этиологической роли при полиомиелите трёх типов полиовируса, работы по созданию полиовирусных вакцин, особенно в условиях быстро растущей заболеваемости, приобрели особую актуальность. Успешными оказались два направления исследований – создание инактивированной (убитой) вакцины [26] и получение аттенуированных штаммов полиовируса, как основы для живой вакцины [14, 25].

В 1950-х гг. американский исследователь Джонас Эдвард Солк (рис. 10) [26] разработал технологию изготовления инактивированной полиовирусной вакцины. Большие

количества полиовируса выращивали в культурах клеток почек обезьян и инактивировали его формалином. Агрегаты фрагментов клеток, в которых мог сохраняться неинактивированный вирус, удаляли фильтрацией. В 1954 г. фирмой Коннот по технологии Солка было изготовлено несколько серий трёхвалентной инактивированной полиовирусной вакцины (ИПВ). Её полевые испытания, проведённые в США под руководством Томаса Фрэнсиса (рис. 11), показали эффективность и безопасность препарата [13], и в 1955 г. вакцина Солка была лицензирована в США. По решению президента США Д. Эйзенхауэра технология изготовления вакцины была безвозмездно передана в другие страны для организации её производства. В короткое время прививки детей против полиомиелита стали регулярно проводиться во многих странах, что обусловило снижение заболеваемости.

Иммуногенность ИПВ была в дальнейшем повышена введением в технологию её производства перевиваемой линии клеток почки зелёных мартышек (*Cercopithecus aethiops*) Vero и культивированием их в биореакторах [18]. Это значительно увеличило содержание вируса в культуральной жидкости – полуфабрикате вакцины, а использование клеток Vero, кроме того, исключило опасность заноса в вакцину из культур клеток почек обезьян вируса SV40, который не инактивируется формалином по схеме, принятой для инактивации полиовируса.

Попытки создания живой вакцины на основе аттенуированных штаммов предпринимались неоднократно. Первые аттенуированные варианты полиовируса, которые можно было рассматривать как перспективно вакцинные, были получены Хилари Копровски (рис. 12) – штамм TN полиовируса типа 2 [14] и штамм SM полиовируса типа 1 [15]. Аттенуация полиовируса достигалась его многократным пассированием на хлопковых крысах (штамм TN) или на белых мышах (штамм SM) и проверялась введением в мозг обезьян. Первые прививки живой вакциной из штамма TN были сделаны 20 детям в 1950 г. [14]. В последующие годы были накоплены материалы о её безопасности и иммуногенности, изучены динамика кишечной инфекции и особенности иммунитета кишечника.

Аттенуированные штаммы полиовируса, предложенные Альбертом Сэбином (рис. 13) в качестве вакцинных [22, 23], были получены в результате пассажей в культурах клеток почек яванских макаков (*Macaca fascicularis*) и последующей селекции непатогенных вариантов. Группа этих штаммов включает полиовирус типа 1 (штамм L Sc, 2ab, происходящий от штамма Mahoney; полиовирус типа 2 (штамм P712, Ch, 2ab, происходящий от штамма P712); и полиовирус типа 3 (штамм Leon 12a,b, происходящий от штамма Leon).



Рисунок 10.
Джонас Солк
(Jonas Salk)
(1914–1995)



Рисунок 11.
Томас Фрэнсис
(Thomas Francis)
(1900–1969)



Рисунок 12.
Хилари Копровски
(Hilary Koprowski)
(р. 1916)



Рисунок 13.
Альберт Сэбин
(Albert Sabin)
(1906–1993)

Со времени трагических случаев заражения полиовирусом при испытании вакцин (не менее 10 паралитических заболеваний после прививки вакциной Колмера в 1935 г. и 204 случаев заболевания в 1955 г., вызванных недостаточно инактивированной вакциной Солка, изготовленной фирмой Каттер) оценке безопасности противополомиелитных

вакцинных препаратов уделялось особое внимание. Поэтому уровень аттенуации штаммов полиовируса, предлагавшихся в качестве вакцинных, и стабильность вакцины подвергались самой тщательной проверке.



Рисунок 14.
Анатолий Александрович
Смородинцев
(1901–1986)



Рисунок 15.
Михаил Петрович
Чумаков
(1909–1993)

Интенсивные исследования штаммов Сэбина, полученных от автора в 1956 г., проводились в 1956–1958 гг. советскими учёными Анатолием Александровичем Смородинцевым (рис. 14) и Михаилом Петровичем Чумаковым (рис. 15).

А.А. Смородинцев показал высокую стабильность аттенуации этих штаммов при 10-12 последовательных пассажах через кишечник неиммунных детей [2, 4]. М.П. Чумаков после тщательных исследований на обезьянах нейротропности штаммов Сэбина разработал в сотрудничестве с Министерством здравоохранения Эстонии программу прививок моновалентными вакцинами типов 1, 2 и 3, приготовленными из этих штаммов, ограниченных контингентов детей в Эстонии, где в предшествующие годы обозначилась тенденция нарастания заболеваемости полиомиелитом и увеличения числа случаев среди взрослого населения. Прививки 26 тыс. детей, поэтапно проведённые в Эстонии в январе-марте 1959 г., подтвердили безопасность и высокую иммунологическую эффективность вакцин [5]. Эти результаты послужили основанием для проведения прививок всего населения Эстонии в возрасте от 2 мес. до 50 лет. Заболеваемость полиомиелитом в Эстонии в 1959 г. снизилась до единичных случаев, а с 1961 г., при продолжающихся прививках детского населения, прекратилась.

Это впервые показало реальную возможность ликвидации полиомиелита на больших территориях интенсивной вакцинацией населения живой полиовирусной вакциной.

Во второй половине 1959 г. прививки были проведены в большинстве республик СССР. Общее число привитых составило более 15 млн. человек.

Высокая эпидемиологическая эффективность, полноценный иммунитет, включающий невосприимчивость кишечника к реинфекции соответствующим типом вируса, простота оральной вакцинации и значительно меньшая стоимость прививок по сравнению с ИПВ обусловили быстрое введение живой оральной полиовирусной вакцины (ОПВ) в практику иммунизации многих стран.

Использование трёх моновалентных вакцин и соблюдение последовательности их введения значительно осложняло организацию и проведение массовых прививок. Поэтому возможность использования трёхкомпонентной вакцины изучалась уже на первых этапах работы с аттенуированными штаммами полиовируса [5, 16].

При массовых прививках в СССР в 1959 г. наряду с моновалентными вакцинами применялась и трёхвалентная вакцина. Сравнительные исследования показали, что трёхкратная вакцинация трёхвалентной вакциной обеспечивает такие же уровни иммунитета к трём типам полиовируса, как и трёхкратная вакцинация моновалентными вакцинами.

В СССР в Институте полиомиелита АМН СССР в 1958–1959 гг. была разработана технология промышленного производства трёхвалентной ОПВ из штаммов Сэбина, в 1960 г. начат её серийный выпуск, а иммунизация ОПВ всего детского населения введена в практику здравоохранения. Эффективность массовых прививок ОПВ показывают результаты её применения в Советском Союзе в 1959–1962 гг. (рис. 16). Начиная с 1960 г., ОПВ, производимая Производственным предприятием Института полиомиелита АМН СССР, широко применялась во многих странах (более 60) Европы, Америки, Юго-Восточной Азии, Тихоокеанского региона (до 100–120 млн. доз ежегодно).

При вакцинации ОПВ воспроизводится полиовирусное инфицирование организма, в процессе которого происходит формирование гуморального и клеточного иммунитета.

Внесённый через рот вакцинный полиовирус приживляется и размножается в носоглотке и кишечнике 70–92 % неиммунных привитых и выделяется с носоглоточной слизью и фекалиями во внешнюю среду. Динамика и продолжительность выделения трёх типов вакцинного полиовируса достаточно однотипна. В фекалиях вирус обнаруживается уже в первые дни после прививки, на 5–7 сут. его содержание достигает высокого уровня (10^3 – 10^4 вирусных частиц в 1 г), который сохраняется до 12–15 сут., медленно снижается к 25–30 сут., на 35–40 сут. вирус в фекалиях обычно не обнаруживается.

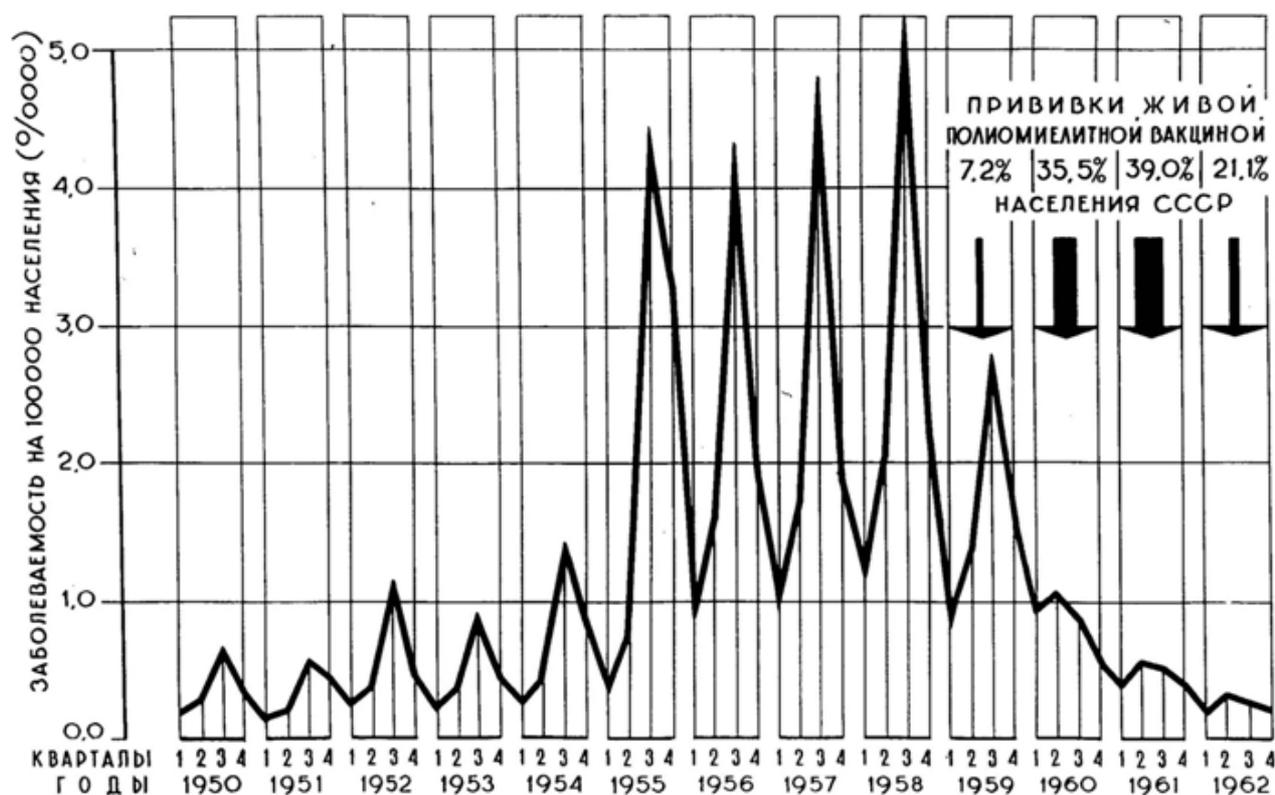


Рисунок 16. Заболеваемость полиомиелитом в СССР в 1952–1962 гг. (общее число паралитических и непаралитических случаев) до и после введения ОПВ в массовую практику.

Размножение вакцинного вируса в кишечнике привитых и выделение его с носоглоточным отделяемым и особенно с фекалиями создаёт благоприятные условия для контактной передачи вируса в семьях, детских коллективах, а также переноса вируса с водой, пищей, мухами. Такое распространение вакцинного полиовируса ведёт к контактной иммунизации части невакцинированного населения и к повышению уровня коллективного иммунитета.

В 1–3 сут. после прививки в сыворотке крови привитых появляются антитела класса М, исчезающие через 2–3 мес.. IgG обнаруживаются в те же сроки и сохраняются в течение многих лет. IgA, отражающие наличие и уровень клеточного иммунитета слизистых оболочек носоглотки и кишечника, появляются несколькими днями позже в более низких титрах и на значительно меньший срок.

Приведенные данные относятся к испытаниям, проводившимся в странах умеренного климата (Европа, Северная Америка). В странах жаркого климата иммунологическая эффективность ОПВ нередко оказывается более низкой. Одной из причин разницы в эффективности ОПВ может быть интерференция в кишечнике привитых между вирусами ОПВ и другими энтеровирусами, широко циркулирующими среди населения в странах жаркого климата. На приживляемость вакцинных полиовирусов в кишечнике могут влиять также материнские антитела, уровень которых у новорожденных детей в странах жаркого

климата выше, чем в умеренном климате. Улучшение иммунологических результатов применения ОПВ в этих странах может быть достигнуто изменением количественной композиции трёхвалентной вакцины, введением в схему прививок добавочной дозы ОПВ или переходом на использование моновалентных вакцин для исключения интерференции между вирусами тривакцины.

Эффективность ОПВ определяется количеством вируса в прививочной дозе и обеспечением его жизнеспособности при хранении и транспортировке вакцины. Поэтому ВОЗ рекомендует хранить и транспортировать ОПВ в замороженном состоянии, а после оттаивания хранить при температуре не выше 10 °С не более 30 сут.. После установления способности хлористой магнезии ($MgCl_2$) в одномолярной концентрации повышать и сохранять температурную устойчивость полиовируса [29] ВОЗ рекомендует её использование для термостабилизации живых полиовирусных вакцин.

Тщательные медицинские наблюдения за привитыми ОПВ в период её испытаний и при дальнейшем широком применении не выявили каких-либо реакций на прививку и послепрививочных осложнений. Однако происхождение вакцинных штаммов Сэбина от диких полиовирусов обусловило особое внимание к случаям острого полиомиелита, возникающим у детей в течение первого месяца после прививки ОПВ.

В первые годы массовых прививок ещё продолжалась широкая циркуляция диких штаммов полиовируса и заболевание полиомиелитом, вызванное диким вирусом, могло совпасть по времени с вакцинацией, что затрудняло установление истинной этиологии. Однако уже в 1962 г. в США, где применялись моновалентные вакцины, была достоверно установлена возможность возникновения случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) [12]. В последующие годы были зарегистрированы случаи ВАПП у лиц, невакцинированных ОПВ, но контактировавших с привитыми. По наблюдениям, проведённым в течение нескольких лет в 13 странах с общим населением 547 млн. человек, риск возникновения ВАПП у привитых и контактировавших с ними лиц составляет менее одного случая на 3.3 млн. использованных доз ОПВ. В Российской Федерации частота возникновения ВАПП у привитых ОПВ составила 1 случай на 2.2 млн. прививок [1].

Наиболее часто случаи ВАПП среди привитых возникают после первой прививки, а среди контактирующих с привитыми – у непривитых ранее лиц. Причины возникновения ВАПП возможно комплексны, но общепризнано, что иммунодефицитные состояния (преимущественно В-клеточный иммунодефицит, комбинированный В- и Т-клеточный иммунодефицит) являются фактором риска у прививаемых ОПВ и у контактирующих с ними лиц [27]. Реципиенты ОПВ с Т-клеточным иммунодефицитом, включая лиц, инфицированных ВИЧ, вероятно не подвержены повышенному риску развития ВАПП. Случаи ВАПП у реципиентов без дефектов иммунитета наиболее часто связаны с вирусом полиомиелита типа 3, у иммунокомпрометированных реципиентов и контактных лиц – с полиовирусом типа 2 [19].

В связи с наибольшей частотой возникновения ВАПП после первой прививки ОПВ, в США и ряде других стран в схему прививок в качестве первой вакцинации была введена ИПВ. Среди 13 случаев ВАПП, зарегистрированных в США в 1997–1999 гг., ни один случай не был отмечен у привитых по комбинированной схеме ИПВ + ОПВ [6].

Другой проблемой, значение которой определилось только после снижения заболеваемости полиомиелитом до единичных случаев в отдельных странах, стали заболевания, вызванные полиовирусами, происходящими от вакцинных штаммов Сэбина. ОПВ, наряду с достоинствами, которые определили её преимущественное использование для борьбы с полиомиелитом, имеет недостаток, связанный с природой вакцинных штаммов Сэбина. При размножении в организме человека ОПВ-штаммы сравнительно быстро теряют аттенуирующие мутации из-за свойственной РНК-содержащим вирусам ошибки при синтезе РНК и вследствие рекомбинаций. Высокий уровень популяционного иммунитета к полиомиелиту, как это было во времена широкой циркуляции диких штаммов полиовирусов,

или достигнутый в результате масштабных кампаний иммунизации ОПВ, сдерживает циркуляцию штаммов-производных ОПВ среди населения. В том случае, когда появляются условия для многократного пассирования ОПВ-штаммов через организм множества людей, создаются возможности для появления штаммов-derivатов ОПВ, у которых утеряны аттенуирующие мутации. Скорость эволюции генома полиовируса составляет примерно 1 % в год. Поэтому, если степень отличия штаммов вакцинного происхождения от соответствующих ОПВ-штаммов составляет более 1 % нуклеотидных позиций на участке генома, кодирующего белок VP1, это может означать, что время репликации штамма после распределения ОПВ в организме одного или нескольких человек составляет не менее 1 года. В настоящее время принята следующая классификация штаммов полиовирусов по отношению к вакцинным штаммам Сэбина соответствующего серотипа. Штаммы-производные ОПВ, которые отличаются от гомотипичного вакцинного штамма менее, чем на 1% нуклеотидных замен на участке генома VP1 (для типов 1 и 3) и 0.6 % (для типа 2), обозначают как ОПВ-подобные. Штаммы-производные ОПВ, которые имеют более 1 % дивергенции (для типов 1 и 3) или более 0.6 % для типа 2, обозначают как вакцинородственные, значительно дивергировавшие от вакцинного предка (эти штаммы обозначаются как VDPV от англ. vaccine derived polioviruses). Штаммы, для которых нет генетического подтверждения их происхождения от ОПВ-штаммов, определяют как дикие [9]. Различают три группы VDPV-изолятов: 1) cVDPV (циркулирующие VDPV) – штаммы, происхождение которых связывается с длительной циркуляцией в человеческой популяции с неадекватным уровнем иммунизации с помощью ОПВ; 2) iVDPV – штаммы полиовирусов, изолированные от пациентов с дефектами иммунитета; 3) aVDPV (от англ. ambiguous – двусмысленный) – штаммы, источник происхождения которых невозможно или трудно точно идентифицировать, например, штаммы, изолированные от здоровых иммунокомпетентных лиц, не связанные со вспышкой полиомиелита или выделенные из сточных вод. VDPV-изоляты представляют особый интерес в связи с их значением для текущей и будущей стратегии программы ликвидации полиомиелита.

cVDPV. Впервые возможное негативное развитие событий, связанное с возникновением и циркуляцией VDPV в недостаточно защищённой от полиомиелита популяции, было продемонстрировано в 2000–2001 гг. во время вспышки полиомиелита на Гаити и в Доминиканской Республике, вызванной cVDPV типа 1. Филогенетический анализ изолятов полиовирусов выявил, что они происходят от ОПВ-штаммов, внесённых в популяцию во время единственной вакцинации в 1998–1999 гг.. С 1988 по 2010 гг. в мире было зарегистрировано 474 вспышки полиомиелита, вызванные cVDPV [19], 513 случаев заболевания [17]. Вспышки полиомиелита, вызванные cVDPV, были ассоциированы со всеми тремя серотипами полиовируса, чаще – с полиовирусом типа 2, затем 1 и 3. Самая крупная (315 случаев) вспышка полиомиелита, вызванного cVDPV типа 2, возникла в Нигерии в 2005–2010 гг. [30]. Рекомбинация с другими представителями энтеровирусов группы С (некоторыми вирусами группы Коксаки А), характерная для cVDPV, является «индикатором» продолжительной циркуляции ОПВ-derivатов в популяции и, возможно, повышает их патогенность [11, 17, 19].

Возникновение cVDPV связано с поддержанием длительной трансмиссии ОПВ-derivатов в неимунной или недостаточно иммунной популяции, которая является, таким образом, группой риска. Некорректное проведение кампаний по иммунизации может стать причиной формирования cVDPV - так, использование в ходе дополнительных раундов по иммунизации моновалентных и бивалентной ОПВ типов 1 и 3 после трехвалентной ОПВ в плохо вакцинированной популяции привело к формированию cVDPV типа 2 во время вспышки в Нигерии [30]. Другие факторы, способствующие распространению VDPV, те же, что и для диких вирусов - скученность населения, неудовлетворительные санитарно-гигиенические условия проживания, тропический климат. Клиническая картина полиомиелита, вызванного cVDPV, неотличима от полиомиелита, вызванного диким

вирусом. Меры, принимаемые в отношении заболевания, связанного с сVDPV, такие же, как и в отношении дикого полиовируса.

iVDPV. Опасность длительной (более 6 месяцев, но не более 5 лет) или хронической (более 5 лет) полиовирусной экскреции лицами с дефектами иммунитета состоит в возможности появления вирусов-дериватов ОПВ, у которых в результате длительной репликации в организме хозяина накапливаются мутации различного характера, в том числе ответственные за нейровирулентность вируса или его способность к трансмиссии. Такие вирусы представляют значительную опасность как для невакцинированных лиц, находящихся в контакте с хроническим экскретором, так и для иммунодефицитного хозяина. С момента широкого внедрения ОПВ в 1961–1962 гг. в мире насчитывается более 50 человек с В-клеточными иммунодефицитами, длительно экскретирующих полиовирусы [31]. Число таких больных увеличивается благодаря целенаправленным исследованиям по их выявлению. Наиболее продолжительная экскреция наблюдается у одного пациента в течение более 25 лет, степень дивергенции iVDPV типа 2 от вакцинного предка составляет около 13 %. В развитых странах существуют возможности для ранней диагностики иммунодефицитных состояний, доступной заместительной терапии, что позволяет выявлять таких больных, обеспечивать им нормальную жизнедеятельность, назначать соответствующую их состоянию схему иммунизации (только ИПВ). Кроме того, приблизительно у 70 % экскреторов iVDPV выделение вируса прекращается спонтанно. В развивающихся странах, в связи с недоступностью необходимой иммунотерапии, среди пациентов высок уровень летальных исходов, продолжительность их жизни (и, соответственно, экскреции вируса) невелика. Хотя эта группа не рассматривается как основной источник возможной ре-интродукции полиовируса, она может стать угрожающей для незащищённой от полиомиелита популяции. По мнению экспертов ВОЗ, единственным средством для предотвращения iVDPV-инфекции является прекращение использования ОПВ. В настоящее время не существует анти-полиовирусных препаратов, но признаётся необходимость их создания и проводятся исследования по их поиску.

aVDPV. Источник происхождения aVDPV, как правило, невозможно точно установить. Такие штаммы часто выделяют из сточных вод, от случаев ВАПП при отсутствии выделения подобного вируса среди ближайших контактных лиц, от здоровых лиц. Как правило, aVDPV выделяют среди хорошо иммунизированной популяции. В значительной части aVDPV – это iVDPV-вирус, выделитель которого не распознан. С 2005 по 2009 гг. в мире было выявлено 78 случаев детекции aVDPV [31].

До введения в практику полиовирусных вакцин в мире согласно расчётам ВОЗ ежегодно возникало более 500 000 случаев полиомиелита. В США в 1950–1955 гг. полиомиелитом заболело от 28 500 до 57 200 человек в год, а в 1956 г. в стране насчитывалось до 200 000 инвалидов после перенесённого полиомиелита. В СССР ежегодная заболеваемость полиомиелитом в 1955–1958 гг. составляла от 17 000 до 22 000 случаев. Широкое применение эффективных вакцин против полиомиелита привело к значительному снижению заболеваемости во многих странах. В США, где ИПВ вошла в практику в 1955 г., а ОПВ – в 1961 г., к 1970 г. заболеваемость снизилась до немногих случаев в год (рис. 17). В СССР массовые прививки ОПВ с 1959 г. привели к быстрому снижению заболеваемости в течение нескольких лет (рис. 16). Вакцинация ОПВ обусловила не только приобретение привитыми поствакцинального иммунитета и обеспечение высоких уровней коллективного иммунитета. Вызываемый живыми вакцинными полиовирусами местный иммунитет кишечника стал ведущим фактором подавления циркуляции диких штаммов полиовируса среди населения значительных географических территорий.

Основываясь на полученных за ряд лет объективных данных о возможности освобождения от полиовируса при помощи ОПВ стран и географических регионов, ВОЗ подготовила к 1988 г. программу глобальной ликвидации полиомиелита, которая была рассмотрена и принята 41-й сессией Всемирной Ассамблеи Здравоохранения 13.05.1988 [3]. Основу программы составила массовая вакцинация детского населения живой

полиовирусной вакциной, обеспечивающей индивидуальную защиту привитых, высокий уровень коллективного иммунитета и прекращение циркуляции среди населения диких штаммов полиовируса.

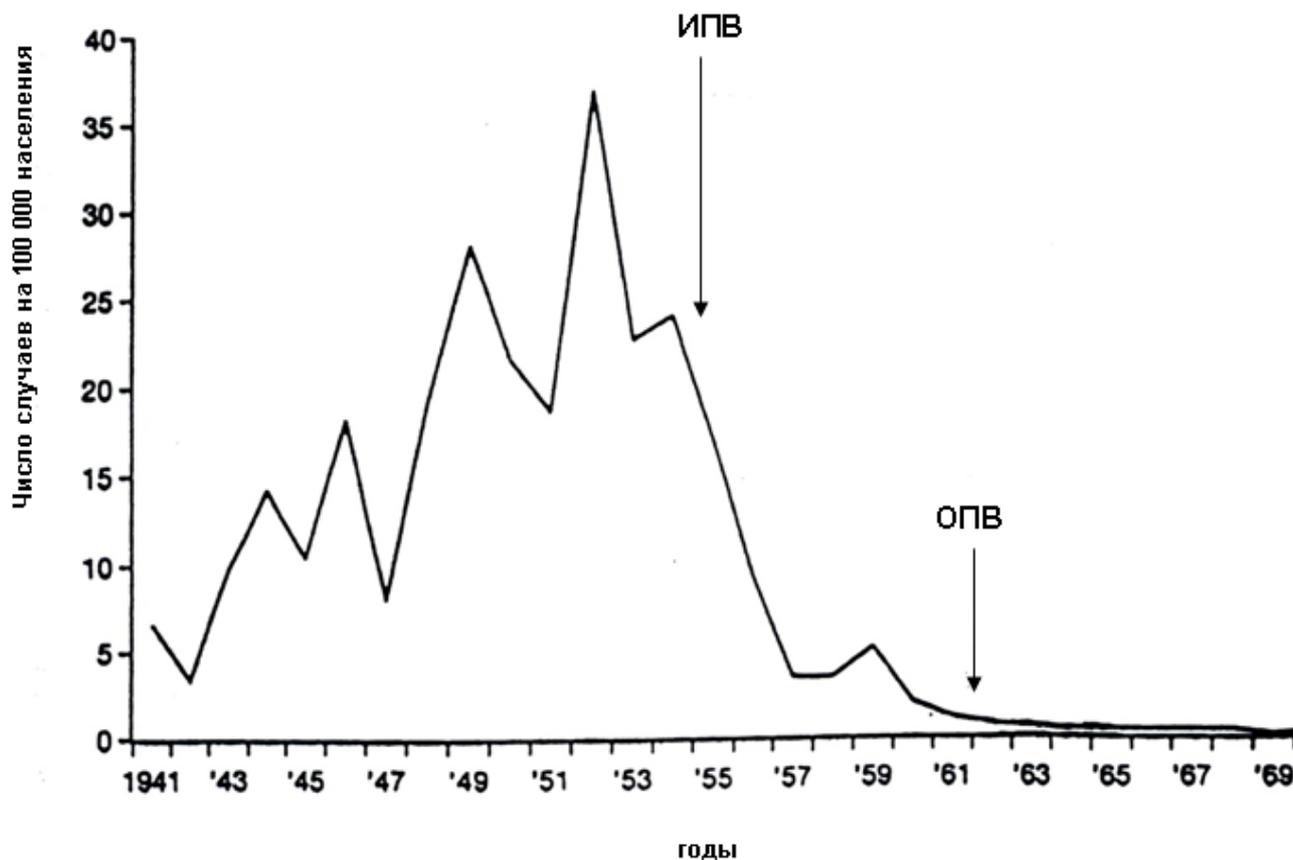


Рисунок 17. Заболеваемость полиомиелитом в США (общее число паралитических и непаралитических случаев) до и после введения в практику вакцинации (по данным [21]).

Ко времени принятия программы полиовирус продолжал циркулировать в 125 странах, где полиомиелитом ежегодно заболевало более 350 тыс. человек. Программа, в которой приняли участие практически все страны мира, включала систематическую иммунизацию детей в возрасте до 1 года не менее чем тремя дозами ОПВ, дополнительную иммунизацию ОПВ в виде национальных и субнациональных дней иммунизации с максимальным охватом детей в возрасте до 5 лет, целевые иммунизации в районах повышенного риска инфицирования диким полиовирусом или в группах населения с низким или неясным уровнем коллективного иммунитета.

Для проведения необходимых исследований была создана рабочая сеть вирусологических лабораторий ВОЗ, включающая специализированные глобальные лаборатории, региональные референс-лаборатории и национальные лаборатории. Квалификационный уровень и качество работы лабораторий этой сети систематически контролируются и сертифицируются ВОЗ. Одной из основных задач лабораторий является участие в эпидемиологическом надзоре за случаями с синдромом ОВП для подтверждения или исключения их возможной полиовирусной этиологии. Случаи ОВП могут быть вызваны не только полиовирусом, но и различными энтеровирусами, вирусами кори, вирусом Западного Нила, бешенства, японского энцефалита, бактериальными и паразитарными микроорганизмами. В условиях реализации программы глобальной ликвидации полиомиелита выявление случая ОВП, вызванного диким полиовирусом, свидетельствует о

наличии дикого полиовируса в стране и о возможной его циркуляции среди населения. Это в свою очередь обосновывает необходимость принятия соответствующих экстренных мер.

Первоначальным сроком завершения глобальной ликвидации полиомиелита был намечен 2000 г.. К этому сроку определился большой успех программы – полиомиелит был ликвидирован в Американском, Западно-Тихоокеанском и в Европейском регионе (ликвидация сертифицирована в 1994, 2000 и 2002 гг., соответственно) С 2000 г. в мире была прекращена циркуляция дикого полиовируса типа 2 [28]. В 2001 г. глобальное количество случаев полиомиелита было наименьшим. Однако к этому времени определились те трудности, с которыми столкнулась программа и которые повлияли на ход её дальнейшего выполнения. Это, прежде всего, существование стойких эндемичных очагов дикого полиовируса в северной Индии, Нигерии, Афганистане и Пакистане; существование невакцинированных мобильных или труднодоступных групп населения, а также групп, отказывающихся от вакцинации; недостаточная эффективность трёхвалентной ОПВ в тропических странах; военные и политические конфликты, мешающие проведению мероприятий по вакцинации, недостаток финансовых средств. Затянувшийся срок выполнения программы привел к ослаблению внимания к проблеме полиомиелита в «свободных» от него странах. Поэтому в период 2000–2011 гг. происходили многочисленные заносы дикого полиовируса из эндемичных очагов в ранее «свободные» от него страны Африки, Юго-Восточной и Центральной Азии и Европы. Так, в 2010 г. возникла вспышка полиомиелита в Таджикистане, Казахстане, Туркменистане, Российской Федерации [8], в 2011 г – в Китае [10]. Сложной проблемой для программы стала обратная сторона применения ОПВ, а именно - риск формирования вакцинородственных вирусов и возникновение вспышек, связанных с сVDPV.

В настоящее время, основными задачами программы являются прекращение циркуляции диких полиовирусов в эндемичных странах к 2013 г., элиминация случаев ВАПП и вакцинородственных полиовирусов, разработка стратегии периода пост-эрадикации [20].

ВОЗ разработала Стратегический план на 2010–2012 гг., в котором, с учётом опыта и ошибок предыдущих лет, предусмотрено усиление глобального эпиднадзора и мер реагирования на вспышки, укрепление систем иммунизации, а также применение моновалентной, бивалентной и трёхвалентной вакцин в правильном соотношении в ответ на вспышки заболевания и при плановой иммунизации с тем, чтобы предотвратить формирование вакцинородственных полиовирусов. В 2011 г. программе удалось достичь значительного прогресса – 13 января 2011 г. в Индии был зафиксирован последний случай выделения дикого полиовируса, количество случаев полиомиелита было снижено на 52 % по сравнению с 2010 г. [10] (табл. 1).

После обоснованного заключения о прекращении в 2000 г. циркуляции дикого полиовируса типа 2 во всех странах мира отпала необходимость в вакцинации против этого типа полиовируса. С другой стороны среди вакцинородственных полиовирусов преобладает полиовирус типа 2. Так, в 2011 г. 5 из 6 вспышек (56 из 58 случаев), вызванных вакцинородственными полиовирусами, были связаны с VDPV типа 2. Поэтому ВОЗ предлагает постепенное исключение полиовирусов Сэбина из программ иммунизации, начиная с особенно проблематичного полиовируса Сэбина типа 2. Этот подход может способствовать ликвидации остающихся полиовирусов типов 1 и 3 путем замещения трёхвалентной оральной полиовирусной вакцины двухвалентной оральной полиовирусной вакциной и даст возможность предпринять действия по борьбе с любым новым циркулирующим полиовирусом вакцинного происхождения типа 2 при сохранении во время этого периода на наивысшем уровне глобального потенциала эпиднадзора и ответных мер. Ожидается, что в 2012 г. Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации предоставит рекомендации в отношении осуществления этой стратегии на основе широких консультаций по ряду направлений работы.

Таблица 1. Случаи полиомиелита, вызванные диким полиовирусом в 2000–2011 гг..

Страна	Число случаев паралитического полиомиелита											
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Ангола	55	1	0	0	0	10	2	8	29	29	33	5
Афганистан*	27	11	10	8	4	9	31	17	31	38	25	80
Бангладеш	1	0	0	0	0	0	18	0	0	0	0	0
Бенин	1	0	0	0	0	0	0	0	6	20	0	0
Буркина Фасо	0	0	1	11	9	0	0	0	6	15	0	0
Бурунди	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
Гана	1	0	0	8	0	0	0	0	8	0	0	0
Гвинея	0	0	0	0	0	0	0	0	0	42	0	3
Египет	4	5	7	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Замбия	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Индия*	265	268	1600	225	134	66	676	874	559	741	42	1
Индонезия	0	0	0	0	0	303	2	0	0	0	0	0
Йемен	0	0	0	0	0	478	1	0	0	0	0	0
Казахстан	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Камерун	0	0	0	2	13	1	2	0	0	3	1	0
Кения	0	0	0	0	0	0	2	0	9	19	0	1
Китай	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	21
Конго	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	384	1
Конго Демократическая Республика	28	0	0	0	0	0	13	41	5	3	101	93
Кот-Д'Ивуар	1	0	0	1	17	0	0	0	1	26	0	36
Либерия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	2	0
Мавритания	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	5	0
Мали	0	0	0	0	19	3	0	0	1	2	4	7
Мьянма	2	0	0	0	0	0	0	11	0	0	0	0
Намибия	0	0	0	0	0	0	19	0	0	0	0	0
Непал	4	0	0	0	0	4	5	5	6	0	6	0
Нигер	2	6	3	40	25	10	11	11	12	15	2	5
Нигерия*	28	56	202	355	782	830	1122	285	798	388	21	62
Пакистан*	199	119	90	103	53	28	40	32	117	89	144	198
Российская Федерация	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14	0
Сенегал	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	0
Сомали	46	7	3	0	0	185	35	8	0	0	0	0
Судан	4	1	0	0	128	27	0	1	26	45	0	0
Сьерра-Леоне	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	1	0
Таджикистан	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	458	0
Того	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	0	0
Туркменистан	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
Уганда	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	4	0
Центрально- Африканская Республика	3	0	0	1	30	0	0	0	3	14	0	4
Чад	4	0	0	25	24	2	1	22	37	64	26	132
Эфиопия	3	1	0	0	1	22	17	0	3	0	0	0
Все случаи	700	478	1918	780	1246	1978	1997	1315	1651	1604	1295	650
Число стран, где регистрировались случаи	20	11	9	12	15	15	17	12	18	73	21	15

* постоянно эндемичные страны; Индия – последний случай полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, зарегистрированный 13.01.2011.

Разработка стратегии периода после искоренения диких полиовирусов является чрезвычайно ответственной задачей. Этот вопрос широко обсуждался научным и экспертным сообществом, которое пришло к заключению, что наиболее приемлемо поддерживать групповой иммунитет населения с помощью ИПВ [17, 19] (см. также [20]). В связи с этим чрезвычайную актуальность приобретают исследования, направленные на повышение эффективности, снижение стоимости, повышение безопасности производства инактивированных вакцин (разработка ИПВ из штаммов Сэбина), разработка альтернативных способов введения – ИПВ для фракционального внутрикожного введения, увеличение числа производителей ИПВ). Важным вопросом является изучение возможности использования ИПВ для предотвращения циркуляции полиовирусов в зонах высокого риска.

Оценивая развитие программы ликвидации полиомиелита и достигнутые результаты, следует отметить её крайне важные достижения – ликвидацию полиомиелита в трёх географических регионах (Американском, Западно-Тихоокеанском и Европейском) и глобальную ликвидацию дикого полиовируса типа 2. Полиомиелит, считавшийся в 1950-х гг. «национальной опасностью» для многих стран, в настоящее время считается эффективно управляемой инфекцией. Успешное завершение программы глобальной ликвидации полиомиелита зависит в настоящее время от окончательной его ликвидации в немногих эндемичных странах. Отсутствие новых случаев полиомиелита в Индии в течение полутора лет подтверждает возможность успешного завершения программы глобальной ликвидации полиомиелита.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лецинская Е.В.* и др. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998–2005 гг. // Журн. Микробиол. – 2007. – № 5. – С. 37–44.
2. *Ключарёва Т.Е.* Изменения нейротропных свойств аттенуированных штаммов вирусов полиомиелита после длительной циркуляции через восприимчивый организм детей // В сб.: Живая вакцина против полиомиелита / Ред.: А.А. Смородинцев. – Л., 1960. – С. 163–186.
3. Резолюция Всемирной Ассамблеи Здравоохранения ВНА 41.28, 13 мая 1988 г. Ликвидация полиомиелита во всём мире к 2000 г..
4. *Смородинцев А.А.* Итоги изучения живой вакцины против полиомиелита // В сб.: Живая вакцина против полиомиелита / Ред.: А.А. Смородинцев. – Л., 1960. – С. 42–60.
5. *Чумаков М.П., Ворошилова М.К., Дроздов С.Г.* и др. О массовой пероральной иммунизации населения в Советском Союзе против полиомиелита живой вакциной из аттенуированных штаммов А.Б. Сэбина. – М., 1960.
6. *Alexander L.N., Seward J.F., Santibanzes T.A., et al.* Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States // J. Am. Med. Ass. – 2004. – V. 292. – N 14. – P. 696–1701.
7. *Bodian D., Morgan J., Howe H.* Differentiation of types of poliomyelitis viruses: the grouping of fourteen strains into three basic immunological types // Am. J. Hyg. – 1949. – V. 49. – P. 234–245.
8. *CDC.* Poliomyelitis in Tajikistan: first importation since Europe certified polio-free // Wkly Epidemiol. Rec. – 2010. – V. 85. – N 18. – P. 157–164.
9. *CDC.* Update on Vaccine-Derived Polioviruses – Worldwide, July 2009 – March 2011 // Morb. Mort. Wkly Rep. – 2011. – V. 60. – N 25. – P. 846–850.
10. *CDC.* Progress toward interruption of wild poliovirus transmission – worldwide, January 2011 – March 2012 // Morb. Mort. Wkly Rep. – 2012. – V. 61. – N 19. – P. 353–357.
11. *Combela N., Holmblat B., Joffret M.-L., et al.* Recombination between poliovirus and Coxsackie A viruses of Species C: A model of viral genetic plasticity and emergence // Viruses. – 2011. – V. 3. – N 8. – P. 1460–1484.

12. *Estevés K.* Safety of oral poliomyelitis vaccine: results of WHO enquiry // *Bull. WHO.* – 1988. – V. 66. – N 6. – P. 739–746.
13. *Francis T., Korns R., Voight R., et al.* An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. – Michigan University Press, 1955.
14. *Koprowski H., Jervis J.A., Norton T.W.* Immune responses in human volunteers upon oral administration of a rodent-adapted strain of poliomyelitis virus // *Am. J. Hyg.* – 1952. – V. 55. – P. 108–126.
15. *Koprowski H., Jervis G.A., Norton T.W.* Administration of an attenuated type I poliomyelitis virus to human subjects // *Proc. Soc. Exp. Biol.* – 1954. – V. 86. – P. 244–247.
16. *Koprowski H., Norton T.W., Jervis G.A., et al.* Immunization of children by feeding of living attenuated type I and type II poliomyelitis virus and the intramuscular injection of immune serum globulin // *Am. J. Med. Sci.* – 1956. – V. 232. – P. 378–388.
17. *Minor P.D.* The polio-eradication programme and issues of the end game // *J. Gen. Virol.* – 2012. – V. 93. – P. 457–474.
18. *Montagnon B.* Polio and rabies vaccines produced in continuous cell lines: a reality for Vero cell line // *Dev. Biol. Stand.* – 1988. – V. 70. – P. 27–47.
19. *Nathanson N., Kew O.M.* From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – V. 172. – N 11. – P. 1213–1229.
20. *PGEI.* Poliomyelitis: intensification of the global eradication initiative WHA 65.5 (May, 26, 2012) // PGEI web-site. – www.polioeradication.org. – 2012.
21. *Plotkin S.A., Vidor E.* Poliovirus vaccine – inactivated // In: *Vaccines / Eds.: S.A. Plotkin, W. Orenstein, P. Offit.* – Saunders: Elsevier, 2008. – P. 605–629.
22. *Sabin A.* Characteristics and genetic potentialities of experimentally produced and naturally occurring variants of poliomyelitis virus // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1955. – V. 61. – N 4. – P. 924–929.
23. *Sabin A.B.* Present status of attenuated live virus poliomyelitis vaccine // *J. Am. Med. Assoc.* – 1956. – V. 162. – P. 1589–1596.
24. *Sabin A.B.* Properties and behavior of orally administered attenuated poliovirus vaccine // *J. Am. Med. Assoc.* – 1957. – V. 164. – P. 1216–1223.
25. *Sabin A.B., Hennessen W.A., Winsser J.* Studies on variants of poliomyelitis virus. I. Experimental segregation and properties of avirulent variants of three immunologic types // *J. Exp. Med.* – 1954. – V. 99. – P. 551–576.
26. *Salk J.E.* Recent studies on immunization against poliomyelitis // *Pediatrics.* – 1953. – V. 12. – P. 471–482.
27. *Sutter R.W., Prevots D.R.* Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons // *Infect. Med.* – 1994. – V. 11. – P. 429–438.
28. Transmission of wild poliovirus type 2 – apparent global interruption // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2001. – V. 76. – N 13. – P. 95–97.
29. *Wallis C., Melnick J.L.* Stabilization of poliovirus by cations // *Tex. Rep. Biol. Med.* – 1961. – V. 19. – P. 683–700.
30. *Wassilak S., Ali Pate M., Wannemuehler K., et al.* Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population // *J. Infect. Dis.* – 2011. – V. 203. – P. 808–909.
31. *WHO.* Vaccine-derived polioviruses detected worldwide, July 2009-March 2011 // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 2011. – V. 27. – N 86. – P. 277–288.