

*Иванова О. Е.^{1,2}, Еремеева Т. П.¹, Морозова Н. С.³, Шакарян А. К.¹, Гмыль А. П.¹, Яковенко М. Л.^{1,4},
Короткова Е. А.^{1,4}, Чернявская О. П.⁵, Байкова О. Ю.¹, Силенова О. В.¹, Красота А. Ю.^{1,4},
Краснопрошина Л. И.⁶, Мустафина А. Н.¹, Козловская Л. И.¹*

ВАКЦИНОАССОЦИИРОВАННЫЙ ПАРАЛИТИЧЕСКИЙ ПОЛИОМИЕЛИТ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ПЕРИОД ИЗМЕНЕНИЯ СХЕМЫ ВАКЦИНАЦИИ (2006–2013 гг.)

¹ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова», 142782, г. Москва; ²ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова», 142782, г. Москва; ³ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора, 117105, г. Москва; ⁴Институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского МГУ им. М. В. Ломоносова, 119991, г. Москва; ⁵ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова», 119991, г. Москва; ⁶ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», 105064, г. Москва

Представлены результаты вирусологического исследования клинических материалов и эпидемиологический анализ случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП), выявленных в рамках надзора за острым вялым параличом (ОВП) в 2006–2013 гг. Из 2976 зарегистрированных случаев ОВП у 30 больных выявлен ВАПП: 15 случаев у реципиентов оральной полиовирусной вакцины (ОПВ), 15 у непривитых контактных лиц. Возраст больных – от 4 мес до 5,5 года ($13,6 \pm 12,4$ мес), дети до 1 года составили 63,3%; преобладали мальчики (73,3%); 53,3% детей были вакцинированы ОПВ; период между получением ОПВ и началом паралича – от 2 до 32 дней ($18,7 \pm 8,2$). Нижний парапарез зафиксировали у 48,3% больных, нижний монопарез – у 37,9%, верхний монопарез – у 6,9%, тетрапарез с бульбарным синдромом – у 6,9%. Большинство заболевших (85,7%) имели неблагоприятный преморбидный статус. У 73,9% заболевших выявлены нарушения гуморального звена иммунитета: общая переменная иммунная недостаточность (52,9%), гипогаммаглобулинемия (41,2%), селективный дефицит IgA (5,9%). У 70,6% больных нарушения гуморального иммунитета сочетались с неблагоприятным преморбидным статусом. Наиболее часто (76%; $p < 0,05$) выделяли полиовирус одного типа – типа 2 (44%) или 3 (32%). Все штаммы имели вакцинное происхождение, дивергенция от гомотипичных штаммов Сзбина на участке генома, кодирующего белок VP1, не превышала 0,5% нуклеотидных замен за исключением вакцинородственного полиовируса типа 2 – множественного рекомбинанта (тип 2/тип 3/тип 2/тип 1) со степенью дивергенции 1,44 %, выделенного от 6-месячного невакцинированного ребенка (RUS-08063034001). Частота случаев ВАПП в целом в 2006–2013 гг. составила 1 на 3,4 млн распределенных доз ОПВ, 2,2 случая на 1 млн новорожденных; после внедрения последовательной схемы вакцинации (инактивированная полиовирусная вакцина затем ОПВ) в 2008–2013 гг. частота снизилась по сравнению с периодом исключительного применения ОПВ в 2006–2007 гг. – 1 случай на 4,9 млн доз, 1,4 случая на 1 млн новорожденных и 1 случай на 1,9 млн доз, 4,9 случая на 1 млн новорожденных соответственно.

Ключевые слова: полиомиелит; вакциноассоциированный паралитический полиомиелит; оральная полиовирусная вакцина; инактивированная полиовирусная вакцина.

Для цитирования: Вопросы вирусологии. 2016; 61(1): 9–15. DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-1-9-15

*Ivanova O.E.^{1,2}, Eremeeva T.P.¹, Morozova N.S.³, Shakaryan A.K.¹, Gmyl A.P.¹, Yakovenko M.L.^{1,4},
Korotkova E.A.^{1,4}, Chernjavskaia O.P.⁵, Baykova O.Yu.¹, Silenova O.V.¹, Krasota A.Yu.^{1,4},
Krasnoproshina L.I.⁶, Mustafina A.N.¹, Kozlovskaja L.I.¹*

VACCINE-ASSOCIATED PARALYTIC POLIOMYELITIS IN RUSSIAN FEDERATION DURING THE PERIOD OF CHANGES IN VACCINATION SCHEDULE (2006-2013 yy.)

¹M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalites, 142782, Moscow, Russia; ²Federal State Unitary Enterprise for Manufacture of Bacterial and Viral Preparations, M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalites, 142782, Moscow, Russia; ³Federal Center of Hygiene and Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 117105, Moscow, Russia; ⁴A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia; ⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia; ⁶I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 105064, Moscow, Russia

The results of virologic testing of clinical materials and epidemiological analysis of vaccine-associated paralytic poliomyelitis (VAPP) cases obtained in 2006-2013 during AFP surveillance are presented. Among the 2976 cases of AFP 30 cases were VAPP. 15 cases were observed in OPV recipients, whereas 15 cases were observed in non-vaccinated contacts. The age of the patients varied from 4 months to 5.5 years (13.6 ± 12.4 months old). Children younger than 1 year constituted 63.3% of the group; boys were dominant (73.3%); 53.3% of children were vaccinated with OPV; the time period between receipt of OPV and onset of palsy was from 2 to 32 days (18.7 ± 8.2). Lower paraparesis was documented in 48.3% of patients; lower monoparesis, in 37.9%; upper

monoparesis, in 6.9%; tetraparesis with bulbar syndrome, in 6%. The majority of the patients (85.7%) had an unfavorable premorbid status. The violations of the humoral immunity were found in 73.9% cases: CVID (52.9%), hypogammaglobulinemia (41.2%), selective IgA deficiency (5.9%). In 70.6% cases damage to humoral immunity was combined with poor premorbid status. The most frequently observed (76%, $p < 0.05$) represented the single type of poliovirus – type 2 (44%) and type 3 (32%). All strains were of the vaccine origin, the divergence from the homotypic Sabin strains fell within the region of the gene encoding VP1 protein, which did not exceed 0.5% of nucleotide substitutions except vaccine derived poliovirus type 2 – multiple recombinant (type 2 / type 3 / type 2 / type 1) with the degree of the divergence of 1.44% isolated from 6-month old unvaccinated child (RUS-08063034001). The frequency of the VAPP cases was a total of 1 case per 3.4 million doses of distributed OPV in 2006-2013; 2.2 cases per 1 million of newborns were observed. This frequency decreased after the introduction of the sequential scheme of vaccination (IPV, OPV) in 2008-2013 as compared with the period of exclusive use of OPV in 2006-2007: 1 case per 4.9 million doses, 1.4 cases per 1 million newborns and 1 case per 1.9 million doses, 4.9 cases per 1 million newborns, respectively.

The study has been financed from Russian Federation budget within the framework of the Program for eradication of poliomyelitis in the Russian Federation, WHO Polio eradication initiative, WHO's European Regional Bureau, Russian Foundation for Basic Research (project No. 15-15-00147).

Key words: *poliomyelitis; vaccine-associated paralytic poliomyelitis; oral poliovirus vaccine; inactivated poliovirus vaccine.*

Citation: Voprosy virusologii. 2016; 61(1): 9–15. (in Russian). DOI 10.18821/0507-4088-2016-61-1-9-15

For correspondence: Olga Ivanova, MD, PhD, DSc; e-mail: poliom@aha.ru

Received 20.05.15

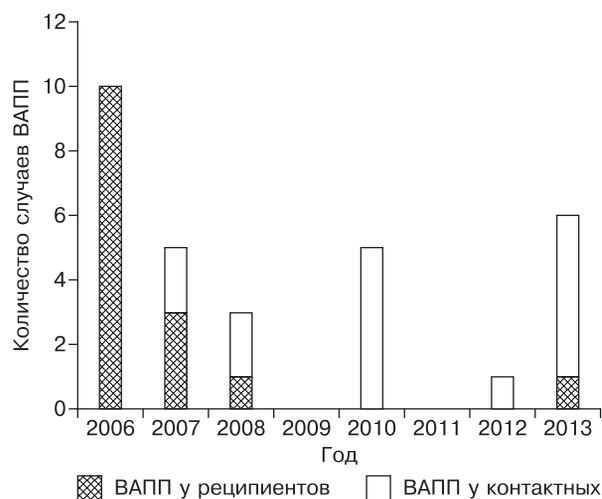
В 1996 г. началась реализация Национальной программы ликвидации полиомиелита в Российской Федерации [1]. В 2002 г. ВОЗ присвоила РФ, входящей в состав Европейского региона, статус страны, «свободной от полиомиелита» [2]. Этот успех был достигнут прежде всего в результате высокого (более 99%) охвата детского населения вакцинацией против полиомиелита в ходе рутинной иммунизации и дополнительных мероприятий. Однако в течение всего периода выполнения Программы в РФ регистрировали случаи полиомиелита. В 2010 г. были выявлены случаи заболевания, связанные с диким полиовирусом типа 1, занесенным на территорию России из Таджикистана и Узбекистана [3]. Остальные случаи были классифицированы как вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП). До 2008 г. Национальный календарь профилактических прививок РФ предусматривал вакцинацию только оральной полиовирусной вакциной (ОПВ) [4]. В 2006–2007 гг. в рамках реализации приоритетного Национального проекта в сфере здравоохранения [5] была предусмотрена иммунизация против полиомиелита детей определенных контингентов инактивированной полиовирусной вакциной (ИПВ), поэтому этот период можно рассматривать как переходный. С 2008 г. в РФ принята последовательная схема иммунизации против полиомиелита: первичный вакцинальный комплекс включает 2 дозы ИПВ и 1 дозу ОПВ ((в 2008–2011 гг. – 3 дозы ИПВ [6]), последующие 3 ревакцинации проводят ОПВ [7]. В предыдущем сообщении [8] нами дана характеристика случаев ВАПП в период исключительного применения ОПВ (1998 – 2005 гг.), в настоящей работе мы представляем результаты вирусологического исследования клинических материалов и эпидемиологический анализ случаев ВАПП в РФ в период изменения схемы вакцинации против полиомиелита.

Материал и методы

Выявление и классификация случаев ВАПП. Случаи ВАПП были выявлены и лабораторно исследованы в соответствии с алгоритмом обследования случая острого вялого паралича (ОВП), принятым в РФ [9], и рекомендациями ВОЗ [10]. У пациентов с ОВП брали 2 образца фекалий, образцы парных сывороток крови и в случае выделения вируса образцы фекалий на 60-й и 90-й дни от начала паралича и далее с интервалом 1 мес до получения отрицательного результата. Окончательную классификацию случая ОВП как «ВАПП» проводила Национальная комиссия экспертов по диагностике по-

лиомиелита, учитывая клиническую картину, результаты вирусологического исследования, наличие остаточных явлений в виде парезов и параличей через 60 дней после начала заболевания, вакцинальный статус заболевшего и эпидемиологические сведения [10, 11]. При возникновении у пациента типичной клинической картины в виде острого инфекционного начала с развитием вялых параличей без признаков спастичности в период от 6 до 30 дней после вакцинации ОПВ, выделения вируса вакцинного происхождения, сохранения остаточных параличей через 60 дней после заболевания случай ОВП классифицировали как «ВАПП у реципиента». При наличии тех же критериев у пациента, не получавшего ОПВ, случай классифицировали как «ВАПП у контактного», даже если прямой контакт с реципиентом вакцины не установлен. Если заболевание с типичной клинической картиной паралитического полиомиелита возникало в период от 6 до 30 дней после получения ОПВ, но полиовирусы не были выделены, несмотря на адекватные сроки отбора материалов (в течение 14 дней от начала заболевания), случай классифицировали как «полиомиелит неясной этиологии, возможно, ВАПП у реципиента ОПВ». Если же полиовирус (как у реципиента ОПВ, так и у не реципиента) не был выделен вследствие позднего (после 14-го дня от начала заболевания) забора образцов стула для исследования, случай классифицировали как «случай, совместимый с полиомиелитом». Если из истории больного было достоверно известно, что паралич развился в период от 6 до 30 дней после получения ОПВ, его считали случаем ВАПП у реципиента.

Вирусологические исследования проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ [12]. Для выделения вирусов из проб фекалий использовали культуры клеток RD, L20B, Herp-2, предоставленные ВОЗ. Идентификацию вирусов выполняли в реакции микронейтрализации с помощью одобренных ВОЗ типоспецифических анти-полиосывороток кролика, любезно предоставленных д-ром Н. G. A. M. van der Avoort (RIVM, Билтховен, Нидерланды). Внутритиповую дифференциацию проводили с помощью прямого варианта иммуноферментного анализа с перекрестно-адсорбированными поликлональными антисыворотками, предоставленными ВОЗ [12, 13], обратнотранскриптной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) [14] и ОТ-ПЦР с детекцией в режиме реального времени [14]. Выделение тотальной РНК из культуральной жидкости зараженных клеток, обратную транскрипцию, амплификацию с помощью ПЦР фрагментов полиовирусного генома, кодирующего белок



Случаи ВАПП в РФ в 2006–2013 гг.

VP1, их очистку и секвенирование проводили, как описано в работе [3].

Серологические исследования. Уровень нейтрализующих антител в сыворотках крови определяли в реакции микронейтрализации с вакцинными штаммами вируса полиомиелита (штаммы Сэбина) 3 типов на культуре клеток НЕР-2 [15].

Частоту возникновения случаев ВАПП в РФ выражали как количество доз ОПВ, распределенных за определенный период времени, на 1 случай ВАПП; количество случаев ВАПП, возникших за определенный период времени, на 1 млн новорожденных детей. Оценивали частоту возникновения случаев ВАПП в целом, для реципиентов ОПВ, реципиентов первой дозы ОПВ, контактных. Данные о количестве новорожденных детей были получены на сайте Федеральной службы государственной статистики (www.gsk.ru). Сведения о количестве распределенных доз ОПВ были предоставлены ФГУП «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова». Учитывали количество доз ОПВ, использованных как для плановой иммунизации, так и в ходе дополнительных мероприятий по иммунизации (субнациональные дни иммунизации).

Статистическую обработку данных проводили с использованием критериев, описанных в работе [16], и программы Microcal Origin 8.0.

Результаты и обсуждение

В течение 2006–2013 гг. в России было зарегистрировано 2976 случаев ОПВ (<https://extranet.who.int/polis/public/CaseCount.aspx>), из которых 30 определены как ВАПП (см. рисунок). В 15 случаях ВАПП у реципиентов Национальная комиссия экспертов включила 12 случаев ВАПП, полностью отвечающих этому определению, 1 случай, «совместимый с полиомиелитом», и 2 случая полиомиелита неясной этиологии. К 15 случаям ВАПП у контактных были отнесены 14 случаев ВАПП, соответствующих этому критерию, и 1 случай, «совместимый с полиомиелитом».

Возраст больных (табл. 1) колебался от 4 мес до 5 лет 6 мес, дети в возрасте до 1 года составили 63,3% (19 из 30). Среди больных ВАПП-реципиентов дети до 1 года составили 80% (12 из 15), среди контактных случаев ВАПП – 46,7% (7 из 15). Средний возраст всех больных составил $13,6 \pm 12,4$ мес, больных ВАПП-реципиентов – $10,3 \pm 9,3$ мес, для случаев ВАПП у контактных – $17,1 \pm 14,4$ мес.

Среди пациентов с диагнозом ВАПП преобладали мальчики (см. табл. 1) – 73,3% (22 из 30), как для случаев

ВАПП у реципиентов вакцины (80%, 12 из 15), так и для случаев ВАПП у контактных (66,7%, 10 из 15).

Из 30 заболевших ВАПП 16 (53,3%) были вакцинированы против полиомиелита. Одну дозу ОПВ получили 14 (46,7%) детей, по одному ребенку (3,3%) – 2 и 3 дозы. Не были вакцинированы против полиомиелита 14 (46,7%) детей. Большая часть заболеваний ВАПП у реципиентов (86,7%, 13 из 15) зарегистрирована у детей, получивших первую дозу ОПВ, по одному ребенку (6,7%) заболели после получения 2-й и 3-й дозы ОПВ. Подавляющее большинство пациентов с диагнозом «ВАПП у контактного» не были вакцинированы – 14 из 15 (93,3%). У 1 (6,7%) ребенка в истории болезни зафиксирована однократная вакцинация ОПВ. Вирус полиомиелита у этого ребенка не был выделен. С учетом длительного срока от получения ОПВ до возникновения паралича (52 дня), установленных контактов с недавно привитым ребенком, результата исследования сыворотки (отсутствие нейтрализующих антител к полиовирусу типов 1 и 3 и наличие антител в титре 1:256 к полиовирусу типа 2) этот случай был классифицирован как «ВАПП у контактного».

Среди реципиентных случаев ВАПП период между получением ОПВ и началом паралича колебался от 2 до 32 и составил в среднем 19 дней ($18,7 \pm 8,2$ дня).

Случаи полиомиелита были зарегистрированы в 20 различных регионах РФ. Географических и сезонных закономерностей распределения случаев заболевания не наблюдали. Большинство детей (23) проживали в семьях, среди детей с диагнозом «ВАПП у контактного» 5 были воспитанниками домов ребенка, 2 принадлежали к мигрирующим группам населения (цыгане).

Подробное клиническое описание было доступно у 29 пациентов. Во всех случаях наблюдали низкий тонус и отсутствие сухожильных рефлексов в вовлеченных конечностях. Локализация поражений распределилась следующим образом: у 11 (37,9%) человек – нижний монопарез, у 14 (48,3%) – нижний парапарез, у 2 (6,9%) – верхний монопарез, у 2 (6,9%) – тетрапарез с бульбарным синдромом. Все парапарезы были асимметричны. Летальные исходы среди всех 30 больных ВАПП отсутствовали.

Таблица 1

Характеристика случаев ВАПП в России в период 2006–2013 гг.

Характеристика	ВАПП у реципиентов	ВАПП у контактных	Всего ВАПП
Количество случаев	15	15	30
Пол:			
мужской	12	10	22
женский	3	5	8
Возраст, годы			
≤ 1	12	7	19
> 1	3	8	11
Количество полученных доз ОПВ			
1	13	1	14
2	1	–	1
3	1	–	1
Не вакцинирован	–	14	14
Тип полиовируса			
1	–	–	–
2	3	8	11
3	3	5	8
1+3	1	–	1
2+3	3	–	3
1+2+3	2	–	2

Результаты наблюдения за длительностью выделения вирусов больными ВАПП

№ больного	Диагноз	Иммунологический статус	Выделенный вирус			
			первичный отбор	60-й день	90-й день	120-й день
1	М., рВАПП	Гипогамаглобулинемия	ПВ 3 (0,48%)*	0	ПВ 1 (0%)	0
2	Р., рВАПП	То же	ПВ 3 (0,21%)	ПВ 2 (0%)	0	0
3	Ш., кВАПП, «совместимый»	"	0	Аденовирус	–	–
4	П., кВАПП	ОВИН	ПВ 2 (0,33%)	ПВ 2 (0,44%)	CVB-5	0
5	А., кВАПП	ОВИН	ПВ 2 (0,33%)	CVB-3	–	0
6	Ко.,кВАПП	ОВИН	ПВ 2 (0,33%)	CVB-3	CVB-3	0
7	Ки., кВАПП	ОВИН	ПВ 2 (0,33%)	CVB-3	CVB-3	0

Примечание. * – % дивергенции от гомотипичного штамма Сэбина на участке генома, кодирующего белок VP1; ПВ – полиовирус; кВАПП – ВАПП у контактного; рВАПП – ВАПП у реципиента; CVB-3, CVB-5 – вирус Коксаки В3, Коксаки В5.

Состояние здоровья, на фоне которого возник полиомиелит, было известно для 21 больного ВАПП, 18 (85,7%) имели отягощенный преморбидный фон. Наиболее частыми диагнозами были перинатальное поражение ЦНС (8), частые респираторные заболевания, болезни органов дыхания (7), врожденные патологии развития органов (5), кандидоз полости рта (3), по 1 ребенку имели диагнозы «болезнь Дауна», «атопический дерматит», «аллергия на пищевые продукты». У 14 детей зафиксировано сочетание различных диагнозов.

Сведения об иммунологическом статусе пациентов были известны для 23 больных. У 17 (73,9%) из них выявлены нарушения гуморального звена иммунитета: у 9 (52,9%) общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), у 7 (41,2%) – гипогамаглобулинемия, у 1 (5,9%) – селективный дефицит IgA. У 12 (70,6%) больных нарушения гуморального иммунитета сочетались с неблагоприятным преморбидным статусом.

Вирусы полиомиелита были выделены у 25 (12 реципиентов и 13 контактных) заболевших ВАПП (см. табл. 1). В целом у пациентов с диагнозом ВАПП чаще ($p < 0,05$) выделяли вирус одного типа (76%, 19 из 25), реже – смесь полиовирусов (24%, 6 из 25). Среди больных ВАПП реципиентов количество случаев, в которых выделяли 1 тип или смесь вирусов, распределялось одинаково – по 6 случаев. У больных ВАПП-контактных лиц смеси полиовирусов не выделяли.

В целом от заболевших наиболее часто выделяли полиовирусы типов 2 (44%) и 3 (32%). Среди детей с диагнозом «ВАПП у реципиента» вирусы типов 2, 3, а также смесь вирусов типов 2 и 3 выделяли в равном количестве (по 3). Полиовирус типа 1 выделяли только в составе смесей. От детей с диагнозом «ВАПП у контактного» в основном выделяли полиовирус типа 2 (61,5%).

Все выделенные штаммы полиовирусов имели вакцинное происхождение, а степень дивергенции от соответствующих по типу штаммов Сэбина на участке генома, кодирующего белок VP1, не превышала 0,5% нуклеотидных замен. Исключение составил полиовирус типа 2, выделенный от контактного случая ВАПП (RUS 08063034001) у 6-месячного невакцинированного ребенка, который находился в детском дошкольном учреждении закрытого типа – дом ребенка [17]. Этот штамм оказался множественным (тип 2/тип 3/тип 2/тип 1) рекомбинантом. Степень дивергенции вируса от вакцинного штамма Сэбина типа 2 на участке генома, кодирующего белок VP1, составила 1,44% (13 мутаций), что соответствует времени его циркуляции в популяции больше 1 года. Таким образом, заболевший ребенок получил уже измененный полиовирус, дивергировавший от вакцинного предка в организме предыдущего «хозя-

ина» или «хозяев», – вакцинородственный полиовирус, происхождение которого не определено (aVDPV).

Чтобы выявить возможное продолжительное выделение полиовируса больными ВАПП, повторно были обследованы 27 детей. Семь детей выделяли различные вирусы на 60-й и 90-й дни (табл. 2), все они имели нарушения гуморального иммунитета. Вирусы полиомиелита, выделенные у 2 детей на 60-й день и у 1 ребенка на 90-й день, имели вакцинное происхождение, нуклеотидных отличий в районе генома, кодирующего белок VP1, от соответствующих вакцинных штаммов Сэбина не выявили, или они были незначительными. Ни один ребенок не выделял вирусы более 3 мес от начала заболевания.

Для серологического исследования были получены сыворотки крови 20 заболевших; парные сыворотки получены от 10 пациентов с диагнозом «ВАПП у реципиента» и от 7 из 10 детей, имеющих диагноз «ВАПП у контактного».

Подавляющее большинство (8 из 10) реципиентов ОПВ имели нейтрализующие антитела к 3 типам полиовируса. Один реципиент с диагнозом «гипогамаглобулинемия», получивший 3 дозы ОПВ, не имел антител к полиовирусу типа 3. Один пациент с таким же диагнозом, получивший 1 дозу ОПВ, не имел антител к полиовирусу типов 1 и 2. У 3 из 4 пациентов, от которых был выделен полиовирус одного типа, наблюдали 4-кратное и большее нарастание титра антител к выделенному типу полиовируса. В сыворотках крови 3 пациентов (от одного выделена смесь полиовирусов типов 2 и 3, от двух – типов 1, 2 и 3) выявлено 4-кратное и большее нарастание титра антител к полиовирусу типов 2 и 3.

Два ребенка с диагнозом «ВАПП у контактного», от которых не был выделен вирус, имели антитела в высоком титре только к полиовирусу типа 2, что послужило дополнительным подтверждением диагноза «ВАПП». Два ребенка имели антитела в высоком титре к типу выделенного полиовируса и в низком титре – еще к одному или двум типам, что может указывать на недавний контакт с реципиентом трехвалентной вакцины. У 6 детей выявлен высокий уровень антител только к полиовирусу того типа, который был от них выделен.

Частота случаев ВАПП в РФ приведена в табл. 3. В течение 2006–2013 гг. в РФ было распределено 100,8 млн доз ОПВ, зарегистрировано 30 случаев ВАПП. Частота возникновения ВАПП в РФ в целом составила 1 случай на 3,4 млн распределенных доз ОПВ. В период исключительного применения ОПВ (2006–2007) было распределено 28 млн доз ОПВ, зарегистрировано 15 случаев ВАПП. Частота возникновения ВАПП составила 1 случай на 1,9 млн доз. В период после внедрения в схему иммунизации ИПВ (2008–2013) было распределено 72,8

Таблица 3

Частота возникновения случаев ВАПП в РФ

Период наблюдения, годы	Количество доз ОПВ на 1 случай ВАПП, млн	Количество случаев ВАПП на 1 млн новорожденных			
		всего	реципиенты ОПВ	реципиенты первой дозы ОПВ	контактные
2006–2013	3,4	2,2	1,1	0,8	1,1
2006–2007	1,9	4,9	4,2	0,7	0,7
2008–2013	4,9	1,4	0,2	0,2	1,2

млн доз ОПВ, зарегистрировано 15 случаев ВАПП. Частота составила 1 случай на 4,9 млн доз.

В период 2006–2013 гг. в РФ родились 13 948 876 детей. В это время было зарегистрировано 30 случаев ВАПП: 15 случаев у реципиентов ОПВ (в том числе 11 случаев у реципиентов первой дозы ОПВ), 15 случаев у контактных лиц. Частота возникновения ВАПП на 1 млн новорожденных составила в целом 2,2 случая, среди реципиентов ОПВ – 1,1 случая, реципиентов первой дозы ОПВ – 0,8 случая, контактных – 2,2 случая.

В 2006–2007 гг. в РФ родились 3 089 759 детей, зарегистрировано 15 случаев ВАПП: 13 случаев у реципиентов ОПВ (в том числе 2 случая у реципиентов первой дозы ОПВ), 2 случая у контактных лиц. Частота возникновения ВАПП на 1 млн новорожденных составила в целом 4,9 случая, реципиентов ОПВ – 4,2 случая, реципиентов первой дозы ОПВ – 0,7 случая, контактных – 0,7 случая.

В 2008–2013 гг. в РФ родились 10 859 117 детей, зарегистрировано 15 случаев ВАПП: 2 случая у реципиентов ОПВ (у реципиентов первой дозы ОПВ), 13 случаев у контактных лиц. Частота возникновения ВАПП на 1 млн новорожденных составила в целом 1,4 случая, среди реципиентов ОПВ – 0,2 случая, реципиентов первой дозы ОПВ – 0,2 случая, контактных – 1,2 случая.

Настоящее исследование охватывает период перехода (2006–2007) РФ на последовательную схему вакцинации против полиомиелита с использованием 2 вакцин (ИПВ и ОПВ) и период использования этой схемы в Календаре прививок (2008–2013). Частота возникновения ВАПП при последовательной схеме снизилась по сравнению с периодом применения только ОПВ (1998–2005) [8].

В 1998–2005 гг. 1 случай ВАПП приходился на 1,6 млн распределенных доз ОПВ, в 2006–2013 гг. – на 3,4 млн доз. При этом в период применения последовательной схемы, когда ИПВ была внедрена в Национальный календарь прививок, частота возникновения ВАПП снизилась в 3 раза. В переходный период, когда ИПВ использовали для вакцинации отдельных контингентов детей или в отдельных регионах (см. табл. 3), частота практически не изменилась.

В 2006–2013 гг. количество случаев ВАПП на 1 млн новорожденных достоверно снизилось ($p < 0,05$) по сравнению с периодом 1998–2005 гг. и составило в целом 2,2 случая (9,3 случая в 1998–2005 гг.), среди реципиентов ОПВ – 1,1 случая (6,7 в 1998–2005 гг.), реципиентов первой дозы – 0,8 случая (5,4 в 1998–2005 гг.), контактных – 1,1 случая (2,6 в 1998–2005 гг.). Сравнение периода использования ИПВ в Национальном календаре и переходного периода показало тенденцию к снижению частоты возникновения заболевания ($p < 0,05$): в 2008–2013 гг. количество случаев ВАПП на 1 млн новорожденных составляло в целом 1,4 случая (4,9 случая в 2006–2007 гг.), среди реципиентов ОПВ – 0,2 случая (4,2 в 2006–2007 гг.), реципиентов первой дозы – 0,2

случая (0,7 в 2006–2007 гг.). Частота случаев ВАПП среди контактных несколько увеличилась в 2008–2013 гг. по сравнению с переходным периодом (1,2 и 0,7 случая соответственно).

Таким образом, оба подхода, использованные в нашем исследовании для расчета частоты возникновения ВАПП, показывают, что применение последовательной схемы вакцинации против полиомиелита позволило снизить частоту ВАПП в РФ в целом не менее чем в 2 раза (количество доз на 1 случай ВАПП), среди реципиентов ОПВ и контактных – в 6 и 2 раза соответственно (количество случаев ВАПП на 1 млн новорожденных). С момента внедрения ИПВ в Национальный календарь (2008) было зарегистрировано только 2 случая ВАПП у реципиентов, при этом они возникали у детей, вакцинация которых была проведена с нарушениями действующей схемы (первая доза полиовирусной вакцины в виде ОПВ). Следовательно, соблюдение Национального календаря сводит риск ВАПП для реципиентов к нулю. Однако непривитые дети остаются в зоне риска по этому заболеванию. Полный охват вакцинацией и соблюдение Национального календаря исключают риски ВАПП и для реципиентов, и для контактных. Одним из препятствий к снижению рисков ВАПП являются отказы родителей и необоснованные отводы от вакцинации медицинскими работниками. В нашем исследовании ни один ребенок не имел оправданного по медицинским показаниям отвода от вакцинации. Исследование показало, что значительное количество (33%) случаев ВАПП у контактных возникло в детских дошкольных учреждениях закрытого типа. Несоблюдение в ряде из них порядка вакцинации и мер разобщения вакцинированных и невакцинированных детей позволяет продолжать рассматривать их как учреждения риска [18, 19].

Изменение схемы вакцинации определило отличие некоторых эпидемиологических характеристик случаев ВАПП от установленных в период преимущественного применения ОПВ в 1998–2005 гг. [8]. В 1998–2005 гг. количество случаев среди реципиентов ОПВ превышало количество случаев среди контактных лиц, в период настоящего наблюдения оно было одинаковым. Как и в предыдущий период, в 2006–2013 гг. случаи ВАПП в целом и у реципиентов ОПВ возникали преимущественно в возрасте до 1 года, однако среди контактных случаев возрастное соотношение изменилось – 53,3% случаев приходилось на детей старше 1 года по сравнению с 20% в период 1998–2005 гг. В период 2006–2013 гг. больные ВАПП «повзрослели»: возраст больных колебался от 4 мес до 5,5 года (в 1998–2005 гг. от 1 до 24 мес), средний возраст больных ($13,6 \pm 12,4$ мес) был больше ($p < 0,05$), чем в 1998–2005 гг. ($6,4 \pm 4,4$ мес). В 2006–2013 гг. возраст больных ВАПП-реципиентов ($10,3 \pm 9,3$ мес) был больше ($p > 0,05$), чем в 1998–2005 гг. ($5,7 \pm 3,6$ мес), как и возраст контактных ($17,1 \pm 14,4$ и $7,9 \pm 5,2$ мес соответственно; $p < 0,05$).

Мы установили изменение типового распределения полиовирусов, выделенных от больных ВАПП, по сравнению с исследованием 1998–2005 гг. [8]. Если в этот период случаи ВАПП среди реципиентов и контактных лиц были преимущественно связаны с полиовирусом типа 3 (53, 56 и 43% соответственно, в настоящем наблюдении среди больных ВАПП в целом и среди контактных преобладали случаи, связанные с полиовирусом типа 2 (44 и 62% соответственно; $p < 0,05$), а среди реципиентов в равной степени доминировали случаи, связанные с полиовирусом типа 2 или 3, и случаи, в которых выделяли смесь вирусов типов 2 и 3. В отличие от наблюдения 1998–2005 гг. полиовирус типа 1 выделяли только у реципиентов в составе смесей полиовирусов.

В то же время эпидемиологические характеристики ВАПП, не зависящие от схемы вакцинации, не изменились в период 2006–2013 гг. по сравнению с 1998–2005 гг. и совпадали с результатами исследований в других странах [20]. Наиболее часто случаи ВАПП возникали у мальчиков, среди реципиентов ОПВ – у получивших первую дозу, среди контактных – у невакцинированных лиц. Период времени между получением дозы ОПВ и возникновением паралича практически не изменился – 19 дней в 2006–2013 гг. и 21 день в 1998–2005 гг. Для случаев ВАПП характерно отсутствие географических и сезонных закономерностей. Наше наблюдение подтвердило подверженность детей с дефектами иммунной системы, особенно с патологией В-клеточного звена, риску возникновения ВАПП: 74% детей были иммунологически компрометированы. На недостаточность иммунной системы косвенно указывает и большое количество детей с отягощенным преморбидным статусом (86%). Эти результаты совпадают с наблюдениями состояния иммунитета у детей с ВАПП в РФ, выполненными в 2002–2005 гг. [21]. Аналогичные цифры были получены в Беларуси – 75% [22]. Доля детей с дефектами иммунитета среди больных ВАПП в США была ниже – 22% [23] и 27% [24], что скорее всего связано с неполным выявлением иммунокомпрометированных лиц в период исследования.

Больные ВАПП с дефектами иммунитета могут длительно выделять полиовирус и быть источником значительно дивергировавших вакцинородственных вирусов. В нашем исследовании случаи продолжительной экскреции не выявлены, что совпадает с результатами, полученными при исследовании специальной группы больных с первичными иммунодефицитами в РФ [25, 26]. Очевидно, риск длительного выделения вакцинородственных полиовирусов больными ВАПП в РФ очень низок, однако он существует. Это подтверждается фактами выделения вакцинородственных полиовирусов с неизвестным источником происхождения (aVDPV) [17, 27], которым могли быть больные с первичным иммунодефицитом, в том числе заболевшие ВАПП [28]. В нашем наблюдении заболевание у непривитого ребенка из группы кочующего населения (RUS-13053401008, ВАПП у контактного) было вызвано полиовирусом типа 3 вакцинного происхождения. Экскреция этого вируса прекратилась между 30-м и 60-м днем от начала заболевания. Этот же ребенок в период до 30-го дня был инфицирован полиовирусом типа 1 вакцинного происхождения после вакцинации ОПВ детей и ближайших родственников, находившихся с ним в контакте. Выделение полиовируса типа 1 продолжалось не менее 60 последующих дней. За этот период вирус накопил на участке генома, кодирующего белок VP1, значительное количество мутаций (1,1%), что позволило отнести его к вакцинородственному (VDPV). Созданный благодаря плановым и дополнительным мероприятиям по вакцинации высокий уровень коллективного иммунитета к вирусу полиомиелита сдерживает возможность формирования и активной циркуляции среди населения измененных вакцинородственных вирусов, однако такие вирусы представляют реальную угрозу для непривитых детей, особенно в детских учреждениях закрытого типа и группах риска (мигранты, вынужденные переселенцы, кочующее население).

Одной из задач Программы глобального искоренения полиомиелита является элиминация случаев ВАПП [29]. Последовательная схема вакцинации против полиомиелита с использованием ИПВ для первичной вакцинации позволяет решить эту задачу. Сохранение ОПВ в Национальном календаре прививок РФ в на-

стоящее время эпидемиологически оправдано, так как по-прежнему существует риск импорта дикого полиовируса, способного вызывать как спорадические случаи, так и вспышки заболевания. Вспышка полиомиелита в РФ в 2010 г., связанная с заносом дикого вируса типа 1 из Таджикистана, подтвердила существование реальной опасности такого развития событий [3]. Поэтому в настоящее время последовательная схема вакцинации против полиомиелита является оптимальной для РФ.

Исследования выполнены благодаря средствам Федерального бюджета Российской Федерации, выделяемым на проведение Программы ликвидации полиомиелита в РФ, Программы ликвидации полиомиелита ВОЗ, Европейского регионального бюро ВОЗ, гранту Российского научного фонда (проект №15-15-00147).

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 2, 3, 10, 12–15, 17, 20, 23–25, 27–29 см. REFERENCES)

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №336/142. Об утверждении Программы ликвидации полиомиелита на территории Российской Федерации к 2000 году. М.; 1996.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 229. О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям. М.; 2001.
5. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 25. О дополнительной иммунизации населения Российской Федерации. М.; 2005.
6. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 673. О внесении изменений в приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». М.; 2007.
7. Приказ Минздравсоцразвития России № 51н. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. М.; 2011
8. Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Лещинская Е.В., Короткова Е.А., Яковенко М.Л., Чернявская О.П. и др. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998–2005 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2007; 5: 37–44.
9. Санитарные правила 3.1.2951-11. Профилактика полиомиелита. М.; 2011.
10. Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН. *Клиника, диагностика и лечение острого полиомиелита. Методические рекомендации*. М.; 1998.
11. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов*. Ленинград: Медицина; 1978.
16. Иванова О.Е., Романенкова Н.И., Еремеева Т.П., Розаева Н.Р., Бичурина М.А., Чернявская О.П. и др. Риск развития случаев острого вялого паралича и вакциноассоциированного полиомиелита в закрытых детских коллективах – домах ребенка и детских лечебных стационарах. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005; 1 (20): 14–8.
18. Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И. Риск заноса и распространения полиовирусов в детских учреждениях закрытого типа. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; 6: 90–5.
19. Краснопрошина Л.И., Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Сходова С.А., Чернявская О.П. Дефицит клеточного и гуморального иммунитета у детей с вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2006; 7: 47–54.
21. Самойлович Е.О., Ермолович М.А., Котова И.Ф., Свирчевская Е.Ю., Шиманович В.П., Кожемякин А.К. и др. Опыт надзора за острыми вялыми параличами в Беларуси. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2007; 2: 24–31.
22. Иванова О.Е., Силенова О.В., Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В., Кондратенко И.В., Еремеева Т.П. и др. Поиск лиц, длительно выделяющих вирус полиомиелита, среди больных с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; 6 (79): 16–23.

REFERENCES

1. Order of Ministry of Health of Russian Federation № 336/142. On approval of the polio eradication program in the Russian Federation by 2000. Moscow; 1996. (in Russian)
2. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – European Region, June 2002. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2002; 51(26): 572–4.
3. Yakovenko M.L., Gmyl A.P., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Ivanov A.P., Prostova M.A. et al. The 2010 outbreak of poliomyelitis in Tajikistan: epidemiology and lessons learnt. *Euro Surveill.* 2014; 19(7): 20706. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20706>.
4. Order of Ministry of Health of Russian Federation № 229. On the National schedule of prophylactic vaccinations and schedule of prophylactic vaccinations on epidemic indications. Moscow; 2001. (in Russian)
5. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation № 25. On the supplementary immunization in the Russian Federation. Moscow; 2005. (in Russian)
6. Order of Ministry of Health of Russian Federation № 673. On Amendments to the Order of the Russian Ministry of Health on June 27, 2001 № 229 “On the National schedule of prophylactic vaccinations and schedule of prophylactic vaccinations on epidemic indications”. Moscow; 2007. (in Russian)
7. Order of the Health Ministry of Russian Federation № 51n. On approval of the National Immunization Schedule and Calendar preventive vaccination on epidemic indications. Moscow; 2011. (in Russian)
8. Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Leshchinskaya E.V., Korotkova E.A., Yakovenko M.L., Chernyavskaya O.P. et al. Paralytic poliomyelitis in the Russian Federation in 1998–2005. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2007; 5: 37–44. (in Russian)
9. Sanitary Regulations 3.1.2951-11. Prevention of poliomyelitis. Moscow; 2011. (in Russian)
10. World Health Organization (WHO). *Report of the Second Meeting of the Technical Consultation Group for Global Eradication of Poliomyelitis.* WHO/EPI/GEN/98/04. Geneva: WHO; 1998.
11. Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis them. M.P. Chumakov Russian Academy of Medical Sciences. *The Clinic, Diagnosis and Treatment of Acute Poliomyelitis. Guidelines [Klinika, diagnostika i lechenie ostrogo poliomielitita. Metodicheskie rekomendatsii].* Moscow; 1998. (in Russian)
12. World Health Organization (WHO). *Manual for the virological investigation of polio*, 4th ed. Geneva: WHO; 2004. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_IVB_04.10.pdf.
13. van der Avoort H.G.A.M., Hull B.P., Hovi T., Pallansch M.A., Kew O.M., Crainic R. et al. A comparative study of five methods of intratypic differentiation of polioviruses. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33(10): 2562–6.
14. Kilpatrick D.R., Yang C.F., Ching K., Vincent A., Iber J., Campagnoli R. et al. Rapid group-, serotype-, and vaccine strain-specific identification of poliovirus isolates by real-time reverse transcription-PCR using degenerate primers and probes containing deoxyinosine residues. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47 (6): 1939–41.
15. World Health Organization (WHO). *Manual for virological investigation of poliomyelitis.* WHO/EPI/GEN/97.1. Geneva; 1997.
16. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1997/WHO_EPI_GEN_97.01.pdf.
17. Gubler E.V. *Computational Methods of Analysis and Recognition of Pathological Processes [Vychislitel'nye metody analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov].* Leningrad: Meditsina; 1978. (in Russian)
18. Yakovenko M.L., Korotkova E.A., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Samoilovich E., Uhova I. et al. Evolution of the Sabin vaccine into pathogenic derivatives without appreciable changes in antigenic properties: need for improvement of current poliovirus surveillance. *J. Virol.* 2009; 83 (7): 3402–6.
19. Ivanova O.E., Romanenkova N.I., Ereemeeva T.P., Rozaeva N.R., Bichurina M.A., Chernyavskaya O.P. et al. The risk of acute flaccid paralysis and vaccine-associated poliomyelitis in closed groups of children – orphanage and child hospitals. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2005; 1 (20): 14–8. (in Russian)
20. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I. Risk of introduction and spread of polioviruses in closed-type child-care facilities. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2014; 6: 90–5. (in Russian)
21. Platt L.R., Estivariz C.F., Sutter R.W. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J. Infect. Dis.* 2014; 210 (S1): 380–9.
22. Krasnoproschina L.I., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Skhodova S.A., Chernyavskaya O.P. Cellular and humoral immunodeficiency in children with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2006; 7: 47–54. (in Russian)
23. Samoylovich E.O., Ermolovich M.A., Kotova I.F., Svirchevskaya E.Yu., Shimanovich V.P., Kozhemyakin A.K. et al. The experience of surveillance for acute flaccid paralysis in Belarus. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2007; 2: 24–31. (in Russian)
24. Sutter R.W., Prevots D.R. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis among immunodeficient persons. *Infect. Med.* 1994; 11: 426–37.
25. Alexander L.N., Seward J.F., Santibanzas T.A., Pallansch M.A., Kew O.M., Prevots D.R. et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA.* 2004; 292(14): 1696–701.
26. Li L., Ivanova O., Driss N., Tiongco-Recto M., da Silva R., Shahmahmoodi S. et al. Poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders: summary of a seven-country study series. *J. Infect. Dis.* 2014; 210 (S1): 368–72.
27. Ivanova O.E., Silenova O.V., Setdikova N.Kh., Latysheva T.V., Kondratenko I.V., Ereemeeva T.P. et al. Search for the persons with prolonged excretion of poliovirus among patients with primary immune deficiency disorders in the Russian Federation. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.* 2014; 6 (79): 16–23. (in Russian)
28. Cherkasova E.A., Korotkova E.A., Yakovenko M.L., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Chumakov K.M. et al. Long-term circulation of vaccine-derived poliovirus that causes paralytic disease. *J. Virol.* 2002; 76 (13): 6791–9.
29. Cherkasova E.A., Yakovenko M.L., Rezapkin G.V., Korotkova E.A., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P. et al. Spread of vaccine-derived poliovirus from a paralytic case in an immunodeficient child: an insight into the natural evolution of oral polio vaccine. *J. Virol.* 2005; 79 (2): 1062–70.
30. World Health Organization (WHO). *Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018.* Available at:
31. http://www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_A4.pdf.

Поступила 20.05.15