

## ПОЛИОМИЕЛИТ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

О.Е. Иванова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, Москва, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

### Poliomyelitis in modern conditions: achievements and prospects

О.Е. Ivanova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products named after M.P. Chumakov, Moscow, Russia

<sup>2</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

#### Резюме

Создание в середине XX в. вакцин против полиомиелита (ПМ) — инактивированной (ИПВ) и живой оральной из штаммов Sabin (ОПВ), с различными свойствами, преимуществами и недостатками, но высокоэффективных, сделало возможной реализацию идеи ликвидации ПМ. С 1988 г. Глобальная программа ВОЗ по искоренению ПМ достигла выдающихся успехов: заболеваемость ПМ, вызванным диким полиовирусом (ПВ), снижена в 10 тыс. раз, число эндемичных стран сократилось до 3, циркуляция дикого ПВ прекращена в 4 регионах мира; искоренен дикий ПВ типа 1, почти 5 лет не выявляется дикий ПВ типа 3. В условиях снижения заболеваемости ПМ, вызванным дикими ПВ, известные негативные свойства трехвалентной ОПВ сделали ее дальнейшее применение проблематичным. Этими негативными свойствами являются: 1) способность вызывать поствакцинальные осложнения; 2) генетическая нестабильность штаммов Sabin, особенно ПВ типа 2, и их способность при определенных условиях (в первую очередь, в условиях низкого коллективного иммунитета к ПВ) быстро восстанавливать нейровирулентность, трансформируясь в циркулирующие вакцинородственные ПВ (ВРПВ), способные вызывать случаи и вспышки ПМ. Для снижения риска, связанного прежде всего с ПВ типа 2, ВОЗ предложила глобальный переход к применению бивалентной ОПВ из типов ПВ 1 и 3, заверченный в 2016 г. В 2019 г. ВОЗ планирует завершить искоренение ПВ типа 1 и 3, а в 2022 г. — полностью отказаться от ОПВ. Условием безопасности такой тактики является поддержание высокого уровня коллективного иммунитета к ПМ. Существуют несколько угроз безопасности этой стратегии. ПВ способны «молчаливо» циркулировать в человеческой популяции длительное время без клинических проявлений ПМ, что при неадекватном эпидемиологическом надзоре может привести к возвращению ПМ. Ре-интродукция как диких ПВ, так и штаммов Sabin может произойти из учреждений, сохраняющих/работающих с ПВ. Источником ВРПВ могут быть люди с первичными иммунодефицитами, длительно выделяющие ПВ. Необходимо поддержание над-

#### Abstract

The creation in the middle of the 20th century vaccines against poliomyelitis (PM) — inactivated vaccine (IPV) and live oral vaccine from Sabin strains (OPV) with various properties, advantages and disadvantages, but highly effective, made it possible to implement the idea of elimination of PM. Since 1988, the WHO Global Program of PM eradication has achieved remarkable success: the incidence of PM caused by wild poliovirus (PV) has been reduced by 10 thousand times, the number of endemic countries has been reduced to 3, the circulation of wild PV has been discontinued in 4 regions of the world the wild type 2 of PV has been eradicated, and wild type 3 of PV has not been detected for almost 5 years. Under conditions of a decrease in the incidence of PM caused by wild PV, the known negative properties of trivalent OPV made its further use problematic. These negative properties are: 1) the ability to cause post-vaccination complications and 2) the genetic instability of Sabin strains, especially PV of type 2, and their ability under certain conditions (primarily in conditions of low collective immunity to PV) to quickly restore neurovirulence, transforming into circulating vaccine-derived PV (VDPV), capable of causing incidents and outbreaks of PM. In order to reduce the risk associated primarily with type 2 PV, WHO proposed a global switch to the use of bivalent OPV from types 1 and 3, completed in 2016. In 2019, WHO plans to complete eradication of type 1 and 3 PVs, and in 2022 completely abandon the OPV. The precondition for the safety of such tactics is the maintenance of high collective immunity to PM. There are several threats to the security of this strategy. PVs can "silently" circulate in the human population for a long time without clinical manifestations of PM, which, with inadequate epidemiological surveillance can lead to the return of PM. The reintroduction of both wild PV and Sabin strains can occur from institutions that preserve / work with PV. The source of VDPV can be people with primary immunodeficiencies, which continuously excrete PV. It is necessary to maintain surveillance over the PM, expand additional types of surveillance for the PV, strict containment of all PVs. The only way to maintain collective immunity is immunization with trivalent IPV. The current global shortage of IPV poses a significant threat to the world's epidemiological

зора за ПМ, расширение дополнительных видов надзора за ПВ, строгий контейнмент всех ПВ. Единственным способом поддержания коллективного иммунитета будет иммунизация с помощью трехвалентной ИПВ. Существующий в настоящее время глобальный дефицит ИПВ несет значительную угрозу эпидемиологическому благополучию в мире. Решением проблемы является разработка нового поколения безопасных и эффективных вакцин, совершенствование способов введения ИПВ, разработка противовирусных препаратов.

**Ключевые слова:** полиомиелит, полиовирусы, программа искоренения полиомиелита, полиовирусные вакцины, контейнмент.

## Введение

Идея ликвидации инфекционных болезней реализовалась в XX в., когда теоретические основы ликвидации были усилены созданием высокоэффективных вакцин. Успех программ ликвидации некоторых заболеваний в ряде стран (например, в СССР за короткий срок были реализованы программы ликвидации дракункулеза, натуральной оспы, возвратного тифа, трахомы, малярии) послужили основанием для разработки глобальных программ. Принятие декларации о сертификации ликвидации оспы на Земле в 1980 г. триумфально завершило глобальную программу ликвидации оспы. Эта победа, накопленный научный и практический опыт стали основанием для принятия в 1988 г. Глобальной программы ликвидации (искоренения, эрадикации) полиомиелита [1].

Полиомиелит (ПМ) — убиквитарное, высококонтагиозное, острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом полиомиелита (род *Enterovirus*, семейство *Picornaviridae*). Единственным хозяином и переносчиком вируса является человек. Существуют 3 серотипа полиовируса (ПВ) — типы 1, 2, 3, которые имеют незначительные отличия белков капсида. Иммунитет к ПВ — типоспецифический, поэтому человек, перенесший инфекцию одним из серотипов вируса ПМ, остаётся восприимчивым к инфицированию другими серотипами вируса.

Под искоренением заболевания в настоящее время понимают постоянное снижение до нулевого уровня во всем мире случаев инфекции, вызванной специфическим агентом, которое достигается в результате обдуманных действий. После достижения эрадикации в продолжении этих действий нет необходимости. В контексте современного понимания управления инфекцией под эрадикацией (в русскоязычной литературе устоялся менее точный термин «ликвидация») ПМ подразумевают не только прекращение случаев заболевания во всем мире, но и прекращение существования ПВ в природе. Индикаторами технической возможности искоренения инфекционного заболевания явля-

*well-being. The solution to the problem is the development of a new generation of safe and effective vaccines, improving the ways of introducing IPV, developing antiviral drugs.*

**Key words:** *poliomyelitis, polioviruses, global program of poliomyelitis eradication, poliovirus vaccines, containment.*

ются: существование эффективных средств для прерывания трансмиссии инфекционного агента; наличие доступной диагностической системы, достаточно специфичной для выявления уровня инфекции, который может привести к трансмиссии; жизненный цикл возбудителя, искоренение которого планируется, возможен только в человеческом организме, возбудитель не имеет резервуаров среди других позвоночных и не воспроизводится в окружающей среде. Выбор ПМ в качестве инфекции-кандидата для искоренения был основан на накопленных в течение века знаниях о природе и биологических свойствах вируса, хорошо изученной эпидемиологии заболевания, возможностях клинической и лабораторной диагностики, опыте борьбы с ПМ, имеющимся во многих странах и регионах мира, и, в первую очередь, наличии эффективных и доступных вакцин.

## Вакцины против полиомиелита

Первой успешной вакциной против ПМ была инактивированная полиовирусная вакцина (ИПВ). Технология приготовления ИПВ на основе двух штаммов вируса (тип 1 — Mahoney, тип 2 — MEF1, тип 3 — Saukett) была предложена в 1953 г. Д. Солком, в 1954 г. ИПВ начали широко применять в США. ИПВ была лицензирована в 1955 г., она вводится инъекционно и доступна в трёхвалентной форме (против вируса ПМ типов 1, 2, 3). ИПВ — высокоэффективная и безопасная вакцина. Её несомненным достоинством является возможность комбинирования с другими антигенами (дифтерия, столбняк, коклюш, гепатит В, гемофильная инфекция) в составе одного вакцинного препарата [2]. Относительно высокая стоимость ИПВ снижается и уже не может считаться недостатком, ограничивающим её применение. Иммунизация с помощью ИПВ требует использования квалифицированного медицинского персонала и стерильного инструментария. Существенным недостатком ИПВ является слабый мукозальный иммунитет (по сравнению с ОПВ) и необходимость большего количества ревакцинаций для создания

стойкого иммунитета [3], что снижает эффективность использования ИПВ для прерывания циркуляции диких полиовирусов. Этот недостаток ИПВ был подтверждён фактом длительной «молчаливой» циркуляции дикого ПВ типа 1 в 2013–2014 гг. в Израиле — стране с высоким уровнем охвата иммунизацией с помощью ИПВ [4].

Высокоаттенуированные штаммы вируса ПМ типов 1, 2 и 3, которые стали основой для живой оральной вакцины (ОПВ), были получены А. Сэбиным в 1954–1955 г. Однако переход от штаммов к созданию и применению вакцины сдерживало существование эффективной вакцины (ИПВ) и сомнения в безопасности применения ОПВ. Только крупномасштабные эпидемиологические и клинические исследования, проведенные в СССР, и последующий опыт использования убедительно продемонстрировали преимущества применения ОПВ — высокую эффективность в отношении всех трех типов ПВ, безопасность, простоту проведения вакцинации. В США ОПВ была лицензирована в 1961 г. в виде моновалентных форм каждого типа (МОПВ1, МОПВ2, МОПВ3), а затем в 1963 г. — в виде трёхвалентной формы (тОПВ) [5]. В СССР с 1957 г. применяли ИПВ, с 1958–1959 гг. — ОПВ, как в виде трёхвалентной вакцины, так и в виде моновалентных и бивалентных препаратов. С 2008 г. Национальный календарь прививок России предусматривает иммунизацию против ПМ с помощью последовательного введения ИПВ и ОПВ: полный курс вакцинации состоит из 2 аппликаций ИПВ и последующих 4 аппликаций ОПВ.

Идея ликвидации ПМ была высказана А. Сэбиным и основывалась на отсутствии резервуара ПВ вне человеческой популяции. Стратегия применения ОПВ в виде массовых кампаний, которые проводятся с коротким промежутком времени и охватывают максимально возможное количество детей вне зависимости от истории предыдущей вакцинации, была разработана и успешно применена М.П. Чумаковым и его сотрудниками в 1959–1960 гг. в СССР. Всего в период 1959–1962 гг. было вакцинировано и ревакцинировано 91 млн 300 тыс. человек разных возрастов (от детей 2 мес. до лиц старше 45 лет) [6]. Эффективность применения ОПВ в виде массовых кампаний на уровне географического региона была убедительно продемонстрирована в странах Центральной и Южной Америки: в 1985 г. по инициативе Пан-Американской организации здравоохранения в этом регионе систематически проводили вакцинальные кампании [7]. Трансмиссия диких ПВ была прервана (последний «местный» случай ПМ был зарегистрирован в 1991 г. в Перу), в 1994 г. Американский регион был сертифицирован как «свободный от полиомиелита» [8]. Однако ОПВ обладает недостатками, значение которых выявилось на фоне

успехов по искоренению диких ПВ. ОПВ способна вызывать вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) — крайне редкое поствакцинальное осложнение, клинически неотличимое от случаев ПМ, вызванного диким ПВ. Частота возникновения ВАПП составляет примерно 2–4 случая на 1 млн новорожденных. Обзор данных разных стран мира о случаях ВАПП установил риск возникновения ВАПП как 4,7 случая на 1 млн новорожденных (колебания от 2,4 до 9,7 случая), вследствие чего в мире ежегодно должно возникать 498 случаев ВАПП (от 255 до 1018 случаев) [9]. Наибольшей угрозе развития ВАПП подвержены реципиенты первой дозы ОПВ и дети с дефектами иммунитета [10]. ВАПП может возникнуть не только у реципиентов ОПВ, но и у контактных с ними невакцинированных лиц. Наиболее часто (26–31%) случаи ВАПП связаны с ПВ типа 2 (ПВ2) [9]. Страны, внедрившие в схемы вакцинации хотя бы одну прививку ИПВ до получения ОПВ, успешно элиминировали ВАПП. После перехода на вакцинацию только с помощью ИПВ в 2000 г. в США не было зарегистрировано ни одного случая ВАПП [10]. В России после введения в 2008 г. первичной вакцинации с помощью ИПВ частота возникновения случаев ВАПП значительно снизилась (1,4 случая на млн новорожденных) по сравнению с периодом преимущественного использования ОПВ (4,9 случая на млн новорожденных) [11]. Вторым недостатком ОПВ является способность штаммов Сэбина восстанавливать при определенных условиях нейровирулентность. Проблема вакцинородственных вирусов будет рассмотрена ниже.

### Программа искоренения полиомиелита

Особенностью полиовирусной инфекции, которая определила стратегию программы ликвидации полиомиелита, является то, что более чем у 90% инфицированных лиц заболевание протекает бессимптомно или в виде лихорадочного заболевания средней тяжести без последствий, но у 0,1–1% инфекция вызывает поражение ЦНС с необратимыми параличами [5]. Поэтому стратегия ВОЗ по искоренению ПМ основывалась не на клинической диагностике, как это было в случае с оспой, а на менее специфическом, но более чувствительном эпидемиологическом надзоре за синдромом острого вялого паралича (ОВП), возникновение которого может быть обусловлено множеством причин, и вирусологическом исследовании клинических материалов от больных [12]. Частота возникновения ОВП примерно одинакова во всех странах мира, поэтому индикатором чувствительного надзора является выявление 1 случая ОВП на 100 тыс. детей в возрасте до 15 лет.

Обладая важнейшими инструментами для выполнения (наличие вакцин и эпидемиологический

надзор), программа искоренения ПМ получила неслыханную по объему финансовую поддержку 76 международных благотворительных организаций и государств-партнеров: в период 1988–2017 гг. «стоимость» программы составила 15 млрд долларов США [13]. Сильной стороной программы стало то, что к ее реализации вместе с учреждениями практического здравоохранения были привлечены научные учреждения; проблемы, возникающие в ходе её выполнения, инициировали интенсивное изучение биологии пикорнавирусов, развитие методов лабораторной диагностики на основе классической вирусологии, молекулярной биологии, серологии, создание новых полиовирусных вакцин, оптимизацию методов их введения, разработку новых стратегий использования вакцин. Первоначально планировалось, что программа будет закончена к 2000 г., и, хотя этого не произошло, она добилась впечатляющих успехов: количество случаев полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, снизилось до 483 в 2001 г. (табл. [14], 3 региона ВОЗ (Американский, Западно-Тихоокеанский, Европейский) были сертифицированы как регионы, свободные от полиомиелита, в 1994, 2000, 2002 гг. соответственно [8, 15, 16], в 1999 г. был искоренен дикий полиовирус типа 2 [17]. Однако в последующее десятилетие программа столкнулась со значительными трудностями, как социально-политического характера (конфликты различного рода, препятствующие вакцинации, противодействие вакцинации, высокий уровень рождаемости в экономически слабых странах, опережающий возможности охвата вакцинацией), так и связанными с биологическими особенностями вируса ПМ.

В некоторых регионах мира (прежде всего в Северной Индии) был отмечен неожиданно низкий уровень иммуногенности традиционной тОПВ, несмотря на то, что количество доз, полученных ребенком до 5 лет, доходило до 15 и более [18]. Помимо вышеуказанных причин, это могло быть связано с такими явлениями, как слабый кишечный иммунитет у детей с пониженным питанием, диарея во время вакцинации (что нередко в тропических странах), пораженность другими возбудителями кишечных инфекций или паразитами. Существенное значение имеет явление интерференции между тремя серотипами ПВ, входящими в состав вакцины, после ее введения: в первую очередь формируется иммунный ответ к ПВ2. Для того чтобы преодолеть это явление, была использована тактика проведения дополнительных иммунизаций с использованием моновалентных вакцин против ПВ типа 1 и 3. При планировании этих мероприятий опирались на то, что дикий ПВ2 к этому моменту был искоренен. Эта тактика оказалась успешной, в 2014 г. 4-й регион ВОЗ (регион

Таблица

Количество случаев полиомиелита в мире, вызванных дикими (ДПВ) и циркулирующими вакцинородственными (цВРПВ) полиовирусами (данные ВОЗ от 30.08.17 г.) [87]

Год	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ДПВ	719	483	1918	784	1255	1979	1997	1315	1651	1604	1352	650	223	416	359	74	37	10
цВРПВ	12	13	4	0	2	51	25	72	82	184	60	66	71	65	56	32	5	49
Всего	731	496	1922	784	1257	2030	2022	1387	1733	1788	1412	716	294	481	415	106	42	59

Юго-Восточной Азии, в который входит Индия) был сертифицирован как «свободный от полиомиелита» [19].

### Вакцинородственные полиовирусы

Серьезным препятствием, которое поставило под угрозу возможность выполнения программы, стали вакцинородственные ПВ-вирусы, происходящие из вакцинных штаммов Сэбина (ВРПВ). К ВРПВ относят полиовирусы, имеющие > 1% дивергенции по сравнению с вакцинными штаммами Сэбина типов 1 и 3 и > 0,6% по сравнению с вакцинным штаммом Сэбина типа 2 [20]. ВРПВ обладают повышенной нейровирулентностью, способностью к трансмиссии, могут вызывать случаи и вспышки заболевания полиомиелитом. Формирование таких штаммов происходит при определенных условиях, прежде всего в популяции с низким уровнем коллективного иммунитета. Кроме того, источником ВРПВ могут быть лица, страдающие иммунодефицитными заболеваниями (первичные В-клеточные и комбинированные иммунодефициты) [20], которые могут длительно (более 10 лет) выделять ПВ. Различают 3 категории ВРПВ: 1) цВРПВ — вирусы с доказанной историей циркуляции и передачи от человека к человеку; 2) иВРПВ — вирусы, выделенные от людей с первичными иммунодефицитами; 3) нВРПВ — вирусы, источник происхождения которых не установлен. Длительная циркуляция в популяции или длительная персистенция приводят к генетическим изменениям в геноме ПВ — потере мутаций аттенуации или рекомбинации (как гетеротипической, так и с неполиомиелитными энтеровирусами человека, преимущественно группы С) [21]. ВРПВ могут становиться эндемичными, могут быть импортированы в свободные от полиомиелита страны/регионы и стать причиной случаев заболевания или вспышек в недостаточно вакцинированной популяции [22, 23]. Несколько факторов повлияли на то, что связь вспышек ПМ со штаммами, происходящими из оральной вакцины, была установлена спустя 40 лет от начала применения ОПВ: к 2000 г. были разработаны методы, позволяющие провести быстрое изучение генома полиовируса [21], сформирована масштабная сеть лабораторий ВОЗ по диагностике ПМ, способная быстро детектировать и идентифицировать ВРПВ. Наиболее важным стало понимание того факта, что большинство вспышек, вызванных ВРПВ, возникают там, где существует недостаточный уровень охвата вакцинацией. Риск возникновения цВРПВ, кроме того, зависит от санитарно-гигиенических условий проживания населения и серотипа ПВ (типы 1, 2 и 3 составляют 13%, 86%, 1% соответственно) [24]. Первые вспышки ПМ, вызванные цВРПВ, были зафиксированы в Египте (1988 — 2003 гг.), Доминиканской Республике (2000 — 2001 гг.), Гаити (2000 — 2001 гг.).

Скорость и степень дивергенции от вакцинного штамма цВРПВ типа 2, выделенных в Египте в 1988 — 2003 гг., указывает, что все египетские цВРПВ произошли от одного предка, происходящего из одного эпизода «ОПВ-инфекции» в 1983 г. В течение 5 лет в Египте установилась широкая циркуляция цВРПВ типа 2 и образовалось несколько независимых цепей трансмиссии в отдельных группах населения [23]. Неадекватное применение различных ОПВ (3-валентной, моно- и бивалентной) в ходе дополнительных иммунизационных мероприятий в Нигерии (низкий уровень охвата, непродуманное чередование вакцин разной формуляции) привело к возникновению растянутой на несколько лет вспышки ПМ (в течение июля 2005 г. — июня 2010 г. было зарегистрировано 315 случаев полиомиелита) и установлению устойчивой циркуляции цВРПВ типа 2 (формирование более 7 генотипических линий цВРПВ типа 2 указывало на широкую циркуляцию и провалы в уровне коллективного иммунитета [22]). В мире с 2000 г. зарегистрировано 1014 случаев полиомиелита, вызванного цВРПВ [25]. ВОЗ полагает, что с момента искоренения дикого ПВ2 в 1999 г. все случаи полиомиелита, связанные с ПВ этого типа, являются результатом продолжающегося использования 3-валентной ОПВ [26].

Если угрозу формирования ВРПВ среди плохо вакцинированной популяции можно преодолеть с помощью повышения уровня охвата вакцинацией, то возможность выделения ВРПВ лицами с первичными иммунодефицитами (ПИД) в настоящее время предотвратить невозможно. Даже если такие больные не вакцинируются ОПВ, сохраняется опасность их инфицирования в результате контакта с реципиентом вакцины. Описан случай возникновения паралитического ПМ у 44-летней жительницы США, вызванный ВРПВ типа 2, которым она была инфицирована почти 12 лет назад, когда её сын получил ОПВ [27]. С 1962 г. в мире выявлено 111 случаев длительного выделения иВРПВ [28]. Многие из них были выявлены только после того, как у человека возник ОВП [29]. В мире была выполнена серия специальных исследований, направленных на изучение длительного или хронического выделения полиовируса лицами с ПИД в странах с разным уровнем экономического развития [30 — 33], которые показали важность проблемы для программы искоренения ПМ и способствовали более активному выявлению больных ПИД, выделяющих полиовирус. Среди иВРПВ преобладает ПВ типа 2 (64%), затем тип 1 (21%) и тип 3 (15%).

### Стратегия заключительного этапа

В 2015 г. вспышки полиомиелита, вызванные цВРПВ типа 2, происходили в 5 странах мира (Нигерия, Пакистан, Гвинея, Бирма, Южный Судан),

в 22 странах мира были единичные выделения цВРПВ типа 2 [26]. На фоне значительных успехов по искоренению диких ПВ ВРПВ, обладающие такой же вирулентностью, представляют одну из наиболее трудных проблем. В связи с этим на основе рекомендаций Стратегической консультативной группы экспертов ВОЗ (SAGE) был разработан «Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013–2018 гг.» [34], в котором обозначены 4 основные цели: 1) прекращение всех случаев передачи дикого ПВ к концу 2014 г., а также любых новых вспышек, вызванных цВРПВ в течение 120 дней после подтверждения индексного случая заболевания; 2) усиление систем иммунизации и отказ от использования ОПВ; 3) сдерживание и сертификация, в ходе которых все 194 государства-члена ВОЗ будут участвовать в работе по достижению сертификации всех регионов мира как «свободных от полиомиелита» и обеспечению безопасного хранения всех запасов ПВ; 4) планирование наследия призвано обеспечить свободное от полиомиелита состояние мира в будущем и использование знаний, функциональных элементов, инфраструктуры и потенциала, накопленного Глобальной инициативой по ликвидации полиомиелита, в других программах общественного здравоохранения. Отказ от использования ОПВ осуществляется поэтапно, и в силу вышеописанных причин было предложено отказаться в первую очередь от использования компонента ПВ2, а странам, использующим тОПВ в схемах иммунизации, внедрить бивалентную ОПВ из типов 1 и 3 (так называемое «переключение»). Необходимыми условиями для этого являются отсутствие вспышек, вызванных цВРПВ2 в течение 6 предшествующих месяцев, создание и последующее поддержание высокого уровня коллективного иммунитета к ПВ2. Предполагалось, что ПВ2, происходящие из вакцины, использованной до «переключения», не будут долго циркулировать среди населения. Для поддержания иммунитета к ПВ2 страны, применяющие оральную вакцину в схемах иммунизации, должны внедрить по крайней мере 1 дозу трехвалентной (типы 1, 2, 3) ИПВ. Значительная часть научного мирового сообщества [35, 36] выражала опасения в отношении безопасности такого решения. Известно, что единственная доза ИПВ создает иммунитет не у всех детей [48]. Следовательно, значительная часть населения мира, родившаяся после прекращения использования тОПВ, может быть восприимчива к ПВ2, и с годами эта прослойка будет нарастать. Это опасение усугублялось тем, что имеющиеся производители ИПВ на момент «переключения» не могли полностью обеспечить потребности в этой вакцине. При планировании «переключения» исходили из того, что наибольший риск возникно-

вения цВРПВ2 будет в течение первых 6–12 месяцев [38]. Предварительные теоретические расчеты и модельные исследования [39] показали, что риск появления ПВ2 после «переключения» будет высоким в течение первых 2 лет (при этом риск последующей циркуляции будет низким), в течение 4 и более лет он будет снижаться, но по мере снижения уровня мукозального иммунитета будет расти риск последующей циркуляции и возникновения вспышек в случае реинтродукции вируса. В зоне высокого риска находятся страны, в которых выявляли дикие ПВ или цВРПВ2 с 2000 г., группы с низким коллективным иммунитетом. Для купирования возможных вспышек ВОЗ рекомендует использовать мОПВ типа 2. Такой подход может быть эффективен при одномоментном высоком охвате вакцинацией восприимчивого населения, в противном случае внесенный живой вирус может стать источником формирования нового поколения цВРПВ [40].

Следует признать, что безопасность предложенной стратегии была основана в значительной мере на теоретических расчетах. Тем не менее, на 68-й сессии ВА3 все страны мира поддержали предложение ВОЗ, и в период с 17 апреля по 1 мая 2016 г. 155 стран и территорий, где использовалась тОПВ, перешли на применение биОПВ.

Как изменилась ситуация с ПМ после прекращения использования тОПВ? В 2015 г. в мире было зарегистрировано 74 случая ПМ, связанного с диким ПВ, и 32 случая ПМ, вызванного цВРПВ (12 – цВРПВ 2), в 2016 г. – 37 и 5 (2 – цВРПВ 2) соответственно, в 2017 г. (данные ВОЗ на 20 сентября 2017 г. <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/>) – 10 и 49 (только цВРПВ 2) случаев соответственно. Вспышки, вызванные цВРПВ 2, в 2016 г. зарегистрированы в Пакистане и Нигерии, в 2017 г. – в Демократической Республике Конго и Сирийской Арабской Республике (8 и 39 случаев ПМ соответственно). В 2017 г. с диким ПВ типа 1 были связаны случаи в 3 эндемичных странах, в которых никогда не прерывалась передача местного дикого ПВ (Афганистан, Пакистан, Нигерия). В ответ на вспышки, вызванные цВРПВ2, с мая 2016 г. по март 2017 г. в 6 странах мира (Камерун, Чад, Мозамбик, Нигер, Нигерия, Пакистан) применяли мОПВ2 (данные на март 2017 г.) [26].

Учитывая то, что с момента отказа от применения тОПВ популяционный кишечный иммунитет к ПВ2 будет ослабевать, выявление ПВ2 (дикого, ВРПВ, штамма Сэбина) в любом образце, полученном из любого источника, рассматривается ВОЗ как «чрезвычайная ситуация в общественном здравоохранении, требующая проведения расследования и оценки риска и реагирования/ответных мер» [41]. Глобальная сеть лабораторий

по ПМ ВОЗ, насчитывающая 146 аккредитованных ВОЗ лабораторий в 92 странах, охватывающая все 6 регионов ВОЗ, проводит вирусологический мониторинг ПВ2 с помощью исследования образцов стула от случаев ОВП и сточных вод. В период, предшествующий изъятию ПВ2 из тОПВ (январь — апрель 2016 г.), этот вирус был обнаружен в 43 странах, в последующий период (январь — март 2017 г.) количество таких стран сократилось до 7 [26]. Полученные данные показали высокое значение надзора за окружающей средой для выявления циркуляции ПВ. Важно отметить, что ПВ2 в большинстве случаев выделяли в странах, которые применяли мОПВ2 (6 стран в 2017 г. и 4 страны в 2016 г., более 100 млн доз мОПВ2 было использовано после «переключения» в Нигерии, Пакистане, Мозамбике, Сирии, ДРК, Нигере, Чаде, Камеруне). Недостаточно эффективное и растянутое во времени проведение иммунизационных кампаний может привести к восстановлению циркуляции ПВ2 и появлению новых цВРПВ2 [42] и перечеркнет все усилия, направленные на искоренение этого ПВ. Выделение ПВ2 после «переключения» в странах, не использующих мОПВ2, может быть следствием продолжающегося использования тОПВ. Так, в сентябре — октябре 2016 г. в Индии в 5 образцах сточных вод, отобранных в 3 районах, были обнаружены ПВ2 (штамм Сэбина). В ходе экстренных ответных мер в течение месяца было проверено несколько складов вакцин, частных ретейлеров, более 5 тыс. государственных и частных учреждений здравоохранения: 50 флаконов с тОПВ было найдено у частных ретейлеров и в клиниках [43].

### Контейнмент

В эпоху после прекращения применения ОПВ любое возвращение ПВ в популяцию (в том числе штаммов Сэбина) будет чрезвычайно опасно. Источником ПВ могут быть прежде всего учреждения, сохраняющие ПВ в научных, производственных или иных целях. Для снижения риска непредвиденного возвращения ПВ в популяцию ВОЗ инициировала программу контейнмента (максимальная изоляция, безопасное хранение не только диких ПВ, но и вакцинных штаммов Сэбина). После «переключения» началась стадия контейнмента всех ПВ2. Потенциальными источниками ПВ являются (по степени возможного риска) производства полиовирусной вакцины (как ОПВ, так и ИПВ из диких штаммов и штаммов Сэбина), контрольные производственные лаборатории; диагностические и научные лаборатории (в первую очередь лаборатории глобальной сети по ПМ); иные лаборатории, которые работают или хранят материалы, собранные в период эндемичной трансмиссии дикого ПВ2 или использования вакцинных штам-

мов Сэбина типа 2 в программах иммунизации. Разработанный ВОЗ «Глобальный план действий ВОЗ по снижению риска распространения вируса полиомиелита после ликвидации очагов инфекции определенных типов диких полиовирусов и постепенного прекращения использования живой пероральной полиовирусной вакцины (OPV)» [44] определил 3 этапа выполнения действий по контейнменту: I (завершен) — подготовка к уничтожению ПВ2 и глобальная координация готовности; II (в стадии выполнения) — период уничтожения ПВ2 и контейнмент ПВ2; III (начнется только после искоренения диких ПВ типа 1 и 3). К июню 2017 г. в 30 странах мира были определены 86 учреждений, работающих или сохраняющих ПВ2 [45], в это число входят 21 из 146 лабораторий Глобальной сети лабораторий ВОЗ по ПМ. Наибольшее количество таких учреждений (32, 37%) расположены в Европейском регионе ВОЗ. Мероприятия по контейнменту не ограничивают проведение исследований по ПМ или выпуск вакцин, но направлены на создание условий, обеспечивающих безопасность таких работ. Контейнмент ПВ и сертификация — дорогостоящий процесс, необходимы значительные средства для его выполнения, обучения международных экспертов, работы проверочных групп в учреждениях и т.д. Существенные затраты потребуются от учреждений, работающих или сохраняющих ПВ для обеспечения необходимых условий. Оправданность этих мер иллюстрируют эпизоды промышленных аварий или эпизоды контаминации в лаборатории. В 1992 г. в Нидерландах [46] сотрудник предприятия, выпускающего ИПВ, а затем его 18-месячный сын были инфицированы производственным диким штаммом ПВ типа 1. В 2002–2003 гг. в Индии были зарегистрированы 7 случаев паралитического ПМ, связанных с диким штаммом МЕФ ПВ2, который использовался при производстве ИПВ [47]. В 2004 г. в России был зафиксирован факт внутрилабораторной контаминации исследуемых образцов сточных вод диким штаммом Mahoney ПВ типа 1. Этот эпизод произошел спустя 8 лет после прекращения использования диких штаммов ПВ в вирусологических лабораториях России; лаборатория документально подтвердила их уничтожение, но продолжала использовать, ошибочно полагая вакцинными [48]. Известны эпизоды обнаружения диких ПВ в коллекционных штаммах риновирусов [49]. Дикий ПВ2 был обнаружен в препарате, который входил в набор для профессионального тестирования европейских диагностических лабораторий [50]. Дикие вирусы ПМ выявляли в коллекциях образцов стула, собранных более 20 лет назад в двух странах Юго-Восточной Азии, в которых в это время циркулировали дикие ПВ. Образцы хранились в замороженном состоянии и время от времени

использовались для исследований по проблеме кишечных вирусов, не относящихся к роду энтеровирусов [51]. В апреле 2017 г. на предприятии по производству полиовирусной вакцины в Нидерландах произошла утечка дикого ПВ2, был инфицирован один работник; вирус, который он выделял, был обнаружен в сточных водах [52].

Реальный риск «возвращения» ПВ представляют лица с ПИД, длительно выделяющие вирус. Ярким примером является случай выделения ПВ2 пациентом с общим переменным иммунодефицитом в течение более 30 лет с момента получения иницирующей дозы ОПВ 4 августа 1986 г.) [53]. Проблема усугубляется тем, что в развивающихся странах больные с ПИД плохо выявляются, и сведения о продолжительности их жизни отсутствуют. Количество выявленных лиц с иммунодефицитами, которые длительно выделяли ПВ, значительно меньше прогнозируемого математическим моделированием [54]. В настоящее время не существует способов прервать инфекцию и прекратить выделение ПВ такими больными. Поэтому разработка средств для лечения полиовирусной инфекции, противовирусных препаратов, моноклональных антител является важной задачей [55, 56].

#### **Будущее вакцинации против полиомиелита**

Если первоначально Программа искоренения ПМ ориентировалась на прекращение вакцинации после достижения цели (т.е. искоренения ПВ), то сейчас все более реальным итогом выполнения программы представляется элиминация — этап, который требует продолжения вакцинации. Единственной альтернативой традиционной ОПВ из штаммов Сэбина в настоящее время является ИПВ (традиционная из диких штаммов или с-ИПВ из штаммов Сэбина). Производство ИПВ из штаммов Сэбина может, хотя и не до конца, решить такие проблемы традиционной ИПВ из диких штаммов, как повышенная биологическая безопасность производства и, соответственно, дороговизна препарата, позволит увеличить количество производителей, что чрезвычайно важно в условиях глобального дефицита ИПВ. С-ИПВ может входить в состав комбинированных вакцин. Поэтому на этапе перехода от применения ОПВ к ИПВ эта вакцина может сыграть существенную роль. В Нидерландах по инициативе ВОЗ была разработана технология производства и контроля с-ИПВ [57], переданная в ряд развивающихся стран [58]. Собственные вакцины лицензированы в Китае и Японии (в Японии комбинированная 4-валентная вакцина с компонентом с-ИПВ включена в Национальный календарь [59], с-ИПВ разработана в России в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» [60]. Вместе с тем, и с-ИПВ не может окончательно снять проблему биобезопасности, так как работа со штамма-

ми Сэбина после глобальной сертификации будет требовать обеспечения условий, аналогичных для работы с дикими штаммами. Идеальной была бы вакцина, сочетающая в себе лучшие стороны ИПВ и ОПВ (безопасность для реципиента, невозможность реверсии вирулентности вакцинных штаммов, с одной стороны, и высокая иммуногенность, естественный путь введения, способность формировать мукозальный иммунитет, дешевизна препарата с другой стороны, и гарантирующая безопасность производства). Поэтому исследования по созданию новых полиовирусных вакцин идут в нескольких направлениях. Ряд исследовательских групп работают над созданием новых, генетически стабильных штаммов-кандидатов для новой ОПВ [61]. Проводятся исследования по созданию «пустых» вирусных частиц ПВ, не содержащих РНК, а следовательно, безопасных, но обладающих иммуногенными свойствами [62]. Иммуногенность полиовирусных вакцин может быть повышена с помощью усовершенствования технологии производства, например использования более чувствительных культур клеток для приготовления вирусного субстрата (клетки PerC6 из сетчатки [63] или с помощью применения адъювантов [64]. Успешно реализуется направление поиска альтернативных путей введения ИПВ — продемонстрирована эффективность внутрикожного введения ИПВ в частичной дозировке с помощью безыгольных приспособлений [65, 66]; показана эффективность интраназального и сублингвального пути введения [67]; совершенствуются способы доставки антигена — пластыри с микроиглами являются успешной альтернативой безыгольным устройствам [68].

#### **Заключение**

Планируя стратегию иммунизации после глобального прекращения использования ОПВ, Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ в апреле 2017 г. рекомендовала внедрение 2 доз 3-валентной ИПВ в схемы иммунизации, сохранение ИПВ в схемах иммунизации в течение по крайней мере 10 лет после глобального прекращения применения ОПВ; страны, в которых находятся учреждения, сохраняющие ПВ, будут продолжать вакцинацию с помощью ИПВ до особого решения ВОЗ [69].

На заключительном этапе реализации программы искоренения ПМ и после глобальной сертификации независимо от того, будет достигнута эрадикация или элиминация инфекции, необходимы чрезвычайно веские доказательства отсутствия циркуляции ПВ, поэтому все виды надзора за ПВ (надзор за ОВП, за объектами окружающей среды, за группами риска, за лицами с ПИД) должен продолжаться, информативность его должна повышаться.

## Литература

1. WHO. World Health Assembly. Global Eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA 11.28. Geneva: 1988. Available at: <http://www.who.int/ihr/polioresolution4128en.pdf>
2. WHO. Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016; 91 (12): 145-168.
3. Okayasu H., Sutter R.W., Czerkinsky C., Ogra P.L. Mucosal immunity and poliovirus vaccines: impact on wild poliovirus infection and transmission. *Vaccine.* 2011; 29 (46): 8205-8214.
4. Anis E., Kopel E., Singer S.R., Kaliner R., Moerman L., Moran-Gilad J. et al. Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Eurosurveillance.* 2013; 18 (38). Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20586>.
5. Sutter R.W., Kew O.M., Cochi S.L., Aylward R.B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 598-645.
6. Ворошилова, М.К. Иммунология, эпидемиология и профилактика полиомиелита и сходных с ним заболеваний / М.К. Ворошилова. – М.: Медицина, 1966. – 439 с.
7. Olivé J.-M., Risi J.B., de Quadros C.A. National Immunization Days: experience in Latin America. *J Infect Dis.* 1997; 175 (S1):189-193.
8. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – the Americas, 1994. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 1994; 43: 720-722.
9. 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 – 389.
10. Alexander L.N., Seward J.F., Santibáñez 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 – 1701.
11. Иванова, О.Е. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит в Российской Федерации в период изменения схемы вакцинации (2006 – 2013 гг.) / О.Е. Иванова [и др.] // *Вопр вирусол.* – 2016. – № 61(1). – С. 9–16.
12. Aylward R.B., Hull H.F., Cochi S.L., Sutter R. W., Olive J.-M., Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. *Bull World Health Organ.* 2000; (3): 285-297.
13. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/financing/>
14. WHO. Available at: <https://extranet.who.int/polio/public/CaseCount.aspx>
15. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – the Western Pacific region, October 2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2001; 50: 1-3.
16. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – European Region, June 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2002; 51: 572-574.
17. WHO. Transmission of wild poliovirus type 2 – apparent global interruption. *Wkly Epidemiol Rec.* 2001; 76 (13): 95-97.
18. Grassly N.C., Fraser C., Wenger J., Deshpande J.M., Sutter R.W., Heymann D.L., et al. New Strategies for the Elimination of Polio from India. *Science.* 2006; 314 (5802): 1150-1153.
19. Bahl S., Kumar R., Menabde N., Thapa A., McFarland J., Swezyet V., et al. Polio-free certification and lessons learned – South-East Asia. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2014; 63 (42): 941-946.
20. Burns C., Diop O.M., Sutter R.W., Kew O.M. Vaccine-Derived Polioviruses. *J Infect Dis.* 2014; 210 (S 1): 283-293.
21. Kew O.M., Sutter R.W., de Gourville E.M., Dowdle W.R., Pallansch M.A. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol.* 2005; 59: 587-635.
22. Wassilak S., Pate M.A., Wannemuehler K., Jenks, J., Burns, C., Chenoweth, P., et al. Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population. *J Infect Dis.* 2011; 203 (7): 898-909.
23. Yang C., Naguib T., Yang S., Nasr E., Jorba J., Ahmed N., et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983-1993. *J Virol.* 2003; 77 (15): 8366-8377.
24. WHO. Available at: [http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPEI-cVDPV-factsheet\\_March-2017.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPEI-cVDPV-factsheet_March-2017.pdf)
25. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/circulating-vaccine-derived-poliovirus/>
26. Diop O.M., Asghar H., Gavrilin E., Moeletsi N.G., Benito G.R., Paladin F., et al. Virologic Monitoring of Poliovirus Type 2 after Oral Poliovirus Vaccine Type 2 Withdrawal in April 2016 – Worldwide, 2016-2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2017; 66 (20): 538-542.
27. DeVries A.S., Harper J., Murray A., Lexau C., Bahta L., Christensen J., et al. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N Engl J Med.* 2011; 364 (24): 2316-2323.
28. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-prevention/the-virus/vaccine-derived-polio-viruses/>
29. Khetsuriani N., Prevots D.R., Quick L., Elder M.E., Pallansch M., Kew O. et al. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Infect Dis.* 2003; 188 (12): 1845-1852.
30. Иванова, О.Е. Поиск лиц, длительно выделяющих вирус полиомиелита, среди больных с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации / О.Е. Иванова [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* – 2014. – № 6 (79). – С. 8 – 16.
31. de Silva R., Gunasena S., Ratnayake D., Wickremesinghe G.D., Kumarasiri C.D., Pushpakumara B.A., et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine.* 2012; Vol. 30 (52): 7561-7565.
32. Halsey N.A., Pinto J., Espinosa-Rosales F., Faure-Fontenla M.A., da Silva E., Khan A.J., et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull World Health Organ.* 2004; 82 (1): 3-8.
33. Li L., Ivanova O., Driss N., Tiengco-Recto M., da Silva R., Shahmoodi S., et al. Poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders: summary of a seven-country study series. *J Infect Dis.* 2014; 210 (S 1): 368-372.
34. WHO. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018. Available at: [http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PEESP\\_EN\\_A4.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PEESP_EN_A4.pdf)
35. Agol V., Cello J., Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E. Eradicating polio: A balancing act. *Science.* 2016; 351 (6271): 348.
36. Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E., Agol V.I. Vaccination against polio should not be stopped. *Nat Rev Microbiol.* 2007; 5 (12): 952-958.
37. Lopez-Medina E., Melgar M., Gaensbauer J.T., Bandyopadhyay A.S., Borate B.R., Weldon W.C., et al. Inactivated polio vaccines from three different manufacturers have equivalent safety and immunogenicity when given as 1 or 2 additional doses after bivalent OPV: Results from a randomized controlled trial in Latin America. *Vaccine.* 2017; 35 (28): 3591-3597.

38. Tebbens R.J.D., Pallansch M.A., Kew O.M., Caceres V.M., Jafari H., Cochi S.L., et al. Risks of Paralytic Disease Due to Wild or Vaccine-Derived Poliovirus After Eradication. *Risk Anal.* 2006; 26 (6): 1471 – 1505.
39. WHO. Protocol for notification, risk assessment, and response following detection of poliovirus type 2 following globally-coordinated cessation of serotype 2-containing oral polio vaccine. Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/6\\_Type\\_2\\_response\\_protocol\\_14\\_oct\\_clean.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/6_Type_2_response_protocol_14_oct_clean.pdf)
40. Duintjer Tebbens R.J., Pallansch M.A., Wassilak S.G., Cochi S.L., Thompson K.M., et al. Characterization of outbreak response strategies and potential vaccine stockpile needs for the polio endgame. *BMC Infect Dis.* 2016; 24 (16): 137. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1465-7>
41. WHO. SOP. Responding to a poliovirus event or outbreak. Part 2. Protocol for poliovirus type 2. WHO 2017. Available at: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/05/POL-SOPs-Part-2-260517-.pdf>
42. Garon J., Sutter R.W., Orenstein W. High population immunity reduces poliovirus community transmission. *The Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (10): 1009-1011. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30417-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30417-6/fulltext)
43. Bah S.I., Hampton L.M., Bhatnagar P., Gao G.S., Haldar P., Sangal L., et al. Detection of Sabin-like type 2 poliovirus after global cessation of trivalent oral poliovirus vaccine in Hyderabad and Ahmedabad, India, August – September 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017; 92 (1): 9-11.
44. WHO. WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use – GAP III// WHO. Geneva, Switzerland. 2015. Available at: [http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII\\_2014.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII_2014.pdf)
45. Previsani N., Singh H., St Pierre J., Boualam L., Fournier-Caruana J., Sutter R.W. et al. Progress Toward Containment of Poliovirus Type 2 – Worldwide, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2017; 66(24). P. 649-652.
46. Mulders M.N., Reimerink J.H., Koopmans M.P., van Loon A.M., van der Avoort H.G.A.M. Genetic analysis of wild-type poliovirus importation into The Netherlands (1979-1995). *J Infect Dis.* 1997; 176(3): 617-624.
47. Deshpande J.M., Nadkarni S.S., Siddiqui Z.A. Detection of MEF-1 laboratory reference strain of poliovirus type 2 in children with poliomyelitis in India in 2002 & 2003. *Indian J Medical Res.* 2003; 118: 217-223.
48. Иванова, О.Е. Ликвидация полиомиелита в мире: внутрилабораторная контаминация диким полиовирусом в условиях выполнения программы безопасного лабораторного хранения диких полиовирусов (контейнента) в Российской Федерации / О.Е. Иванова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2006. – № 6. – С. 43 – 46.
49. Davies M., Bruce C., Bewley K., Outlaw M., Mioulet V., Lloyd G., et al. Poliovirus type 1 in working stocks of typed human rhinoviruses. *Lancet.* 2003; 361 (9364): 1187-1188.
50. Savoilainen C., Hovi T. Caveat: poliovirus may be hiding under other labels. *Lancet.* 2003; 361 (9364): 1145-1146.
51. Pallansch M., Staples M. Wild polioviruses found in stored potential infectious materials. WHO. Polio Lab Network. 2002; 8: 1-2.
52. Previsani N. European Center for Disease Control. Poliomyelitis-facility-related infection with WPV2—Netherlands. Communicable disease threats report. Week 16, April 16 – 22. 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Communicable%20Disease%20Threats%20Report%2C%2022%20April%202017.pdf>
53. Dunn G, Klapsa D., Wilton T., Stone L, Minor P.D., Martin J. Twenty-Eight Years of Poliovirus Replication in an Immunodeficient Individual: Impact on the Global Polio Eradication Initiative. *PLoS Pathog.* 2015; 11(8): 1-15. Available at: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005114>
54. Duintjer Tebbens R.J., Pallansch M.A., Thompson K.M. Modeling the prevalence of immunodeficiency-associated long-term vaccine-derived poliovirus excretors and the potential benefits of antiviral drugs. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 379. Available at: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1115-5>
55. Chen Z., Chumakov K., Dragunsky E., Kouivaskaia D., Makiya M., Neverov A., et al. Chimpanzee-human monoclonal antibodies for treatment of chronic poliovirus excretors and emergency postexposure prophylaxis. *J of Virol.* 2011; 85(9): 4354-4362.
56. McKinlay M.A., Collett M.S., Hincks J.R., Oberste M.S., Pallansch M.A., Okayasu H., et al. Progress in the Development of Poliovirus Antiviral Agents and Their Essential Role in Reducing Risks That Threaten Eradication. *J Infect Dis.* 2014; 210 (S 1): 447-453.
57. Verdijk P., Rots N.Y., Bakker W.A. Clinical development of a novel inactivated poliomyelitis vaccine based on attenuated Sabin poliovirus strains. *Expert Rev Vaccines.* 2011; 10(5): 635-644.
58. Okayasu H., Sein C., Hamidi A., Bakker WA, Sutter RW. Development of inactivated poliovirus vaccine from Sabin strains: A progress report. *Biologicals.* 2016; 44 (6): 581-587.
59. Shimizu H. Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan. *Vaccine.* 2016; 34 (16): 1975 – 1985.
60. Иванов, А.П. Экспериментальные подходы к разработке инактивированной полиовирусной вакцины на основе штаммов Сэбина / А.П. Иванов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – № 4 (89). – С. 59 – 64.
61. Чумаков, К. Вакцины против полиомиелита: настоящее и будущее / К. Чумаков, А. Ишмухаметов // Современные вакцины: технологии разработки и области применения / И.С. Лукашевич, Г.С. Ширван. – М.: ООО Группа Ремедиум, 2017. – С. 81 – 102.
62. Fox H., Knowlson S., Minor P.D., Macadam A.J. Genetically thermostabilised, immunogenic poliovirus empty capsids; a strategy for non-replicating vaccines. *PLOS Pathogens.* 2017; January 19: 1-14: Available at: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006117>.
63. Sanders B.P., Oakes Ide L., van Hoek V., Liu Y., Marissen W., Minor P.D., et al. Production of high titer attenuated poliovirus strains on the serum-free PER.C6(®) cell culture platform for the generation of safe and affordable next generation IPV. *Vaccine.* 2015; 33(48): 6611-6616.
64. Verdijk P., Rots N.Y., van Oijen M.G., Weldon W.C., Oberste M.S., Okayasu H., et al. Safety and immunogenicity of a primary series of Sabin-IPV with and without aluminum hydroxide in infants. *Vaccine.* 2014; 32(39): 938-944.
65. Jarrahan C., Weston A-R., Saxon G, Creelman B., Kachmarik G., Anand A., et al. Vial usage, device dead space, vaccine wastage, and dose accuracy of intradermal delivery devices for inactivated poliovirus vaccine (IPV). *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1789 – 1796.
66. Resik S., Tejada A., Diaz M., Okayasu H., Sein C., Molo-decky N.A., et al. Boosting Immune Responses Following Fractional-Dose Inactivated Poliovirus Vaccine: A Randomized, Controlled Trial. *J Infect Dis.* 2017; 215(2): 175-182.
67. Kraan H., Soema P., Amorij J-P., Kersten G. Intranasal and sublingual delivery of inactivated polio vaccine. *Vaccine.* 2017; 35 (20): 2647 – 2653.

68. Schipper P., van der Maaden K., Romeijn S., Oomens C., Kersten G., Jiskoot W., et al. Repeated fractional intradermal dosing of an inactivated polio vaccine by a single hollow micro-needle leads to superior immune responses. *J Control Release*. 2016; 242: 141-147.

69. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of experts on immunization, April 2017 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92 (22): 301-320.

## References

1. WHO. World Health Assembly. Global Eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA 11.28. Geneva: 1988. Available at: <http://www.who.int/ihr/polioresolution4128en.pdf>

2. WHO. Polio vaccines: WHO position paper - March, 2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016; 91 (12): 145-168.

3. Okayasu H., Sutter R.W., Czerkinsky C., Ogra P.L. Mucosal immunity and poliovirus vaccines: impact on wild poliovirus infection and transmission. *Vaccine*. 2011; 29 (46): 8205-8214.

4. Anis E., Kopel E., Singer S.R., Kaliner R., Moerman L., Moran-Gilad J. et al. Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Eurosurveillance*. 2013; 18 (38). Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20586>.

5. Sutter R.W., Kew O.M., Cochi S.L., Aylward R.B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 598-645.

6. Voroshilova M.K. Immunologiya, ehpidemiologiya i profilaktika poliomieliita i skhodnyh s nim zabolevanij. M.: Medicina; 1966. 439 c.

7. Olivé J.-M., Risi J.B., de Quadros C.A. National Immunization Days: experience in Latin America. *J Infect Dis*. 1997; 175 (S1):189-193.

8. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – the Americas, 1994. *Morbid Mortal Wkly Rep*. 1994; 43: 720-722.

9. 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 – 389.

10. 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 – 1701.

11. Ivanova O.E. Eremeeva T.P., Morozova N.S., Shakaryan A.K., Gmyl A.P., Yakovenko M.L. i dr. Vakcinoassociirovannyj paraliticheskij poliomielit v Rossijskoj Federacii v period izmeneniya skhemy vakcinacii (2006-2013 gg.). *Vopr virusol*. 2016; 61(1): 9-16.

12. Aylward R.B., Hull H.F., Cochi S.L. Sutter R. W., Olive J.-M., Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. *Bull World Health Organ*. 2000; (3): 285-297.

13. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/financing/>

14. WHO. Available at: <https://extranet.who.int/polis/public/CaseCount.aspx>

15. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – the Western Pacific region, October 2000. *Morbid Mortal Wkly Rep*. 2001; 50: 1-3.

16. CDC. Certification of poliomyelitis eradication - European Region, June 2002. *Morbid Mortal Wkly Rep*. 2002; 51: 572-574.

17. WHO. Transmission of wild poliovirus type 2 – apparent global interruption. *Wkly Epidemiol Rec*. 2001; 76 (13): 95-97.

18. Grassly N.C., Fraser C., Wenger J. Deshpande J.M., Sutter R.W., Heymann D.L., et al. New Strategies for the Elimination of Polio from India. *Science*. 2006; 314 (5802): 1150-1153.

19. Bahl S., Kumar R., Menabde N., Thapa A., McFarland J., Swezyet V., al. Polio-free certification and lessons learned – South-East Asia. *Morbid Mortal Wkly Rep*. 2014; 63 (42): 941-946.

20. Burns C., Diop O.M., Sutter R.W., Kew O.M. Vaccine-Derived Polioviruses. *J Infect Dis*. 2014; 210 (S 1): 283-293.

21. Kew O.M., Sutter R.W., de Gourville E.M., Dowdle W.R., Pallansch M.A. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol*. 2005; 59: 587-635.

22. Wassilak S., Pate M.A., Wannemuehler K., Jenks, J., Burns, C., Chenoweth, P., et al. Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population. *J Infect Dis*. 2011; 203 (7): 898-909.

23. Yang C., Naguib T., Yang S., Nasr E., Jorba J., Ahmed N., et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983-1993. *J Virol*. 2003; 77 (15): 8366-8377.

24. WHO. Available at: [http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPEI-cVDPV-factsheet\\_March-2017.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPEI-cVDPV-factsheet_March-2017.pdf)

25. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/circulating-vaccine-derived-poliovirus/>

26. Diop O.M., Asghar H., Gavrilin E., Moeletsi N.G., Benito G.R., Paladin F., et al. Virologic Monitoring of Poliovirus Type 2 after Oral Poliovirus Vaccine Type 2 Withdrawal in April 2016 - Worldwide, 2016-2017. *Morbid Mortal Wkly Rep*. 2017; 66 (20): 538-542.

27. DeVries A.S., Harper J., Murray A., Lexau C., Bahta .L., Christensen J., et al. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N Engl J Med*. 2011; 364 (24): 2316-2323.

28. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-prevention/the-virus/vaccine-derived-polio-viruses/>

29. Khetsuriani N., Prevots D.R., Quick L., Elder M.E, Pallansch M, Kew O. et al. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Infect Dis*. 2003; 188 (12): 1845-1852.

30. Ivanova O.E., Silenova O.V., Setdikova N.H., Latysheva T.V., Kondratenko I.V., Eremeeva T.P. i dr. Poisk lic, dlitelno vydelyayushchih virus poliomieliita, sredi bolnyh s pervichnymi immunodeficitami v Rossijskoj Federacii. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2014; 6 (79): 8-16.

31. de Silva R., Gunasena S., Ratnayake D. Wickremesinghe G.D., Kumarasiri C.D., Pushpakumara B.A., et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine*. 2012; Vol. 30 (52): 7561-7565.

32. Halsey N.A., Pinto J., Espinosa-Rosales F., Faure-Fontenla M.A., da Silva E., Khan A.J., et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull World Health Organ*. 2004; 82 (1): 3-8.

33. Li L., Ivanova O., Driss N., Tiengco-Recto M., da Silva R., Shahmhmoodi S., et al. Poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders: summary of a seven-country study series. *J Infect Dis*. 2014; 210 (S 1): 368-372.

34. WHO. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018. Available at: [http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PEESP\\_EN\\_A4.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PEESP_EN_A4.pdf)

35. Agol V., Cello J., Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E. Eradicating polio: A balancing act. *Science*. 2016; 351 (6271): 348.
36. Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E., Agol V.I. Vaccination against polio should not be stopped. *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5 (12): 952-958.
37. Lopez-Medina E., Melgar M., Gaensbauer J.T., Bandyopadhyay A.S., Borate B.R., Weldon W.C., et al. Inactivated polio vaccines from three different manufacturers have equivalent safety and immunogenicity when given as 1 or 2 additional doses after bivalent OPV: Results from a randomized controlled trial in Latin America. *Vaccine*. 2017; 35 (28): 3591-3597.
38. Tebbens R.J.D., Pallansch M.A., Kew O.M., Caceres V.M., Jafari H., Cochi S.L., et al. Risks of Paralytic Disease Due to Wild or Vaccine-Derived Poliovirus After Eradication. *Risk Anal*. 2006; 26 (6): 1471 – 1505.
39. WHO. Protocol for notification, risk assessment, and response following detection of poliovirus type 2 following globally-coordinated cessation of serotype 2-containing oral polio vaccine. Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/6\\_Type\\_2\\_response\\_protocol\\_14\\_oct\\_clean.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/6_Type_2_response_protocol_14_oct_clean.pdf)
40. Duintjer Tebbens R.J., Pallansch M.A., Wassilak S.G., Cochi S.L., Thompson K.M., et al. Characterization of outbreak response strategies and potential vaccine stockpile needs for the polio endgame. *BMC Infect Dis*. 2016; 24 (16): 137. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1465-7>
41. WHO. SOP. Responding to a poliovirus event or outbreak. Part 2. Protocol for poliovirus type 2. WHO 2017. Available at: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/05/POL-SOPs-Part-2-260517-.pdf>
42. Garon J., Sutter R.W., Orenstein W. High population immunity reduces poliovirus community transmission. *The Lancet Infect Dis*. 2017; 17 (10): 1009-1011. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30417-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30417-6/fulltext)
43. Bah S.I., Hampton L.M., Bhatnagar P., Gao G.S., Haldar P., Sangal L., et al. Detection of Sabin-like type 2 poliovirus after global cessation of trivalent oral poliovirus vaccine in Hyderabad and Ahmedabad, India, August–September 2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92 (1): 9-11.
44. WHO. WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use – GAP III// WHO. Geneva, Switzerland. 2015. Available at: [http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAIII\\_2014.pdf](http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAIII_2014.pdf)
45. Previsani N., Singh H., St Pierre J., Boualam L., Fournier-Caruana J., Sutter R.W. et al. Progress Toward Containment of Poliovirus Type 2 - Worldwide, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2017; 66(24). P. 649-652.
46. Mulders M.N., Reimerink J.H., Koopmans M.P., van Loon A.M., van der Avoort H.G.A.M. Genetic analysis of wild-type poliovirus importation into The Netherlands (1979-1995. *J Infect Dis*. 1997; 176(3): 617-624.
47. Deshpande J.M., Nadkarni S.S., Siddiqui Z.A. Detection of MEF-1 laboratory reference strain of poliovirus type 2 in children with poliomyelitis in India in 2002 & 2003. *Indian J Medical Res*. 2003; 118: 217-223.
48. Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Korotkova E.A., Yakovenko M.L., Kuribko S.G., Fedorova V.B. i dr. Likvidaciya poliomieliita v mire: vnutrilaboratornaya kontaminaciya dikim poliovirusom v usloviyah vypolneniya programmy bezopasnogo laboratornogo hraneniya dikih poliovirusov (kontejnmenta) v Rossijskoj Federacii. *Voprosy virusologii*. 2006; 6: 43-46.
49. Davies M., Bruce C., Bewley K., Outlaw M., Mioulet V., Lloyd G., et al. Poliovirus type 1 in working stocks of typed human rhinoviruses. *Lancet*. 2003; 361 (9364): 1187-1188.
50. Savoilainen C., Hovi T. Caveat: poliovirus may be hiding under other labels. *Lancet*. 2003; 361 (9364): 1145-1146.
51. Pallansch M., Staples M. Wild polioviruses found in stored potential infectious materials. WHO. Polio Lab Network. 2002; 8: 1-2.
52. Previsani N. European Center for Disease Control. Poliomyelitis-facility-related infection with WPV2—Netherlands. Communicable disease threats report. Week 16, April 16 – 22. 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Communicable%20Disease%20Threats%20Report%2C%2022%20April%202017.pdf>
53. Dunn G, Klapsa D., Wilton T., Stone L, Minor P.D., Martin J. Twenty-Eight Years of Poliovirus Replication in an Immunodeficient Individual: Impact on the Global Polio Eradication Initiative. *PLoS Pathog*. 2015; 11(8): 1-15. Available at: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005114>
54. Duintjer Tebbens R.J., Pallansch M.A., Thompson K.M. Modeling the prevalence of immunodeficiency-associated long-term vaccine-derived poliovirus excretors and the potential benefits of antiviral drugs. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 379. Available at: <https://bmcfinfected.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1115-5>
55. Chen Z., Chumakov K., Dragunsky E., Kouivaskaia D., Makiya M., Neverov A., et al. Chimpanzee-human monoclonal antibodies for treatment of chronic poliovirus excretors and emergency postexposure prophylaxis. *J of Virol*. 2011; 85(9): 4354-4362.
56. McKinlay M.A., Collett M.S., Hincks J.R., Oberste M.S., Pallansch M.A., Okayasu H., et al. Progress in the Development of Poliovirus Antiviral Agents and Their Essential Role in Reducing Risks That Threaten Eradication. *J Infect Dis*. 2014; 210 (S 1): 447-453.
57. Verdijk P., Rots N.Y., Bakker W.A. Clinical development of a novel inactivated poliomyelitis vaccine based on attenuated Sabin poliovirus strains. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(5): 635-644.
58. Okayasu H., Sein C., Hamidi A., Bakker WA, Sutter RW. Development of inactivated poliovirus vaccine from Sabin strains: A progress report. *Biologicals*. 2016; 44 (6): 581-587.
59. Shimizu H. Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan. *Vaccine*. 2016; 34 (16): 1975 – 1985.
60. Ivanov A.P., Klebleeva T.D, Ivanova O.E., Ipatova E.G., Gmyl L.V., Ishmuhametov A.A. Eksperimentalnye podhody k razrabotke inaktivirovannoj poliovirusnoj vakkiny na osnove shtammov Sebina. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2016; 4 (89): 59-64.
61. Chumakov K., Ishmuhametov A. Vakkiny protiv poliomieliita: nastoyashchee i budushchee. V kn: Lukashovich I.S., Shirvan G.S., red. *Sovremennye vakkiny: tekhnologii razrabotki i oblasti primeneniya*. M.: OOO Gruppya Remedium, 2017: 81-102.
62. Fox H., Knowlson S., Minor P.D., Macadam A.J. Genetically thermostabilised, immunogenic poliovirus empty capsids; a strategy for non-replicating vaccines. *PLOS Pathogens*. 2017; January 19: 1-14: Available at: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006117>
63. Sanders B.P., Oakes Ide L., van Hoek V., Liu Y., Marissen W., Minor P.D., et al. Production of high titer attenuated poliovirus strains on the serum-free PER.C6(®) cell culture platform for the generation of safe and affordable next generation IPV. *Vaccine*. 2015; 33(48): 6611-6616.
64. Verdijk P., Rots N.Y., van Oijen M.G., Weldon W.C., Oberste M.S., Okayasu H., et al. Safety and immunogenicity of a primary series of Sabin-IPV with and without aluminum hydroxide in infants. *Vaccine*. 2014; 32(39): 938-944.

65. Jarrahan C., Weston A-R., Saxon G., Creelman B., Kachmarik G., Anand A., et al. Vial usage, device dead space, vaccine wastage, and dose accuracy of intradermal delivery devices for inactivated poliovirus vaccine (IPV). *Vaccine*. 2017; 35 (14): 1789–1796.

66. Resik S., Tejada A., Diaz M., Okayasu H., Sein C., Molo-decky N.A., et al. Boosting Immune Responses Following Fractional-Dose Inactivated Poliovirus Vaccine: A Randomized, Controlled Trial. *J Infect Dis*. 2017; 215(2): 175-182.

67. Kraan H., Soema P., Amorij J-P., Kersten G. Intranasal and sublingual delivery of inactivated polio vaccine. *Vaccine*. 2017; 35 (20): 2647–2653.

68. Schipper P., van der Maaden K., Romeijn S., Oomens C., Kersten G., Jiskoot W., et al. Repeated fractional intradermal dosing of an inactivated polio vaccine by a single hollow microneedle leads to superior immune responses. *J Control Release*. 2016; 242: 141-147.

69. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of experts on immunization, April 2017 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92 (22): 301-320.

---

*Автор:*

*Иванова Ольга Евгеньевна* — руководитель отдела полиомиелита и других энтеровирусных инфекций института полиомиелита Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, профессор кафедры организации и технологии производства иммунобиологических препаратов института трансляционной медицины и биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; тел.: 8(495)841-90-07, +7-916-677-24-03, e-mail: ivanova\_oe@chumakovs.su