

ВАКЦИНОАССОЦИИРОВАННЫЙ ПАРАЛИТИЧЕСКИЙ ПОЛИОМИЕЛИТ И ОСТРЫЕ ВЯЛЫЕ ПАРАЛИЧИ НА РЯДЕ ТЕРРИТОРИЙ РОССИИ ЗА ДВАДЦАТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД

Н.И. Романенкова¹, Н.Р. Розаева¹, М.А. Бичурина¹, О.И. Канаева¹, И.Г. Чхинджерия²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

²Управление Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and acute flaccid paralysis on some territories of Russia during 20 years

N.I. Romanenkova¹, N.R. Rozaeva¹, M.A. Bichurina¹, O.I. Kanaeva¹, I.G. Chkhindzheriya¹

¹Saint-Petersburg Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

²Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Well-being for Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: анализ заболеваемости и результатов вирусологического обследования больных вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом и острыми вялыми параличами на 14 территориях Российской Федерации в 1998–2017 гг.

Материалы и методы: исследовано около 3000 проб фекалий от больных и контактных лиц. Выделение и идентификацию полиовирусов осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ [15] на культурах клеток RD и L20B. Было проведено секвенирование фрагментов генома VP3–VP1, VP1–2A и полное секвенирование участка генома VP1 45 штаммов полиовирусов.

Результаты: с 1998 по 2017 г. на 14 территориях России было зарегистрировано 1257 случаев острых вялых параличей, 15 из них (1,2%) были классифицированы как вакциноассоциированный паралитический полиомиелит. Из этих больных 9 детей не были привиты и 6 детей получили от одной до четырех доз оральной полиомиелитной вакцины. Процент выделения полиовирусов от больных и контактных лиц в разные годы колебался от $3,4 \pm 0,89$ до $9,5 \pm 0,79$. Всего от больных острыми вялыми параличами и контактных лиц был выделен 191 полиовирус, 60 полиовирусов принадлежали к типу 1, 55 полиовирусов относились к типу 2 и 76 штаммов – к типу 3. Описано несколько случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита, у всех этих больных были изолированы полиовирусы. Секвенирование фрагментов генома 45 штаммов полиовирусов показало, что большинство из них имело нуклеотидные замены, в том числе нейровирулентные.

Заключение: для предотвращения риска развития вакциноассоциированного паралитического полиомиелита необходимо обеспечить высокое качество надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами и поддержание 95% охвата детей прививками против полиомиелита, минимизировать число необоснованных медицинских отводов и отказов от вакцинации и строго соблюдать Национальный календарь прививок.

Ключевые слова: вакциноассоциированный паралитический полиомиелит, острые вялые параличи, детекция и идентификация полиовирусов.

Abstract

Aim: Analysis of the morbidity of vaccine-associated paralytic poliomyelitis and acute flaccid paralysis and the results of virological investigation of the patients on 14 territories of the Russian Federation in 1998-2017.

Materials and methods: We investigated nearly 3000 stool samples from paralytic patients and contact persons. Isolation and identification of polioviruses were performed according to WHO recommendations with the help of cell lines RD and L20B. We conducted the sequencing of the genome fragments VP3-VP1, VP1-2A and full sequencing of genome region VP1 of 45 poliovirus strains.

Results: From 1998 till 2017 1257 cases of acute flaccid paralysis were registered on 14 territories of Russia, 15 cases of which (1,2%) were classified as vaccine-associated paralytic poliomyelitis. From these patients 9 children were non vaccinated and 6 children received from one to four doses of oral poliomyelitis vaccine. The percentage of the detection of polioviruses from the patients and contact persons in different years was not equal and constituted from 3, $4 \pm 0,89$ % to 9, $5 \pm 0,79$ % . All in all from the patients with acute flaccid paralysis and contact persons we isolated 191 polioviruses, 60 of them belonged to type 1, 55 polioviruses were identified as types 2 and 76 as type 3. Some cases of vaccine-associated paralytic poliomyelitis are described in the article; polioviruses were isolated from all these patients. The sequencing of the genome fragments of 45 poliovirus strains showed that the majority of them had the nucleotide substitutions including neurovirulent substitutions.

Conclusion: In order to prevent the risk of the appearance of vaccine-associated paralytic poliomyelitis it is necessary to maintain the high quality of surveillance of poliomyelitis and acute flaccid paralysis, to ensure the 95% coverage of children with poliomyelitis vaccine, to minimize the cases of groundless delays of vaccination according to medical recommendations and parents' refusals to vaccinate children against poliomyelitis and to respect strictly the National calendar of vaccination.

Key words: vaccine-associated paralytic poliomyelitis, acute flaccid paralysis, detection and identification of polioviruses.

Введение

Надзор за заболеваниями с синдромом острого вялого паралича (ОВП) с самого начала действия программы был и продолжает оставаться «золотым стандартом» Программы глобальной ликвидации полиомиелита [1, 2]. Показатели, характеризующие качество эпидемиологического надзора в рамках Программы, базируются на данных эпидемиологического расследования и на результатах клинической и лабораторной диагностики, которые составляют основу эпидемиологического надзора как системы [3]. Лабораторная диагностика подразумевает обязательное лабораторное исследование двух адекватных проб биологического материала от каждого пациента в декретированные сроки и в строгом соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [1, 4]. В ряде случаев предварительный диагноз «Острый вялый паралич» после рассмотрения Федеральной комиссией окончательно классифицируется как «вакциноассоциированный паралитический полиомиелит». Постановка диагноза «Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит» (ВАПП) осуществляется на основе критериев ВОЗ и методических рекомендаций МЗ РФ «Клиника, диагностика и лечение острого полиомиелита»: развитие паралича с 4-го по 60-й день после вакцинации оральной полиомиелитной вакциной у реципиентов вакцины или у контактных лиц; наличие типичной клинической картины полиомиелита с острым началом, быстрым развитием асимметричных, преимущественно проксимальных, параличей в первые трое суток от начала заболевания, появление атрофий к 7-му дню и наличие остаточных явлений; выделение полиовируса вакцинного происхождения из фекалий больных.

Санкт-Петербургский региональный центр по эпидемиологическому надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами (СПб РЦ) работает на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Региональный центр курирует 11 территорий Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, Республика Карелия, Республика Коми, Архангельская, Вологодская, Калининградская, Ленинградская, Мурманская, Новгородская и Псковская области, а также Ненецкий автономный округ). В зону ответственности СПб РЦ также входят три территории Центрального и Приволжского федеральных округов (Костромская, Нижегородская и Саратовская области). В составе СПб РЦ работает вирусологическая лаборатория, которая является Субнациональной лабораторией по диагностике полиомиелита, острых вялых параличей и энтеровирусной инфекции и входит в сеть полиомиелитных лабораторий Всемирной организации здравоохранения.

Цель исследования – анализ заболеваемости и результатов вирусологического обследования больных вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом и острыми вялыми параличами на 14 территориях России в 1998 – 2017 гг.

Задачи исследования

1. Характеристика случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита и острых вялых параличей, зарегистрированных на территориях в 1998 – 2017 гг.

2. Детекция и идентификация полиовирусов у больных вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом и острыми вялыми параличами в этот период.

3. Молекулярная характеристика полиовирусов, которые были выделены от больных вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом и острыми вялыми параличами.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости острыми вялыми параличами, в том числе вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом, с 1998 по 2017 г. проводили на основе сведений о первичной регистрации больных (карты эпидемиологического расследования случаев полиомиелита и острого вялого паралича) и данных форм государственной статистической отчетности.

За период наблюдения было исследовано около 3000 проб фекалий от больных и контактных лиц, которые поступили с 14 административных территорий РФ, курируемых Санкт-Петербургским региональным центром (СПб РЦ) по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами.

Выделение полиовирусов осуществляли с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [5] на 3 культурах клеток RD, L20B и Herp-2. Идентификацию полиовирусов проводили с помощью реакции нейтрализации микрометодом на той клеточной культуре, на какой был выделен полиовирус в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Использовали специфические диагностические сыворотки производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Внутритиповую дифференциацию выполняли с помощью ИФА с поликлональными перекрестно-адсорбированными сыворотками и ПЦР с праймерами, специфичными к вакцинным штаммам Sabin в Национальной лаборатории по диагностике полиомиелита [6, 7]. В вирусологической лаборатории СПб РЦ внутритиповую дифференциацию осуществляли в реакции нейтрализации с моноклональными антителами к диким и вакцинным полиовирусам [8].

Было проведено секвенирование фрагментов генома VP3-VP1, VP1-2A и полное секвенирование

участка генома, кодирующего протеин VP1, некоторых полиовирусов [9].

Статистический анализ проводили с определением средних ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

За период с 1998 по 2017 г., по данным оперативной информации, на территориях СПб РЦ было зарегистрировано 1257 случаев острых вялых параличей.

При исследовании проб фекалий от больных острыми вялыми параличами (ОВП) и лиц, находившихся с ними в близком контакте, был выделен и изучен 191 полиовирус, большинство из них по результатам внутритиповой дифференциации были вакцинными. Идентификация полиовирусов показала, что 60 полиовирусов принадлежали к серотипу 1, 55 полиовирусов — к серотипу 2 и 76 штаммов относились к типу 3. В разные годы процент выделения полиовирусов колебался (табл. 1). Он был максимальным в 1998–1999 гг., когда проводились национальные дни иммунизации с помощью оральной полиомиелитной вакцины. В 1998–2005 гг. от больных ОВП полиовирусы были изолированы в 9,5% случаев. В 2006–2008 гг. выделение полиовирусов статистически достоверно снизилось до 3,4% ($p < 0,05$). В 2009 г., когда в стране была введена вакцинация детей первого года жизни инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ), не было выделено ни одного полиовируса.

Особая ситуация сложилась в 2010 г., когда на территорию России был импортирован из Таджикистана дикий полиовирус типа 1, процент обнаружения полиовирусов у детей с клиникой ОВП достиг 9,8%, что можно объяснить проведением дополнительной иммунизации на фоне ухудшившейся эпидемической обстановки [10, 11].

В 2011–2012 гг. процент обнаружения полиовирусов у больных ОВП снизился до 2,2%. В 2013 г.

процент выделения вакцинных полиовирусов неожиданно увеличился до 9,4%, поскольку в пробах от 7 больных ОВП, проживающих на 5 административных территориях СПб РЦ, были обнаружены полиовирусы типа 3. Все полиовирусы по результатам ВТД были вакцинными. Важно отметить, что все эти дети получили 4–5 прививок против полиомиелита — 2 дозы инактивированной и 2–3 дозы оральной вакцины. Явления острого вялого паралича наступали на 4–36-й дни после последней прививки оральной полиомиелитной вакциной, при этом серии вакцины были разными:

Ребёнок Ф. (1 год 7 мес.) из Архангельской области, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 7-й день после вакцинации.

Ребенок Г. (1 год 10 мес.) из Архангельской области, получил 2 дозы ИПВ + 3 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 7-й день после вакцинации.

Ребёнок В. (1 год 11 мес.) из Псковской области, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 15-й день после вакцинации.

Ребёнок Б. (2 года 8 мес.) из Вологодской области, получил 2 дозы ИПВ + 3 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 36-й день после вакцинации.

Ребёнок А. (1 год 8 мес.) из Республики Карелия, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 4-й день после вакцинации.

Ребёнок К. (1 год 8 мес.) из Нижегородской области, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 7-й день после вакцинации.

Ребенок М. (1 год 10 мес.) из Нижегородской области, получил 2 дозы ИПВ + 2 дозы ОПВ, выделял полиовирус типа 3 на 9-й день после вакцинации.

У двоих из этих детей при проведении серологического исследования было отмечено 4-кратное нарастание титров антител к эталонному полиовирусу и к выделенному вирусу типа 3 во второй сыворотке крови. Детекция полиовирусов типа 3 от нескольких больных, проживающих на разных территориях СПб РЦ, после получения 4 или 5 доз полиомиелитной вакцины разных серий была за-

Таблица 1

Случаи острых вялых параличей и вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом в разные годы

| Годы | Число случаев ОВП | Число проб от больных и контактных | Число выделенных полиовирусов | Процент проб с полиовирусами $M \pm m$ |
|-----------|-------------------|------------------------------------|-------------------------------|--|
| 1998–2005 | 608 | 1380 | 131 | 9,5±0,79 |
| 2006–2008 | 165 | 413 | 14 | 3,4±0,89 |
| 2009 | 46 | 109 | 0 | – |
| 2010 | 50 | 133 | 13 | 9,8 |
| 2011–2015 | 277 | 584 | 30 | 5,1±0,91 |
| 2016 | 49 | 104 | 0 | – |
| 2017 | 62 | 133 | 3 | 2,3±1,3 |
| Итого | 1257 | 2856 | 191 | 6,7 |

фиксирована впервые за многолетний период наблюдения. Причины подобной ситуации, скорее всего, могут быть связаны с состоянием иммунной системы детей.

Усредненный процент выделения полиовирусов в 2011–2015 гг. составил 5,1% и был достоверно ниже по сравнению с тем же показателем 1998–2005 и 2010 гг. ($p < 0,05$). Большая часть полиовирусов, обнаруженных в пробах от больных ОВП в 2014–2015 гг., принадлежала к типу 3. Из проб от 2 больных были изолированы смеси полиовирусов типов 1 и 3, в пробах от одного больного были детектированы полиовирусы типов 1, 2 и 3. Все полиовирусы по результатам ВТД оказались вакцинными. В 2016 г. полиовирусы от больных ОВП и контактных лиц выделены не были. В 2017 г. в лаборатории СПб РЦ было изолировано 3 вакцинных полиовируса, 1 из которых относился к типу 1 и 2 – к типу 3.

Важно отметить, что в течение анализируемого периода в некоторых случаях предварительный диагноз «Острый вялый паралич» после рассмотрения Федеральной комиссии был окончательно классифицирован как «Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит» [12]. С 1998 по 2017 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 132 случая заболевания ВАПП, из них в 1998–2008 гг. 109 случаев, в 2009–2017 гг. – 23 случая [13]. Данные о регистрации случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 1998–2017 гг. представлены на рисунке.



Рис. Зарегистрированные случаи вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 1998–2017 гг.

С 1998 по 2006 г. случаи ВАПП в России регистрировали довольно часто, до 13–14 случаев в год [14]. Важно отметить, что соотношение случаев ВАПП среди реципиентов вакцины и контактных было не одинаковым в разные годы. До 2008 г. большинство заболеваний ВАПП было зафиксировано у реципиентов оральной полиомиелитной вакцины, а в последующие годы стали преобладать случаи ВАПП среди детей, находившихся в близком контакте с недавно привитыми детьми [13]. Среди общего числа случаев ВАПП процент заболеваний у реципиентов вакцины с 1998 по 2017 г. был ра-

вен 65,2%, тогда как в 2009–2017 гг. этот процент (26%) стал значительно ниже [15]. Такая ситуация связана с принятием на федеральном уровне документов об использовании инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ) для вакцинации детей в возрасте до 1 года. Это позволило снизить ежегодное число случаев ВАПП вплоть до полного их отсутствия в 2009 г. Положительная динамика уменьшения числа ВАПП была нарушена в 2010 г., когда на территорию России был импортирован дикий полиовирус типа 1 из Таджикистана [11]. В 2010 г. было зарегистрировано 5 случаев ВАПП на территориях двух регионов РФ, все эти случаи ВАПП были выявлены у детей из закрытых детских учреждений, имевших контакт с детьми, недавно привитыми ОПВ. Включение в Национальный календарь профилактических прививок РФ вакцинации детей в возрасте до 1 года с использованием не менее 2 доз ИПВ (при этом для детей из закрытых детских учреждений вакцинация против полиомиелита должна проводиться только инактивированной вакциной) способствовало тому, что в 2011–2012 гг. на территории страны случаи ВАПП не регистрировались. Однако в 2013 и 2014 гг. вновь были выявлены случаи ВАПП, в основном среди контактных детей в домах ребенка [16, 17]. В 2015 г. случаев ВАПП в стране не было. В 2016 г. был зарегистрирован 1 случай ВАПП у реципиента ОПВ. В 2017 г. было зарегистрировано 6 случаев ВАПП, 3 случая – у реципиентов вакцины и 3 случая – у непривитых детей, которые контактировали с выделителями полиовирусов.

Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) чаще возникает после получения первой дозы оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ), как правило, у реципиентов с первичными или вторичными иммунодефицитами [18]. Кроме того, ВАПП может возникать у непривитых или не полностью привитых детей, не являющихся реципиентами ОПВ, но имевших контакт с детьми, недавно привитыми оральной полиомиелитной вакциной, которые могут выделять вакцинные полиовирусы в течение 2 месяцев после иммунизации. В качестве основных причин возникновения ВАПП можно назвать отсутствие прививок (часто необоснованное) у детей, которые должны быть привиты против полиомиелита в соответствии с возрастом. Это обстоятельство способствует развитию ВАПП у непривитых детей, находившихся в контакте с недавно привитыми детьми. Кроме того, это может приводить и к возникновению ВАПП у реципиентов вакцины в связи с нарушением требований санитарного законодательства при проведении иммунизации против полиомиелита и отсутствием настороженности у медицинских работников в случае, когда на вакцинацию родители приводят непривитых детей, которые по возрасту

уже должны иметь прививки инактивированной вакциной. Две первые прививки инактивированной вакциной в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, предшествующие дальнейшей иммунизации оральной полиомиелитной вакциной, служат защитой от развития ВАПП у детей.

Из 1257 случаев острых вялых параличей, зарегистрированных на 14 административных территориях России, относящихся к СПб РЦ, 15 случаев (1,2%) были классифицированы как вакциноассоциированный паралитический полиомиелит. Из них 9 детей не были привиты против полиомиелита и 6 детей получили от 1 до 4 доз полиомиелитной вакцины. В качестве примера можно привести описание нескольких случаев.

Случай ВАПП в Архангельской области: ребенок Т., 22.01.1998 года рождения был госпитализирован с острым вялым параличом 05.10.1998 г. в возрасте 8 месяцев. Ребенок не был привит против полиомиелита. Дата начала паралича не установлена. Из проб фекалий, взятых на 2-й, 3-й и 5-й дни после госпитализации, был изолирован вакцинный полиовирус типа 1. В сыворотках крови, взятых на 3-й и 15-й дни после госпитализации, был зафиксирован 4-кратный прирост антител к полиовирусу типа 1 (1:128 и 1:1024). При осмотре на 60-й день после госпитализации были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у контактного лица.

Случай ВАПП в Псковской области: ребенок А., 21.04.1999 года рождения. Паралич был впервые отмечен врачом 05.09.1999 г. в возрасте 4 месяцев, когда ребенок получил первую дозу оральной полиомиелитной вакцины. Ребенок не был госпитализирован и не был обследован. В возрасте 6 месяцев он был повторно привит оральной вакциной. Через 2 месяца после получения второй дозы вакцины острый вялый паралич был официально зарегистрирован (23.12.1999 г.). Из пробы фекалий, взятой 24.12.1999 г., был изолирован вакцинный полиовирус типа 3. Экскреция полиовируса продолжалась в течение 2,5 месяцев после второй прививки, после первой вакцинации прошло 4,5 месяца. По окончании госпитализации были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у реципиента оральной полиомиелитной вакцины.

Случай ВАПП в Саратовской области: ребенок З., 03.11.2000 г. рождения. Острый вялый паралич был зарегистрирован 14.06.2002 г. в возрасте 1 года 8 месяцев. Ребенок с иммунодефицитом (типогаммаглобулинемия) не был привит. Из проб фекалий со 2-го до 78-го дня от начала паралича был изолирован вакцинный полиовирус типа 2.

В сыворотке крови, взятой на 2-й день болезни, не было антител к полиовирусам типов 1 и 3, титр антител к полиовирусу типа 2 — 1:16, в сыворотке крови от 20-го дня болезни был выявлен 4-кратный прирост антител к полиовирусу типа 2 (1:64). Было обследовано 4 детей, контактировавших с ребенком З. в больнице, у 4 детей, трое из которых не были привиты, были обнаружены полиовирусы типа 2. На 60-й день болезни у ребенка З. были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у контактного лица.

Случай ВАПП в Псковской области: ребенок Б., 05.03.2004 года рождения. Острый вялый паралич был зарегистрирован 30.07.2004 г. в возрасте 4,5 месяцев после получения одной дозы оральной полиомиелитной вакцины (14.07.04). Из пробы фекалий, взятой 06.08.2004 г., был изолирован вакцинный полиовирус типа 2. В пробах, взятых на 43 — 44-й, а также на 59 — 60-й дни болезни были обнаружены полиовирусы типов 1 и 2. Затем экскреция полиовируса типа 1 прекратилась, но полиовирус типа 2 продолжал выделяться на 75-й и 90-й дни болезни (105 дней после вакцинации). Во второй сыворотке крови, взятой на 45-й день болезни, отмечено 4 — 8-кратное нарастание титров антител к полиовирусам типов 1, 2 и 3 (1:512) по сравнению с сывороткой крови от 6-го дня болезни. При осмотре на 60-й и 90-й дни болезни были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у реципиента оральной полиомиелитной вакцины.

Случай ВАПП в Саратовской области: ребенок Ш. 21.05.2003 года рождения. Острый вялый паралич зарегистрирован 07.02.2005 г. в возрасте 1 год 8 месяцев после получения четвертой дозы оральной полиомиелитной вакцины. Паралич развился на 60-й день после ревакцинации. Из проб фекалий, взятых на 1-й, 2-й, 30-й и 45-й дни от начала паралича, был изолирован вакцинный полиовирус типа 2. Экскреция полиовируса продолжалась в течение 4 месяцев после вакцинации. В сыворотках крови, взятых на 1-й и 30-й дни от начала паралича, отсутствовали антитела к полиовирусам типов 1, 2 и 3. После иммунологического исследования был поставлен диагноз «Болезнь Брутона» (агаммаглобулинемия) и назначена заместительная терапия. При осмотре на 60-й день болезни были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у реципиента оральной полиомиелитной вакцины.

Случай ВАПП в Архангельской области: ребенок Т., 18.10.2014 года рождения. Острый вялый паралич зарегистрирован 20.07.2016 г. в возрасте 1 год 9 месяцев после получения первой дозы

полиомиелитной вакцины. Для вакцинации была использована не инактивированная, а оральная полиомиелитная вакцина (двухкомпонентная). При выборе вакцины медицинские сотрудники ориентировались на возраст ребенка, а не на его реальный вакцинальный статус. Острый вялый паралич развился через 12 дней после иммунизации ОПВ (02.08.2016). Из проб фекалий были изолированы полиовирусы типов 1 и 3. В сыворотке крови, взятой на поздних сроках от начала паралича, были обнаружены антитела к полиовирусам в титрах: PV1 — 1:256, PV3 — 1:32. При осмотре на 60-й день болезни были зафиксированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — ВАПП у реципиента оральной полиомиелитной вакцины.

Случай ВАПП в Санкт-Петербурге: ребенок К., 09.07.2017 года рождения, не вакцинирован против полиомиелита по возрасту. Острый вялый паралич зарегистрирован 26.09.2017 в возрасте 10 недель. Был госпитализирован в реанимацию (тетрапарез и парез мышц диафрагмы), больше месяца находился на искусственной вентиляции легких. Из проб фекалий, взятых на 3-й и 5-й дни болезни, был изолирован полиовирус типа 3. В сыворотке крови, взятой на 2-й день болезни, были обнаружены антитела к полиовирусам типов 1, 2 и 3 в титрах 1:32 (вероятно, материнские), в сыворотке крови от 20-го дня болезни был выявлен 4-кратный прирост антител только к полиовирусу типа 3 (1:128). Было обследовано 7 лиц, контактировавших с больным. У сестры больного в возрасте 19 месяцев, получившей три дозы ИПВ (до 10 месяцев), также был выделен полиовирус типа 3. У девочки были выявлены антитела к полиовирусу типа 3 в титре >1:512, титры антител к полиовирусам типов 1 и 2 были равны 1:32. По-видимому, сестра явилась источником полиовируса для больного К., источник полиовируса для нее не удалось установить. При осмотре на 60-й день у больного К. были зафик-

сированы остаточные параличи. Окончательный диагноз — паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной у контактного лица.

Нами было проведено секвенирование фрагментов генома VP3-VP1 и VP1-2A, а также полное секвенирование участка генома, кодирующего протеин VP1, 45 штаммов полиовирусов, изолированных от больных с диагнозами ВАПП и ОВП, а также от контактных лиц. Большинство изученных штаммов имели нуклеотидные замены [19]. У 3 штаммов, выделенных от больных ВАПП, процент нуклеотидной дивергенции с вакцинными штаммами на участке генома VP3-2A колебался от 0,7% до 1,4%, а на участке генома VP1 составил 0,9 — 1,1% (табл. 2).

Такие штаммы классифицируют как вакцинно-родственные полиовирусы (ВРПВ) [20]. У ряда штаммов, также выделенных от больных ВАПП, процент нуклеотидных замен был ниже. Тем не менее, все эти штаммы являются важными для Программы ликвидации полиомиелита, они приобретают значение как индикаторы возможных проблем, особенно на последних стадиях реализации Программы. Даже небольшое число нуклеотидных замен может приводить к повышению нейровирулентности штамма и его трансмиссивности [18]. Примером могут служить штаммы полиовирусов типа 2, выделенные от ребёнка З. со 2-го по 78-й день от начала паралича (Z2-SA1345), имевшие вакцинное происхождение, но измененные по результатам ВТД по сравнению с вакцинным штаммом Sabin. На геномном участке VP3 были обнаружены аминокислотные замены, также была выявлена нейровирулентная мутация (Т-->С) на участке генома, кодирующем белок VP1. Вирусы с такими же характеристиками были обнаружены у 4 контактных по палате детей и в пробах сточной воды из канализационного коллектора больницы. Важно отметить, что полиовирусы, выделенные из проб от 3 больных ВАПП, были межтипowymi рекомбинантами [19, 21]. У 1 ребенка — реци-

Таблица 2

Процент нуклеотидных замен на разных участках генома у штаммов полиовирусов

| Штамм | Случай | ВТД | Профиль участка 3D-3' | Процент нуклеотидных замен на участке VP1 | Процент нуклеотидных замен на участке VP3-2A | Замены аминокислот |
|-------------|--------|-----|-----------------------|---|--|--------------------|
| T1 — AR260 | ВАПП | NSL | S1 | 0,9% | 0,7% | 0,8% |
| G2 — SP474 | ВАПП | SL | S2 | 0,9% | 0,8% | 0,8% |
| A3 — PS607 | ВАПП | NSL | S3 | 1,1% | 1,4% | 1,4% |
| M2 — SP682 | ВАПП | SL | S2/S1/S3 | — | 0,3% | 0,4% |
| M3 — SP682 | ВАПП | SL | S3 | — | 0,3% | 0,6% |
| V3 — VO610 | ВАПП | SL | S3 | — | 0,2% | 0,6% |
| S2 — MU876 | ВАПП | SL | S2/S1 | — | 0,3% | 0,2% |
| Z2 — SA1345 | ВАПП | NSL | S2/S1 | 0,2% | 0,2% | 0,3% |

пациента ОПВ были изолированы полиовирусы типов 2 и 3, полиовирус типа 2 (M2-SP682) был тройным рекомбинантом (S2/S1/S3). У 2 детей, которые не были привиты против полиомиелита, были обнаружены полиовирусы типа 2 (S2-MU876 и Z2-SA1345), являющиеся рекомбинантами (S2/S1). У привитого ребенка рекомбинантный штамм образовался в процессе репликации полиовирусов разных типов в одной клетке кишечного эпителия. Непривитые дети были инфицированы рекомбинантными вирусами вследствие их контакта с недавно привитыми детьми.

Полученные результаты приводят к выводу о том, что среди детского населения с высоким уровнем охвата вакцинацией ОПВ возможна длительная персистенция и циркуляция вакцинородственных полиовирусов. Поскольку число детей, получающих ОПВ в соответствии с календарем прививок, велико, каждый невакцинированный ребенок имеет высокую вероятность оказаться в контакте с одним или несколькими недавно вакцинированными детьми. Особенно опасны такие контакты в стационарах и домах ребенка. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего усиления вирусологического надзора за полиовирусами с использованием вирусологических и молекулярных методов. Только широкое вирусологическое исследование проб от больных позволило нам выявить скрытую циркуляцию вакцинородственных штаммов полиовирусов на территориях СПб РЦ, где уровень охвата вакцинацией является традиционно высоким.

Заключение

В постсертификационный период на территориях СПб РЦ обеспечивается поддержание свободного от полиомиелита статуса; показатели, характеризующие качество эпидемиологического и вирусологического надзора за полиомиелитом и острыми вялыми параличами, отвечали требованиям, регламентированным национальной и международной системами надзора за полиомиелитом. На всех 14 территориях случаи ОВП были выявлены и зарегистрированы. Несмотря на введение в Национальный календарь иммунизации инактивированной полиомиелитной вакцины риск развития вакциноассоциированного паралитического полиомиелита как у непривитых детей, так и у реципиентов вакцины все еще существует. Среди всех случаев ОВП 1,2% заболеваний были классифицированы как вакциноассоциированный паралитический полиомиелит.

Для предотвращения риска развития вакциноассоциированного паралитического полиомиелита необходимо:

– поддерживать 95% охват детей прививками против полиомиелита;

– сократить до минимума число необоснованных медицинских отводов и отказов от вакцинации против полиомиелита;

– доводить до сведения родителей преимуществ вакцинации против полиомиелита всеми доступными средствами информации;

– строго соблюдать санитарное законодательство, в частности, требования СП 3.1.2951-11 «Профилактика полиомиелита» при проведении вакцинации детей.

Литература

1. Двадцать лет работы в Глобальной программе ликвидации полиомиелита / М.А. Бичурина [и др.]. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 88 с.
2. Polio Endgame Strategy 2019-2023 [Internet]. World Health Organization [cited 2019 Apr 24]. Available from: <http://polioeradication.org/who-we-are/polio-endgame-strategy-2019-2023/>
3. Проблемы ликвидации полиомиелита : монография / Г.Г. Онищенко [и др.]. — СПб. — 2008. — 304 с.
4. Романенкова, Н.И. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации / Н.И. Романенкова М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // ЖМЭИ. — 2011. — № 6. — С. 32-36.
5. Polio laboratory manual. World Health Organization, Geneva, Switzerland; c 2004. 157 p.
6. Van der Avoort HG, Hull BP, Hovi TJ, et al. Comparative study of five methods for intratypic differentiation of polioviruses. *J. Clin. Microbiol.* 1995 Oct; 33(10): 2562–2566.
7. Yang CF, De L, Holloway BP, et al. Detection and identification of vaccine-related polioviruses by the polymerase chain reaction. *Virus research.* 1991 Jul; 20 (2): 159–179.
8. Crainic R, Couillin P, Blondel B, et al. Natural variation of poliovirus neutralization epitope. *Infection & Immunity.* 1983 Sep; 41 (3): 1217–1225.
9. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994 Nov; 22 (22): 4673-4680.
10. Романенкова, Н.И. Роль эпидемиологического надзора за мигрантами в системе надзора за полиомиелитом / Н.И. Романенкова [и др.] // ЖМЭИ. — 2012. — № 6. — С. 27-31.
11. Yakovenko ML, Gmyl AP, Ivanova OE, et al. The 2010 outbreak of poliomyelitis in Tajikistan: epidemiology and lessons learnt. *Euro Surveill.* 2014 Feb; 19(7): 20706.
12. Шакарян, А.К. Клиническая характеристика случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 2006-2016 гг. / А.К. Шакарян, В.К. Таточенко, О.Е. Иванова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2019. — Т. 17, № 1. — С. 115-123.
13. Ivanova OE, Ereemeeva TP, Morozova NS, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the Russian Federation in 1998-2014. *Int J Infect Dis.* 2018 Nov; 76: 64-69. doi: 10.1016/j.ijid.2018.08.017
14. Иванова, О.Е. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998–2005 гг. / О.Е. Иванова [и др.] // ЖМЭИ. — 2007. — № 5. — С. 37-44.
15. Иванова, О.Е. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит в Российской Федерации в период изменения схемы вакцинации (2006–2013 гг.) / О.Е. Иванова [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2016. — Т. 61, № 1. — С. 9–15.

16. Иванова, О.Е. Риск развития случаев острого вялого паралича и вакциноассоциированного полиомиелита в закрытых детских коллективах — домах ребенка и детских лечебных стационарах / О.Е. Иванова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — № 1. — С. 14 — 18.

17. Романенкова, Н.И. Характеристика вакцинных полиовирусов, выделенных в закрытых детских коллективах (домах ребенка) / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // Вопросы вирусологии. — 2010. — Т. 55, № 2. — С. 42-46.

18. Cherkasova EA, Yakovenko ML, Rezapkin GV, 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 Jan; 79(2): 1062 — 1070.

19. Romanenkova NI, Guillot S, Rozaeva NR, et al. Use of a multiple restriction fragment length polymorphism method for detecting vaccine-derived polioviruses in clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* 2006 Nov; 44(11): 4077 — 4084.

20. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV) [Internet]. GPEI guidelines; c 2016. World Health Organization [cited 2019 Apr 24]. Available from: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Au-g2016_EN.pdf

21. Cuervo NS, Guillot S, Romanenkova N et al. Genomic features of intertypic recombinant Sabin strains excreted by primary vaccines. *J. Virol.* 2001 Jul; 75(13): 5740 — 5751.

References

1. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Rozaeva N.R. et al. 20 years of work at Global Polio Eradication Initiative. Saint-Petersburg; 2018 (in Russian).

2. Polio Endgame Strategy 2019-2023 [Internet]. World Health Organization [cited 2019 Apr 24]. Available from: <http://polioeradication.org/who-we-are/polio-endgame-strategy-2019-2023/>

3. Onishchenko G.G., Drozdov S.G., Lyalina L.V. et al. Problems of poliomyelitis eradication. Saint-Petersburg; 2008 (in Russian).

4. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. *Jurnal microbiologii.* 2011; 6: 32-36 (in Russian).

5. Polio laboratory manual. World Health Organization, Geneva, Switzerland; c 2004. 157 p.

6. Van der Avoort HG, Hull BP, Hovi TJ, et al. Comparative study of five methods for intratypic differentiation of polioviruses. *J. Clin. Microbiol.* 1995 Oct; 33(10): 2562 — 2566.

7. Yang CF, De L, Holloway BP, et al. Detection and identification of vaccine-related polioviruses by the polymerase chain reaction. *Virus research.* 1991 Jul; 20 (2): 159 — 179.

8. Crainic R, Couillin P, Blondel B, et al. Natural variation of poliovirus neutralization epitope. *Infection & Immunity.* 1983 Sep; 41 (3): 1217 — 1225.

9. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting position-specific gap penalties and weight matrix choice. *Nucleic Acids Res.* 1994 Nov; 22 (22): 4673-4680.

10. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. *Jurnal microbiologii.* 2012; 6: 27-31 (in Russian).

11. Yakovenko ML, Gmyl AP, Ivanova OE, et al. The 2010 outbreak of poliomyelitis in Tajikistan: epidemiology and lessons learnt. *Euro Surveill.* 2014 Feb; 19(7): 20706.

12. Shakaryan A.K., Tatochenko V.K., Ivanova O.E. et al. *Infectioznye bolezni.* 2019; 17(1): 115-123 (in Russian).

13. Ivanova OE, Ereemeeva TP, Morozova NS, et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the Russian Federation in 1998-2014. *Int J Infect Dis.* 2018 Nov; 76: 64-69. doi: 10.1016/j.ijid.2018.08.017

14. Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Leshchinskaya E.V. et al. *Jurnal microbiologii.* 2007; 5: 37-44 (in Russian).

15. Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Morozova N.S. et al. *Vo-prosy virusologii.* 2016; 61(1): 9 — 15 (in Russian).

16. Ivanova O.E., Romanenkova N.I., Ereemeeva T.P. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2005; 1: 14 — 18 (in Russian).

17. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. *Vo-prosy virusologii.* 2010; 55(2): 42-46 (in Russian).

18. Cherkasova EA, Yakovenko ML, Rezapkin GV, 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 Jan; 79(2): 1062 — 1070.

19. Romanenkova NI, Guillot S, Rozaeva NR, et al. Use of a multiple restriction fragment length polymorphism method for detecting vaccine-derived polioviruses in clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* 2006 Nov; 44(11): 4077 — 4084.

20. Classification and reporting of vaccine-derived polioviruses (VDPV) [Internet]. GPEI guidelines; c 2016. World Health Organization [cited 2019 Apr 24]. Available from: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/09/Reporting-and-Classification-of-VDPVs_Au-g2016_EN.pdf

21. Cuervo NS, Guillot S, Romanenkova N et al. Genomic features of intertypic recombinant Sabin strains excreted by primary vaccines. *J. Virol.* 2001 Jul; 75(13): 5740 — 5751.

Авторский коллектив:

Романенкова Наталья Ивановна — ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Розаева Надежда Рашитовна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н., тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: rozaeva-n@mail.ru

Бичурина Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Канаева Ольга Ильинична — научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru

Чхинджерия Ирина Григорьевна — начальник отдела эпидемиологии Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу; тел.: 8(812)575-81-04, e-mail: epidnadzor@78.rospotrebnadzor.ru