

За редакцією В.І. ЗАДОРЖНОЇ

**ПОЛІОМІЄЛІТ:
ІМУНОПРОФІЛАКТИКА
ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ЕВОЛЮЦІЮ
ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ**

ДІА
Київ • 2012

УДК 616.98:578.835.15]–615.373+6616.98–036.22
ББК 55.141
П50

Поліомієліт: імунопрофілактика та її вплив на еволюцію епідемічного процесу / В.І. Задорожна, А.Ф. Фролов, Н.Л. Зубкова, [та ін.]; за редакцією В.І. Задорожної. — К.: ДІА, 2012. — 272 с.: іл. — Бібліогр.: с. 238–271.

ISBN 978-966-8311-83-3

У монографії узагальнені сучасні дані щодо стану проблеми ерадикації поліомієліту, наведено історичні аспекти, пов'язані з вивченням цієї інфекції та її збудника, розробки та впровадження поліомієлітних вакцин, обґрунтування стратегії та тактики ерадикації поліомієліту, показано перспективи подальшої реалізації Програми ерадикації. Висвітлено вплив імунопрофілактики на еволюцію епідемічного процесу поліомієліту, оцінено ефективність різних схем імунізації та переваги комбінованих вакцин, що містять поліомієлітні компоненти.

Призначена для імунологів, епідеміологів, вірусологів, інфекціоністів, студентів медичних ВУЗів і біологічних факультетів університетів.

Автори:

**В.І. ЗАДОРОЖНА, А.Ф. ФРОЛОВ, Н.Л. ЗУБКОВА,
І.В. ДЕМЧИШИНА, Г.В. МОЙСЕЄВА, В.І. БОНДАРЕНКО,
Т.О. БУРА, В.В. ВЕДМЕДЕНКО, І.І. КИСЛЯК**

Рецензенти:

Н.О. ВІНОГРАД,

д. м. н., професор, завідувач кафедри епідеміології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Т.О. ЧУМАЧЕНКО,

д. м. н., доцент, завідувач кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету

ISBN 978-966-8311-83-3

© В.І. Задорожна, А.Ф. Фролов, Н.Л. Зубкова,
І.В. Демчшина, Г.В. Мойсеєва, В.І. Бондаренко,
Т.О. Бура, В.В. Ведмеденко, І.І. Кисляк, 2012.

■ ЗМІСТ

ВСТУП	6
Глава 1.	
ЕТИОЛОГІЯ, КЛІНІКА ТА ПАТОГЕНЕЗ ПОЛІОМІЄЛІТНОЇ ІНФЕКЦІЇ	9
1.1. Поліовірус та його характеристика	9
1.2. Клітинний, гуморальний та місцевий імунітет	27
1.3. Клініка та патогенез поліовірусної інфекції	29
1.4. Лікування	34
1.5. Післяполіомієлітний синдром	37
Глава 2.	
ІСТОРІЯ ПОЛІОМІЄЛІТУ ТА ОСНОВНІ ВІХИ БОРОТЬБИ З ЦЬЮ ІНФЕКЦІЄЮ	40
2.1. Довакцинальний період та початок вакцинопрофілактики	40
2.2. Поліомієліт в 1960–1980-х роках. Вплив на епідемічний процес широкомасштабного застосування ОПВ	56
2.3. Поліомієліт у 1990-х роках. Впровадження Глобальної програми ерадикації поліомієліту	68
2.4. Сучасний етап епідемічного процесу поліомієліту	75
Глава 3.	
ОРАЛЬНА ПОЛІОМІЄЛІТНА ВАКЦИНА	87
3.1. Післявакцинальний імунітет та схеми застосування вакцини	88
3.2. Дослідження чинників, що впливають на рівні післявакцинального імунітету	96
3.2.1. Вплив персистенції неpolіомієлітних ентеровірусів на ефективність імунізації ОПВ	96
3.2.2. Імунна відповідь на ОПВ при дисбіозі та її корекція препаратами, що містять живі мікроорганізми ..	107
3.2.3. Стан специфічного імунітету у дітей з аутоімунними захворюваннями	113
3.2.4. Використання імуномодуляторів для підвищення напруженості післявакцинального імунітету проти поліомієліту в експерименті	115
3.2.5. Вплив вуглеводвміщуючих біополімерів бактерій на рівень післявакцинального гуморального імунітету <i>in vitro</i> та <i>in vivo</i>	116
3.3. Переваги та недоліки ОПВ	118
Глава 4.	
ВАКЦИНОАСОЦІЙОВАНИЙ ПАРАЛІТИЧНИЙ ПОЛІОМІЄЛІТ ТА ПОЛІОМІЄЛІТ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З ЦИРКУЛЮЮЧИМИ ПОЛІОВІРУСАМИ ВАКЦИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ..	120

4.1. Класифікація поліовірусів, що походять від вакцинних штамів, та механізми їх утворення	120
4.2. Визначення випадку ВАПП та заходи щодо його профілактики	124
4.3. Характеристика захворюваності на ВАПП у світі та фактори ризику його виникнення	126
4.4. Поліовіруси вакцинного походження та пов'язані з ними спалахи поліомієліту	130
Глава 5.	
ІНАКТИВОВАНА ПОЛІОМІЄЛІТНА ВАКЦИНА	144
5.1. Загальна характеристика ІПВ та її використання в календарях щеплень різних країн	144
5.2. Застосування ІПВ у комбінованих схемах та комбінованих вакцинах	152
5.2.1. Комбіновані схеми імунізації	152
5.2.2. Впровадження ІПВ в Україні	153
5.2.3. Комбіновані вакцини з компонентом ІПВ	161
5.2.4. Переваги та недоліки ІПВ	167
Глава 6.	
ДОДАТКОВІ СТРАТЕГІЇ ІМУНІЗАЦІЇ НАСЕЛЕННЯ ПРОТИ ПОЛІОМІЄЛІТУ	169
Глава 7.	
ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ВАКЦИН 3-ГО ПОКОЛІННЯ ПРОТИ ПОЛІОМІЄЛІТУ	175
Глава 8.	
ОСНОВНІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІОМІЄЛІТУ	182
Глава 9.	
ПОЛІОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ В УКРАЇНІ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ СПЕЦИФІЧНОГО ПОПУЛЯЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ	190
9.1. Динаміка захворюваності на поліомієліт та етапи його ліквідації	190
9.2. Циркуляція поліовірусу серед населення та в об'єктах довкілля на території України	201
9.2.1. Роль поліовірусу в інфекційній патології	201
9.2.2. Поширення поліовірусу серед здорового населення та в об'єктах довкілля	213
9.3. Проблема вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту та ГВП, пов'язаних у часі з імунізацією	218
9.4. Проблемні питання епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом	223
9.9. Характеристика стану специфічного популяційного імунітету	226
ПІСЛЯСЛІВ'Я	234

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

aK	– ацелюлярний кашлюковий компонент
АКДП	– вакцина проти кашлюку, дифтерії та правця
ВАПП	– вакциноасоційований паралітичний поліомієліт
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
вРНК	– вірусна РНК
ГВ	– гепатит В
ГВП	– гострий в'ялий параліч
ГКІ	– гостра кишкова інфекція
ГРВІ	– гостра респіраторна вірусна інфекція
ДІ	– дні імунізації
ЄР	– Європейський регіон
ЄРБ	– Європейське регіональне бюро
ЕВЛ-С	– ентеровіруси людини виду С
ІФА	– імуноферментний аналіз
кРНК	– комплементарна РНК
НДІ	– національні дні імунізації
НІ	– нейрамінін
НПЕВ	– неполіомієлітні ентеровіруси
ОПВ	– оральна поліомієлітна вакцина
дОПВ	– оральна поліомієлітна дивакцина
мОПВ	– оральна поліомієлітна моновакцина
тОПВ	– оральна поліомієлітна тривакцина
ПВВП	– поліовірус вакцинного походження (VDPV – <i>vaccine-derived poliovirus</i>)
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РНК	– рибонуклеїнова кислота
СМ	– серозний менінгіт
ТКІ	– тяжкий комбінований імунодефіцит
ТЦД ₅₀	– доза, що викликає цитопатогенний ефект у 50% тест-культури
IRES	– internal ribosome entry site
PV1	– поліовірус типу 1
PV2	– поліовірус типу 2
PV3	– поліовірус типу 3
Hib	– <i>Haemophilus influenzae</i> типу b

■ ВСТУП



У даному виданні узагальнено тридцятирічний досвід наукової діяльності авторів та світовий досвід боротьби з поліомієлітом, міжнародні зусилля щодо ліквідації якого очолила з 1988 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ).

Проблема поліомієліту в Інституті епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України досліджувалася, починаючи з післявоєнних часів (на той час це були 2 окремі про-

відні установи України з питань епідеміології та інфекційних хвороб). Останні 29 років (1980–2009 рр.) фундаментальні та прикладні дослідження в цьому напрямку здійснювалися в лабораторії, яка була створена в 1980 р. професором Бондаренко В.І. (спочатку Лабораторія екології ентеровірусів – завідувач проф. Бондаренко В.І., з 1996 р. – Лабораторія поліомієліту та інших ентеровірусних інфекцій – завідувач проф. Задорожна В.І.). 21 червня 2002 р. Європейський регіон ВООЗ було сертифіковано як територію, вільну від циркуляції “дикого” поліовірусу та пов’язаних з ним випадків паралітичного поліомієліту, що підтверджено відповідним документом (фото). Немалою є й частка зусиль авторів цієї книги в досягненні такого успіху, зокрема набутті Україною статусу території, вільної від поліомієліту. Значна частина наукової діяльності лабораторії була присвячена розробці теоретичних засад імунопрофілактики поліомієліту, спрямованих на досягнення такого популяційного рівня специфічної захищеності, яка б дозволила припинити циркуляцію “дикого” поліовірусу, та на профілактику вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту. Лише з цього питання були захищені 8 дисертаційних робіт, а отримані результати стали науковим підґрунтям чисельних нормативних документів.

Ми ставили за мету показати значення імунопрофілактики як найбільш ефективного заходу впливу на інтенсивність епідемічного процесу, динаміку його еволюційних змін, обумовлених певними змінами в паразитарній системі, простежити механізми, що викликають ці зміни, висвітлити проблемні питання, що постали на шляху ерадикації.

Незважаючи на досягнуті успіхи в боротьбі з поліомієлітом у світовому масштабі, проблема поліомієліту не тільки не втратила актуальності, а, навпаки, набула ще більшого значення у зв’язку з можливістю завозу “дикого” поліовірусу з територій, що залишаються ендемічними, відновленням його поширення на окремих територіях, які вважалися вільними від цього збудника, циркуляцією поліовірусів вакцинного походження зі зміненими біологічними властивостями, потенційним ризиком виникнення вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту (ВАПП) на тлі застосування оральної поліомієлітної вакцини (ОПВ) та подальшими зусиллями суспільства, спрямованими на досягнення кінцевої мети – сертифікації Земної кулі як території, вільної від поліомієліту.

*Доктор медичних наук, професор
В.І. ЗАДОРЖНА*

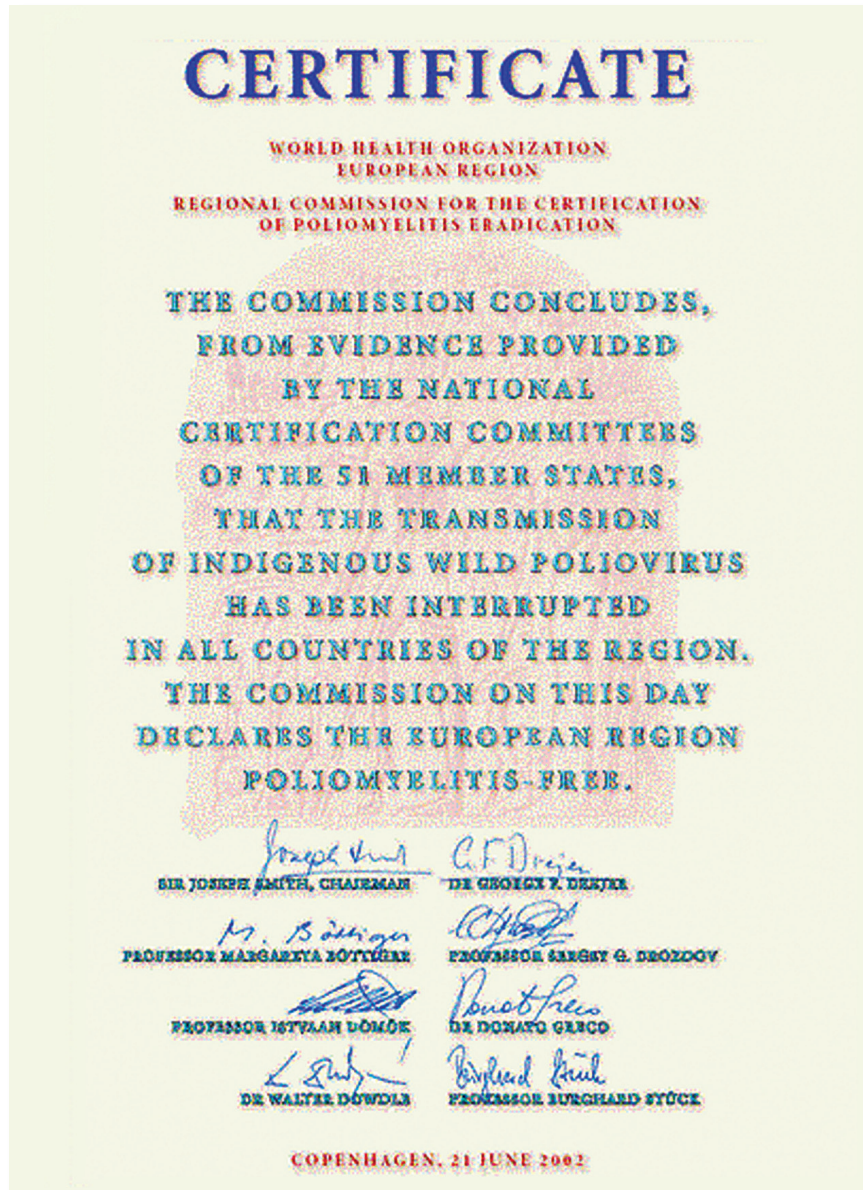


Фото. Сертифікат, що засвідчує припинення циркуляції “дикого” поліовірусу на території Європейського регіону ВООЗ

ЕТИОЛОГІЯ, КЛІНІКА ТА ПАТОГЕНЕЗ ПОЛІОМІЄЛІТНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Поліомієліт є інфекційною хворобою, що етіологічно пов’язана з поліовірусом типів 1, 2 чи 3 та характеризується різноманітністю клінічних проявів — від абортивних до паралітичних форм. Останні є наслідком репродукції вірусу в сірій речовині передніх рогів спинного мозку та рухових ядрах черепно-мозкових нервів. Клініка гострого поліомієліту може бути викликана й іншими ентеровірусами (Коксакі, ЕСНО, ентеровірусом типу 71), рідше — вірусами, що не належать до родини *Picornaviridae*. На теперішній час усі захворювання, що мають клініку гострого поліомієліту, згідно з X випуском Міжнародної Класифікації Хвороб (1995), на підставі топічного підходу об’єднані під загальною назвою “гострий поліомієліт”. У той же час, у даній класифікації враховується й етіологія захворювання. У разі виділення поліовірусу передбачається позначення його природи — вакцинний, дикий завезений, дикий ендемічний [220].

1.1. ПОЛІОВІРУС ТА ЙОГО ХАРАКТЕРИСТИКА

Таксономічне положення поліовірусу. Поліомієліт є першою відомою ентеровірусною інфекцією, найбільш небезпечною, що призводить до значних соціально-економічних наслідків. Ця інфекційна хвороба викликається поліовірусом трьох типів (відповідно PV1, PV2 та PV3) з роду ентеровірусів родини *Picornaviridae*, яка входить до порядку *Picornavirales* (табл. 1). Натепер згідно з останньою редакцією таксономії вірусів (2008 р.) Міжнародного комітету з таксономії вірусів поліовіруси не розглядаються як окремий вид, а включені до виду ентеровірусів людини групи С [334]. Таке рішення було прийнято на

підставі надзвичайно високого ступеня спорідненості вірусів Коксакі А-11, -13 та -20 та поліовірусів за нуклеотидними послідовностями геному, відмінності в якому визначено лише у структурному капсидному регіоні Р1 [340]. Штам *Mahoney* поліовірусу типу 1 є прототипним штамом.

Таблиця 1. Класифікація вірусів родини *Picornaviridae*

Рід	Вид	Серотипи (кількість)
<i>Enterovirus</i>	Bovine enterovirus	2
	Human enterovirus A	17
	Human enterovirus B	56
	Human enterovirus C	10
	Human enterovirus D	3
	Human rhinovirus A	74
	Human rhinovirus B	25
	Porcine enterovirus A	1
	<i>Porcine enterovirus B</i>	2
	<i>Simian enterovirus A</i>	1
<i>Aphthovirus</i>	Foot-and-mouth disease virus	7
	Equine rhinitis A virus	1
<i>Cardiovirus</i>	Encephalomyocarditis virus	1
	Theilovirus	3
<i>Erbovirus</i>	Equine rhinitis B virus	2
<i>Hepatovirus</i>	Hepatitis A virus	1
<i>Parechovirus</i>	Human parechovirus	3
	Ljungan virus	2
<i>Kobuvirus</i>	Aichi virus	1
	Bovine kobuvirus	1
	Porcine kobuvirus	1
	(штам <i>S-1-HUN</i> – кандидат до нового виду)	
<i>Teschovirus</i>	Porcine teschovirus	11

Будова та структурна характеристика поліовірусу. Поліовірус має сферичну форму, тип симетрії – кубічний. Маса віріону дорівнює 8–9 МД. Геном поліовірусу складається із однієї нефрагментованої молекули РНК і містить близько 7500 нуклеотидів. Її молекулярна маса дорівнює 2,5 МД, а діаметр ві-

русної частки – приблизно 27–30 нм при середній товщині прошарку білка близько 30 Е. Рентгенівська структура поліовірусу визначена групою Джеймса Хогла [1, 29, 160, 187, 309, 388]. Поліовіруси належать до найбільш простих вірусів за розмірами та генетичною структурою (рис. 1).

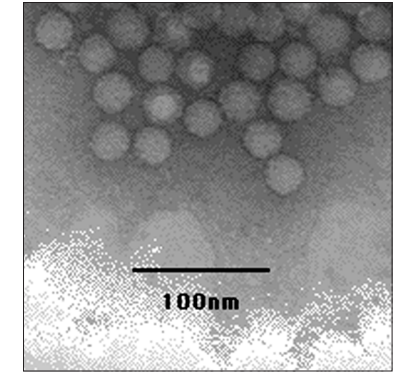


Рис. 1. Поліовірус [329]

РНК-геном поліовірусу всіх трьох типів клонувано і секвеновано. РНК вірусу є інфекційною (РНК+), тобто служить матричною РНК для синтезу вірусних білків.

На кодуючі послідовності припадає 90% від усієї довжини РНК. РНК транслюється в один великий поліпротеїн, з якого потім в результаті протеолітичного розщеплення двома різними вірус-кодуючими протеазами (3C/3CD^{pro} 2A^{pro}) утворюються всі функціонально-активні вірусні білки (рис. 2).

4 капсидних поліпептиди, що є продуктами протеолітичного розщеплення цього поліпротеїну – попередника, позначають-

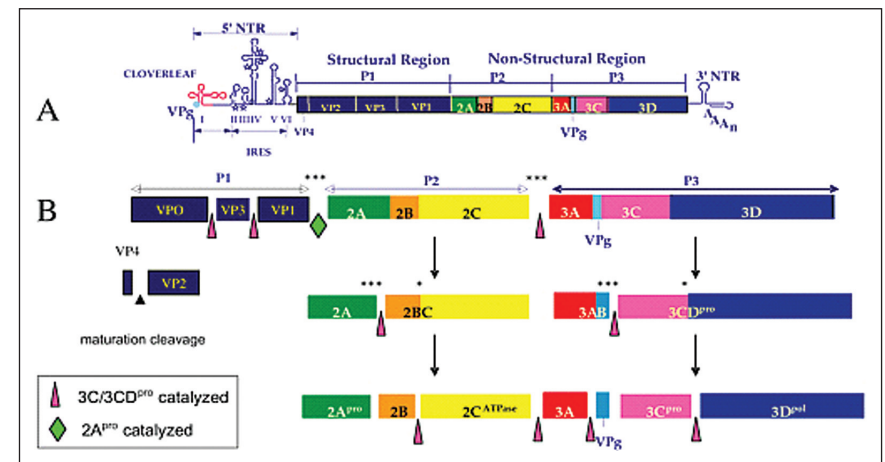


Рис. 2. Організація геному поліовірусу та протеолітичний процесинг поліпротеїну [477]

ся як VP1–VP4. З амінокінцем VP4 ковалентно пов'язана одна молекула міристилату, а з 5'-кінцем РНК — білок VPg. У вірусній частці протеїн складає близько 70%, РНК — 30%.

5'NTR (нетрансляюча область) є консервативною ділянкою геному, яка слугує мішенню для ентеровірус-специфічної ПЛР та гібридаційних проб, що використовується для ідентифікації поліовірусу. Вона знаходиться між 5'-кінцем та початком рамки зчитування і становить близько 10% від довжини РНК. Тут розташовано від 6 до 12 АУГ-ініціаторних кодонів.

У 5'-NTR пікорнавірусних РНК є достатньо довгий (декілька сотень нуклеотидів) структурований елемент (IRES), необхідний для ініціації синтезу білка — до цього місця приєднуються рибосоми. Мутації цього елемента не тільки позначаються на активності трансляції вірусних матриць (оскільки змінюється їх здатність зв'язувати рибосоми), але й супроводжуються зміною біологічних властивостей вірусу.

Із 5'-кінцем РНК ковалентно зв'язаний невеликий вірусоспецифічний глікопротеїн, який перед трансляцією відщеплюється клітинним ферментом.

Ділянка геному VP1 є мішенню для поліовірус-специфічної, поліовірус-себінспецифічної ПЛР та гібридаційних проб. Ця ділянка використовується й для первинного секвенування. Ці методи застосовуються як для ідентифікації, так і внутрішньотипової диференціації штамів поліовірусу, що є важливим для визнання територій, вільних від циркуляції “диких” поліовірусів, моніторингу її ймовірного відновлення, спостереження за формуванням поліовірусів вакцинного походження (ПВВП), молекулярно-епідеміологічних досліджень, зокрема філогенетичного аналізу виділених штамів.

Ікосаедральний капсид поліовірусу, як й інших пікорнавірусів, побудований із субодиниць білка. Квазі-еквівалентна упаковка досягається за рахунок 3 різних поліпептидів, по 60 копій кожного із білків VP1, VP2 та VP3. Асиметричний осередок капсиду містить одну копію кожної із субодиниць білків VP1, VP2, VP3 і невеликого білка VP4. Проте, VP4 захований усередині капсиду і не досягає його поверхні. Капсид збирається з 12-ти компактних пентамірних блоків, де кожен пентамір сформований

тримірами, що містять по одній копії кожного з білків VP1, VP2, VP3. Білок VP1 згрупований навколо осей симетрії 5-го порядку і значно виступає над поверхнею капсиду; субодиниці VP2 і VP3 із різних пентамірів чергуються навколо осей симетрії 3-го порядку. Оскільки VP2 і VP3 — продукти різних генів, вони не можуть бути строго симетричними відносно один одного, але часто ці білки мають схожі просторові структури, що дозволяє говорити про те, що вони псевдосиметричні.

Неструктурні білки кодуються 3'-кінцем геному [388]. Це 7 білків, а саме: 2А, 2В, (2ВС), 2С, 3А, 3В, 3С та 3D (табл. 2). Вони є більш консервативними в порівнянні з капсидними протеїнами.

Таблиця 2. Неструктурні білки поліовірусу та їх функції

Білок	Функції
2А	Цистеїн-протеїназа, розщепляє амінокінець, ініціюючи утворення попередника капсидного протеїну, розщеплює клітинні протеїни, впливаючи на урожай вірусу
2В	Віропорин, приймає участь у перебудові внутрішньоклітинних мембран у процесі вірусної реплікації. Вбудовується в мембрану для утворення пор або каналців, що сприяє збільшенню дифузії маленьких молекул.
2С	Є одним із найбільш консервативних білків, приймає участь у перебудові внутрішньоклітинних мембран у процесі вірусної реплікації. До кінця функції не з'ясовані. Передбачається, що має АТФазну та РНК-зв'язуючу активність.
3А	Містить гідрофобний домен, що приєднує протеїн до мембран, де відбувається реплікація. Приймає участь у мембранній перебудові. Здатний руйнувати секреторний транспорт між ендоплазматичним ретикуломом та комплексом Гольджі та міняти структуру комплексу Гольджі.
3В	Протеїн VPg (геном-зв'язаний протеїн). Ковалентно з'єднується з 5'-кінцем РНК, є праймером для ініціації синтезу РНК.
3С	Кодує протеїназу, що відповідає за розщеплення більшості вірусних та клітинних протеїнів. Приймає участь в реплікації.
3D	РНК-залежна РНК-полімераза, головна субодиниця реплікаційного комплексу, що відповідає за синтез vРНК

Генетичні дослідження та вивчення структури поліовірусу показують, що вже на кінцевих стадіях вірусної збірки вірус набуває метастатичної структури, підготовленої до рецептор-каталізуючих конформаційних змін, які необхідні для входу в клітину [476].

Дослідження із застосуванням моноклональних нейтралізуючих антитіл і вірусів-мутантів, резистентних до них, дозволили виявити 4 основні антигенні сайти поліовірусу. Відносна важливість різних ділянок є різною для кожного з трьох серотипів поліовірусу. Рентгеноструктурні дослідження вірусних часток підтвердили, що антигенні ділянки складаються з амінокислотних залишків, розташованих на поверхні часток в експонованих петлях капсидних білків. Прилеглі ділянки тих же або інших капсидних білків впливають на структуру петель. Цим пояснюється порушення антигенності вірусу при руйнуванні вірусної частки. Поліовірус має також інші антигенні ділянки, що викликають імунну відповідь, проте ці антитіла не відносяться до нейтралізуючих [29, 187].

Репродукція. Незважаючи на тривалі поглиблені дослідження поліовірусу, не всі питання, пов'язані з його розмноженням, з'ясовані, зокрема механізм та місце проникнення в цитоплазму, вивільнення там вірусного геному. Значним досягненням стало впровадження таких методів дослідження, як X-випромінювальна кристалографія, кріоелектронна мікроскопія, електронна томографія та електронна кріотомографія в комбінації з іншими методами, що дозволяють визначати тримірні структури як окремих молекул, так і макромолекулярних комплексів [182, 253, 254, 324, 366]. Крім того, достатньо ефективним є використання флюоресцентної мікроскопії в реальному часі з одночасним застосуванням специфічних міток для геному та капсиду поліовірусу [251]. Саме з використанням останньої методики показано, що ендоцитоз поліовірусу є залежним від тирозин-кінази.

Було показано, що спочатку поліовірус зв'язується зі специфічним білком плазматичної мембрани — рецептором поліовірусу (PVR або CD 155), що відноситься до білкової суперродини імуноглобулінів і є CAM (cell adhesion molecule) - подібною молекулою з 3 позаклітинними Ig-подібними доменами, трансмембранним доменом та С-кінцевим цитоплазматичним доменом (рис. 3).

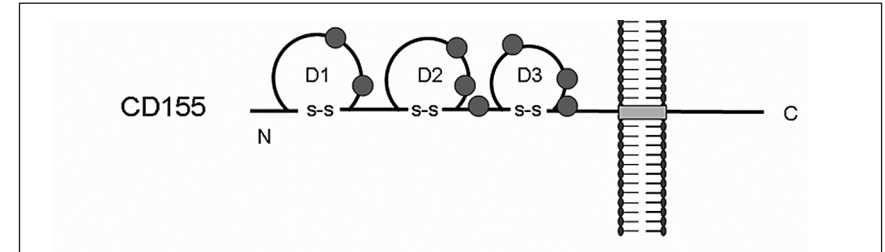


Рис. 3. Структура CD155 (має 3 екстрацелюлярні домени) [330].

Подібні рецептори присутні в багатьох тканинах організму людини, однак для експресії вірусних обов'язкових сайтів необхідні додаткові чинники або модифікація рецепторного протеїну, які б дозволили вірусу до нього прикріпитися (С.L. Mendelsohn et al., 1989).

Рецептор поліовірусу є вершиною п'ятигранної освової структури, що складається з копій одного і того ж білка, і знаходиться в поглибленні (каньйоні). Розмір каньйону менший, ніж розміри імуноглобулінів клітини. При цьому відмічається високий консерватизм ділянок подібних білків для всіх представників родини пікорнавірусів [170].

Прикріплення до рецептора призводить до зміни в структурі капсиду, необхідної для потрапляння геному в цитоплазму. Жоден інший пікорнавірус не здатний використовувати цей білок як клітинний рецептор. Зазначена особливість була використана для отримання рекомбінантної лінії мишачих клітин (L20В), які здатні до експресії людського поліовірусного рецептору. Ця клітинна лінія використовується для селективного виділення поліовірусів і застосовується в лабораторній мережі з діагностики поліомієліту.

Доведено участь протеїнів VP4 та VP1 у проникненні геному поліовірусу в цитоплазму клітини, які здатні в результаті конформаційної зміни утворювати каналці та пори [452, 248]. Певні мутації можуть впливати на цю здатність, що супроводжується зниженням потенціалу потрапляння геному в клітину в процесі інфікування [279]. Припускають, що ці каналці або певне зв'язане з ними хвилювання мембрани дозволяють вірусному геному про-

никати через неї до цитоплазми. В експерименті було показано, що ліпосоми з низьким рівнем вмісту ліпідів та NTA-провідними групами використовуються для зв'язку з His-tag ектодоменами PVR. У подальшому поліовірус просторово трансформується із форми 160S у 135S, результатом чого є вставка VP4 та N-кінців VP1 у клітинну мембрану [455]. Структурне дослідження вірусу в комплексі з мембранним рецептором показало, що поліовірус наближується до PVR своєю 5-опуклою віссю та зв'язується з 5 копіями PVR [254].

Цю структуру з 5 опуклостями можна побачити на моделі поліовірусу (зліва в центрі віріону) (рис. 4), а етап зв'язування — на рис. 5.

Останніми дослідженнями щодо механізмів потрапляння геному вірусу в клітину показано, що слід РНК вірусу (20A) визначено на поверхні капсиду біля 2-опуклої вісі (рис. 4 — справа в центрі віріону), розташованої в напрямку до 5-опуклої вісі [249, 358]. Зв'язані з мембраною вірусні пептиди полегшують переміщення вірусного геному через мембрану плазми або везикули в цитоплазму. Вихід геному приводить до утворення стійкої порожньої частки (80S частка) [242].

Після проникнення вірусної РНК (вРНК) у клітину відбувається цикл реплікації, який починається з транскрипції РНК вірусною полімеразою з 3'-кінця для утворення комплементарної РНК (кРНК). Реплікація відбувається в цитоплазмі і починається на певних периферійних сайтах ядра. Під впливом вРНК у клітині пригнічується синтез білкових факторів, які необхідні для ініціації кепзалежної трансляції, у результаті чого дуже швидко відбувається кепнезалежна трансляція вірусних білків. Можна говорити про 2 протеїнових праймери, які залучають вРНК до реплікації — це VPg та VPgUpU_{OH} [444]. *Cis*-активний реплікаційний елемент у межах відкритої рамки зчитування (ORF) поліовірусної РНК дозволяє вірусній РНК-залежній РНК полімеразі 3D^{Pol} каталізувати конверсію VPg у VPgUpU_{OH}, тобто ковалентний зв'язок вірусного протеїну VPg з уридином (VPg-UUU).

На наступному етапі, який залежить від білкових чинників клітини-хазяїна, на кРНК синтезується вРНК. Синтезована РНК

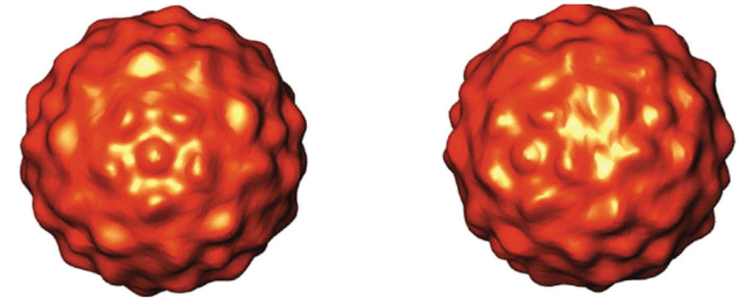


Рис. 4. Ікосаедральна модель поліовірусу (вірусна частка 160S), створена на підставі томографічного зображення [248]

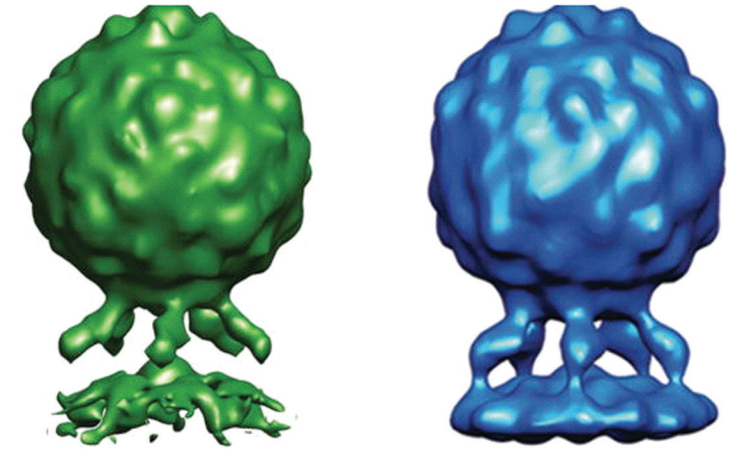


Рис. 5. Кріоелектронна томографія поліовірус-рецептор ліпосомального комплексу [248, 254]

ковалентно зв'язана з білком VPg на 5'-кінці. Капсидні протеїни по типу самозбірки формують незрілий капсид, який містить усі необхідні протеїни, але їх розщеплення до кінцевої форми ще не завершено. На цьому етапі починається інкапсидация позитивної нитки синтезованої РНК з одночасним “дозріванням” капсиду, у результаті чого формується інфекційна вірусна частка. З одного віріону в клітині може утворюватися до 100000–150000 віріонів.

Клітинний життєвий цикл поліовірусу надано на схемі (рис. 6) [449].

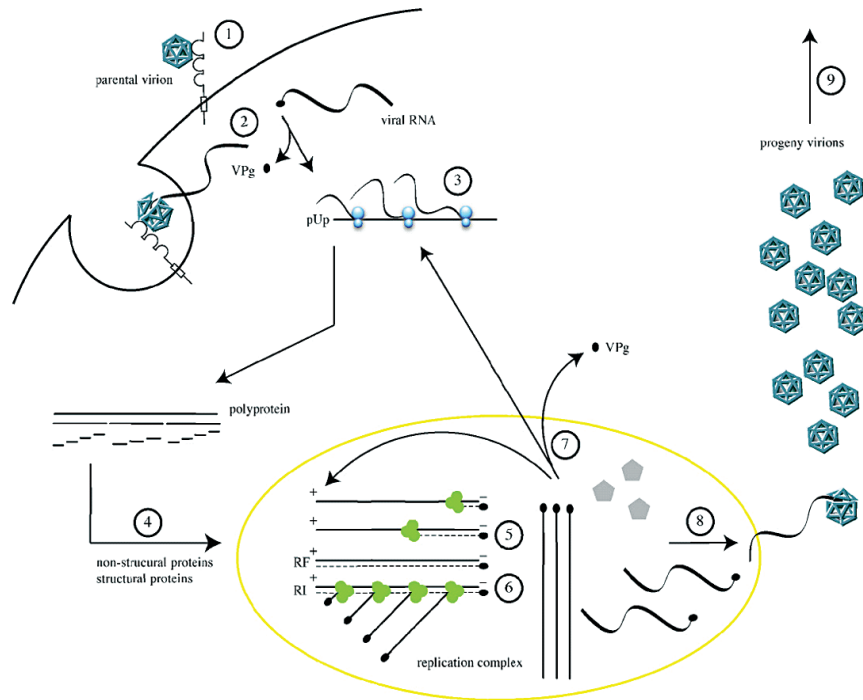


Рис. 6. Клітинний життєвий цикл поліовірусу [449]:

1 – початок прикріплення віріону до клітинної зовнішньої макромолекули CD155, що функціонує як рецептор; 2 – вивільнення вРНК за рахунок рецептор-залежної дестабілізації вірусного капсиду; 3 – клівудж вірусного протеїну VPg клітинною фосфодіестеразою та трансляція вРНК за рахунок кепнезалежного (IRES-опосередкованого) механізму; 4 – протеолітичний процесинг вірусного поліпротеїну призводить до формування зрілих структурних та неструктурних протеїнів; 5 – позитивна нитка РНК служить матрицею для синтезу комплементарної негативної нитки, утворюючи реплікативну форму; 6 – ініціація множини позитивних ниток з однієї негативної нитки – проміжна реплікаційна форма; 7 – недавно синтезовані позитивні РНК-молекули можуть служити матрицею для трансляції; 8 – або пов'язані з капсидними попередниками, впливаючи на інкапсидацію та індукуючи клівудж VP0; 9 – формування потомства віріонів та лізис у наслідок цього інфікованої клітини.

У дослідженнях, проведених *in vitro* із використанням перещелювальної клітинної культури *HeLa*, у процесі трансляції РНК⁺ нитка та нещодавно синтезований вірусний протеїн представляють утворення, подібне до дисперсного ендоплазматичного ретикулуму [293]. Окремі поліовірусні везикулярні кластери з'являються в ендоплазматичному ретикулумі й утворюють реплікаційний комплекс, який містить нещодавно синтезовані РНК⁻нитки. Комплекси швидко переміщуються через мікроканальці в перинуклеарну область для участі в синтезі РНК⁺ ниток. Для повноцінного функціонування реплікаційного комплексу необхідним є гуанідин, відсутність якого в умовах експерименту приводила до неможливості відновлення функціонування комплексу. Скоріше за все, РНК⁺ нитки повертаються до утворення, подібного до дисперсного ендоплазматичного ретикулума, для того, щоб після lag-фази розпочати синтез РНК⁻ та РНК⁺ ниток, мігруючи до периферії ядра. Питання щодо ролі гуанідину в процесі реплікації поліовірусу *in vivo* та *in vitro* продовжують дискутуватися.

За допомогою електронної мікроскопії простежено поверхневі зміни інфікованих поліовірусом клітин (*in vitro*) (рис. 7) [354].

Весь життєвий цикл поліовірусу триває 6–10 годин (табл. 3).

Таблиця 3. Життєвий цикл поліовірусу в динаміці [415]

Час після інфікування клітин поліовірусом	Зміни, що відбуваються в клітині, та етапи репродукції вірусу
Близько 30 хвилин	Різне зниження синтезу клітинного протеїну
Близько 1–2 годин	Різне зниження клітинного макромолекулярного синтезу, маргінація хроматину (втрата гомогенного виду ядра)
Близько 2,5–3 годин	Початок синтезу вірусного протеїну, вакуолізація цитоплазми, починаючись біля ядра з подальшим розповсюдженням
Близько 3–4 годин	Пермеабілізація плазматичної мембрани
Близько 4–6 годин	Вірусна збірка в цитоплазмі (іноді видимі кристали)
Близько 6–10 годин	Лізис клітин, вихід вірусних часток

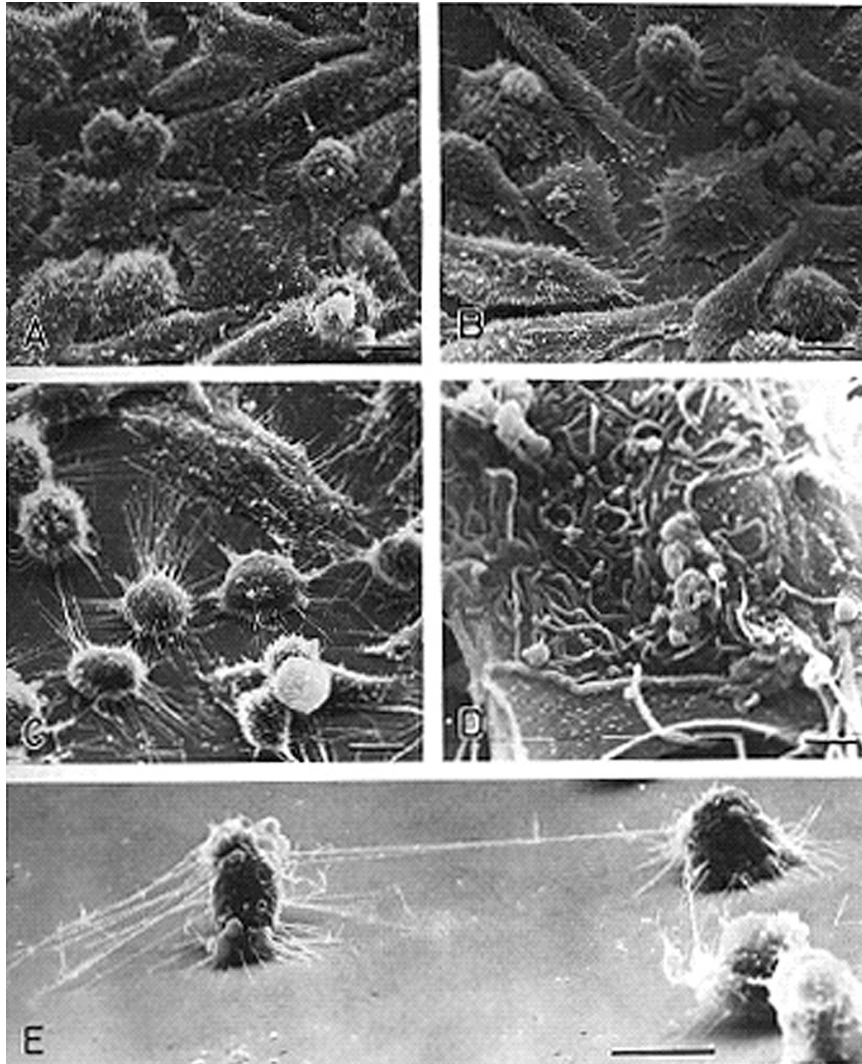


Рис. 7. Поверхневі зміни клітин HEp-2, інфікованих поліовірусом, у часі (дані електронної мікроскопії) [354]:

A – клітини через 3 години після інфікування. Округлення клітин та пікноз. Подовження філоподій; B – клітини через 8 годин після інфікування. Округлення клітин. Подовження філоподій; C – колапс мікрівілл; D, E – клітини через 10 годин після інфікування. З'єднання філоподій.

В експериментальних умовах *in vitro* показано відмінності щодо репродукції поліовірусу в залежності від осмотичного тиску поживного середовища (Е.А. Tolskaya et al., 1966). Зниження цього показника приводило до інгібіції репродукції, при цьому спостерігалася дисоціація популяції поліовірусів, що супроводжувалася появою стійких в умовах гіпотонічного розчину вірусів-мутантів (так званих *osm*-вірусів). На початкових стадіях взаємодія поліовірусу з клітиною була подібною як у фізіологічному, так і в гіпотонічному розчинах. У подальшому відмічалася залежність процесів репродукції від температури та присутності в середовищі цистину, хоча зазначені чинники суттєво не впливали на репродукцію вірусу в ізотонічному розчині. За певних умов у гіпотонічному розчині припиняється утворення інфекційного вірусу, у той же час, спостерігається значний синтез вірус-індукованої РНК. При подальшому зниженні осмотичного тиску синтез вРНК припиняється.

На теперішній час завдяки успіхам щодо визначення механізмів реплікації та збірки вірусних часток вдалося здійснити повний цикл репродукції поліовірусу в безклітинній системі, починаючи з синтезу спочатку комплементарної ДНК бактеріофагу, а потім отримання інфекційної РНК поліовірусу в лабораторних умовах без застосування генетичного матеріалу природного вірусу [261].

Генетична мінливість та генетичні взаємодії. Для РНК-містких вірусів є характерним високий ступінь генетичної мінливості. У них немає механізму видалення помилково включених нуклеотидів. Реплікуючий фермент (РНК-полімераза) працює з високою, але не абсолютною точністю. Ймовірність точкових мутацій дуже висока й у поліовірусу. Вона оцінюється величиною близько 6×10^{-4} на акт реплікації [1]. Ураховуючи розміри пікорнавірусного геному, це означає, що в середньому кожний акт реплікації супроводжується хоча б однією мутацією. Дуже великий урожай вірусів, пов'язаний з тим, що 1 інфікована клітина може продукувати тисячі або навіть десятки тисяч інфекційних часток поліовірусу, обумовлює той факт, що будь-яка вірусна популяція буде містити колекцію геномів, у кожного з яких одна або декілька позицій відрізняються від середньої. Такі віріони можуть розрізнятися й за властивостями. Запро-

грамована “неуважність” при копіюванні генетичного матеріалу має найважливіше значення для адаптаційного потенціалу вірусів. Серед мутантів цілком можуть опинитися віруси, більш пристосовані до будь-яких нестандартних умов. Це стосується реверсії нейровірулентних властивостей у вакцинних поліовірусів, формування циркулюючих ПВВП за рахунок накопичення таких мутацій тощо.

Особливий тип перебудови геномів може відбуватися при одночасному розмноженні двох варіантів вірусу в умовах, недостатньо сприятливих для кожного з них. Є припущення, що вакцинні штами поліовірусу хоча і здатні до розмноження в кишечнику реципієнтів вакцини, мабуть, не повністю адаптовані до цієї ніші [1]. Це припущення базується на тому, що при використанні ОПВ, яка містить одночасно віруси трьох серотипів, вакциновані діти починають швидко виділяти не тільки ревертанти, але й міжтипові рекомбіанти, тобто віруси, різні ділянки геному яких відповідають ділянкам РНК різних вірусів-попередників. Припускають, що ці рекомбіанти краще пристосовані до розмноження в кишечнику.

В експерименті показано, що при інфікуванні поліовірусом одного серотипу рекомбінації спостерігаються з частотою 10^{-4} . При інфікуванні поліовірусами різних серотипів цей показник знижується до 10^{-5} – 10^{-6} . З частотою 10^{-6} відбуваються рекомбінації між поліовірусом та іншими ентеровірусами людини групи С, зокрема вірусом Коксаки А-20 [477].

Маркери для внутрішньотипової диференціації поліовірусу. У період, який передував розвитку молекулярно-генетичних методів дослідження, що натеper застосовуються для внутрішньотипової диференціації штамів поліовірусу, з цією метою використовували наступні методи, які дозволяли за фенотипічними ознаками оцінити нейровірулентність ізолятів [468]:

1. Ознака N — знижена нейровірулентність для мавп.
2. Ознака M — особливості морфології експериментального поліомієліту у мавп.
3. Ознака S — маленький розмір бляшок, що утворюються в культурі клітин під прошарком агару.

4. Ознака d — повільне бляшкоутворення під прошарком агару зі зниженою концентрацією бікарбонату натрію.
5. Ознака rst_{40} — знижена здатність до розмноження при температурі $+40^{\circ}\text{C}$.
6. Ознака MS — повільне розмноження на перещеплювальній культурі MS, одержаної із клітин нирки мавпи.
7. Ознака H — знижена здатність утворювати бляшки на культурах клітин людини.
8. Ознака E — неповна елюція з діетиламіноетилцелюлози при промиванні фосфатним буферним розчином.
9. Ознака AI — підвищення стабільності до прогрівання протягом 60 хв. при 50°C у присутності 1–100 мМ розчину алюмінію хлориду. Ця ознака є характерною для атенуйованих PV1 та PV2.
10. Бентонітовий маркер ($A_{\text{бент}}$) [31] — ступінь афінитету до бентоніту. Зменшення титру на $1,5 \lg$ і більше є характерним для атенуйованого штаму PV1 ($A_{\text{бент}+}$), від $1,5 \lg$ до $0,5 \lg$ — для проміжного ($A_{\text{бент}\pm}$), менше $0,5 \lg$ — для неатенуйованого ($A_{\text{бент}-}$). Вакцинні штами PV2 та PV3, навпаки, мають ознаку $A_{\text{бент}-}$.

Генетичні відмінності атенуйованих та вірулентних варіантів поліовірусу. Між прототипним “диким” та атенуйованим штамами PV1 існує 55 нуклеотидних відмінностей, для PV2 — 23, для PV3 — 11 (Adu F.D., 2005). Відновлення вірулентності відбувається при змінах в позиціях 480, 481 та 472 амінокислотних послідовностей відповідно для PV1, PV2 та PV3.

Сучасні методи диференціації штамів поліовірусу. Натеper найбільш достовірним методом щодо визначення природи поліовірусу з можливістю подальшого філогенетичного аналізу штамів є секвенування певних ділянок його геному. Диференціацію вакцинних та “диких” штамів поліовірусу здійснюють на підставі визначення та порівняння нуклеотидних послідовностей ділянки геному, що кодує VP1 протеїн (більше 1%) [229, 351]. Однак визначення природи поліовірусу утруднюється як можливістю утворення внутрішньо- та міжтипових рекомбіантів (рекомбінації між поліовірусами), так і рекомбінацій з неструк-

турним регіоном інших ентеровірусів людини групи С [233, 342, 420, 430]. Ділянки, де може відбутися рекомбінація, знаходяться в 5'NTR та в неструктурній частині геному в генах, що кодують протеїни 2A, 2B, 2C та 3D, а також у геномі, що кодує VP1 протеїн [246, 281, 357, 373].

Для використання в регіональних референс-лабораторіях з діагностики поліомієліту мережі ВООЗ рекомендовано три основні методи внутрішньотипової диференціації [187]. Це — методи імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням перхресних адсорбованих антисироваток, зондової гібридизації та діагностичної ПЛР.

Фізико-хімічні характеристики поліовірусу та стійкість до чинників довкілля. За біохімічними та біофізичними властивостями поліовіруси схожі з ентеровірусами, але відрізняються від деяких інших пікорнавірусів. Частки поліовірусу мають плавучу щільність 1,34 г/мл. Коефіцієнт седиментації становить 156S. У той же час, за даними McGregor S., Mayor H.D. (1971) цей показник становить 158S і є таким же, як і для риновірусу. Загалом рівні плавучої щільності та коефіцієнт седиментації можуть варіювати в залежності від умов дослідження, сягаючи відповідно 1,44 г/мл та 220S (Wieggers K.J. et al., 1976). Такі показники характерні для щільних поліовірусних часток, які після інкубації при 37°C у 1,5М розчині KCl відновлюють характеристики прототипних штамів.

Поліовіруси, як й інші ентеровіруси, відрізняються підвищеною стійкістю у порівнянні з іншими вірусами до дії різних фізико-хімічних факторів. Це, у значній мірі, обумовлено відсутністю в їх структурі ліпідної оболонки. Вони інактивуються під дією високих температур, етанолу в концентрації 70° і вище. Поліовіруси відносно стійкі до нагрівання у присутності катіонів магнію, до дії кислого рН (рН 3–5 протягом 1–3 годин), лужного рН (до 8–8,5), багатьох звичайних детергентів і дезінфектантів, включаючи мило, неіонні детергенти, ефір, хлороформ та інші розчинники жирів. За стійкістю до слабких кислот поліовіруси й інші ентеровіруси відрізняються від інших пікорнавірусів. Зазначене обумовило той факт, що вакцинні штами поліовірусу використовують як еталонні при дослідженні віруліцидності активності

дезінфікуючих засобів. У попередні роки таким еталоном вважали поліовірус типу 2. Натепер за результатами додаткових досліджень еталономним штамом визначено вакцинний поліовірус типу 1.

Показано інактивуючу дію алюмінію на поліовірус. Вірус, адсорбований на алюмінії, після елюції не мав інфекційних властивостей, що пов'язано з деструкцією капсидних білків.

Вірус зберігає життєздатність протягом декількох тижнів при 4°C і декількох днів при кімнатній температурі, але швидко інактивується під дією висушування, ультрафіолетового світла, високої температури, формаліну та вільного хлору.

За нашими даними вакцинний поліовірус типів 1 та 2 зберігав життєздатність у воді прісних водоймищ при температурі 29°C протягом 11–15 діб. При температурі 18–25°C цей показник подовжувався до 36–43 діб. При температурі 4°C поліовірус типу 1 визначали протягом 105 діб, у той час, як поліовірус типу 2 — протягом 119–127 діб.

При прогріванні протягом 30 хв. при температурі 50°C інфекційна активність поліовірусу різко знижується. Однак для поліовірусу типів 1 та 2 у досліді при зазначених вище параметрах було показано наявність резистентних до температури мутантів, які в наступному зберігали здатність до репродукції в клітинній культурі, ознаки gct_{40} та d штамів-попередників та були генетично стабільними [436]. За даними електронної мікроскопії у цих віріонів спостерігалась інтактна морфологічна структура, у той час, як інші віріони після прогрівання перетворилися в частки, що втратили РНК. Було визначено єдине заміщення послідовності в нуклеотиді 2741 регіону Р1 геному, що обумовило заміну валіну на аланін у 87-му положенні капсидного білка VP1. Припускають, що саме ця амінокислота може визначати резистентність вірусу до нагрівання. Наведені дані є додатковим підтвердженням гетерогенності вірусної популяції за різними гено- та фенотипічними ознаками.

Тривалість життєздатності поліовірусу при зберіганні продуктів харчування в умовах холодильнику перевищує термін, що передбачений строками їх споживання. Так, на листовому салаті інактивація віріонів на 90% відбувається за 11,6 днів, білокачанній капусті — за 14,2 дні, замороженій полуниці — за 6,4 дні, на свіжій малині та зеленій цибулі за аналогічний період

зниження кількості життєздатних віріонів не відбулося [356]. Тривале збереження вірусів, для яких є характерним фекально-оральний механізм передачі, є значною проблемою щодо овочів та фруктів, які не підлягають термічній обробці [236, 245, 257, 299, 321, 355, 364, 423]. Однак, і при термічній їх обробці не завжди вдається усунути ризик продуктів як фактору передачі поліовірусу. Так, показано збереження інфекційної активності поліовірусу в гамбургерах. При концентрації його в устрицях 10^4 віріонів на 1 г їх інактивація на 87% відбувалася за 8 хв. при 100°C , за 29 хв. — при 90°C , на 93% — за 30 хв. при 97°C , на 90% — при 75°C за 8 хв. [423].

Достатньо ефективними щодо поліовірусної деконтамінації продуктів харчування є різного виду випромінювання. Обробка гама-випромінюванням молюсків загальною масою менше 3,1 кг призводила до інактивації поліовірусу на 90%. Аналогічний рівень інактивації спостерігався й у воді при її обробці високою дозою випромінювання ($1,92 \text{ kGy}$). Ультрафіолетове випромінювання використовується для знезараження поверхонь та обробки води. Довжина хвиль повинна становити 245–285 нм (оптимальна — 254 нм), при цьому доза для інактивації поліовірусу в 3–4 рази перевищує дозу для інактивації *E. coli*.

У стабільних лабораторних умовах поліовірус у клінічних зразках або зразках з навколишнього середовища в замороженому стані зберігає інфекційність протягом багатьох років, при зберіганні в холодильнику — багатьох місяців, а при кімнатній температурі — днів та тижнів [36].

Зазвичай ступінь стійкості вірусів, що виділені з об'єктів навколишнього середовища є вищим, ніж у лабораторних штамів. Присутність органічних речовин, а також адсорбція вірусу на зважених частках сприяють збереженню поліовірусу. Тривале їх виживання спостерігається при контамінації пористих матеріалів. Різні фізико-хімічні фактори, під дію яких можуть підпадати поліовіруси в навколишньому середовищі, можуть сприяти відбору з гетерогенної популяції найбільш стійких варіантів вірусу та закріпленню цієї ознаки в подальшому.

Достатньо висока стійкість поліовірусів до чинників довкілля, що обумовлює тривале їх зберігання поза організмом людини,

набуває особливого значення при розгляді епідеміологічного аспекту інфекції, що викликається цим збудником, зокрема механізмів та факторів передачі поліовірусу.

1.2. КЛІТИННИЙ, ГУМОРАЛЬНИЙ ТА МІСЦЕВИЙ ІМУНІТЕТ

Роль клітинного імунітету при поліовірусній інфекції людини з'ясована недостатньо. Натепер доведено, що пікорнавіруси здатні долати клітинні механізми противірусного захисту шляхом пригнічення синтезу клітинних РНК і білків, процесів ядерно-цитоплазматичного транспорту та секреції. Показано участь протеаз 2А та 3С і мембранних білків 2В та 3А пікорнавірусів у цих процесах [33]. Виявлено 4 ступеня пригнічення експресії клітинних генів і показано, що вони взаємно доповнюють один одного.

Визначення розподілу специфічних сироваткових імуноглобулінів за субкласами у хворих на паралітичний поліомієліт, здорових дорослих, що отримали бустерну дозу ОПВ, та дітей після введення 1-ої дози інактивованої поліомієлітної вакцини (ІПВ) показало превалювання IgG1 та IgG3, що характерно й для інших вірусних антитіл (табл. 4) [343].

Таблиця 4. Розподіл специфічних сироваткових імуноглобулінів за ізотипами (за даними I. Julkunen et al., 1987)

Групи обстежених	Число осіб	IgG				IgM	IgA
		IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		
Пацієнти з паралітичним поліомієлітом	4	++++	– або низькі титри	++++	– або низькі титри	+	++++
Дорослі: бустерна доза ОПВ	5	53%	3%	25%	2%	9%	8%
Діти: 1-а доза ІПВ	7	51–63%	– або низькі титри	12–21%	– або низькі титри	23–33%	– або низькі титри

При ревакцинації ІПВ осіб, які раніше отримували ОПВ чи ІПВ, суттєвої різниці щодо рівнів IgG, які були представлені, головним чином, субкласом IgG1, у плазмі крові не виявлено [322]. Однак IgG3-відповідь у реципієнтів ІПВ була більш виражена до поліовірусу типів 1 та 3 ($P < 0,05$). IgG2 у низьких титрах були визначені лише у декількох обстежених з обох груп. Не було виявлено закономірності щодо індукції специфічних IgG4. У поодиноких випадках IgG до поліовірусів усіх типів виявляють у слині вакцинованих.

Специфічні IgM пропонують визначати як у сироватці крові, так і в спинномозковій рідині з діагностичною метою у хворих з підозрою на поліомієліт протягом 2–28-го дня від розвитку паралічу (Nibbeling R. et al., 1994). Для цього застосовують імуноферментні тест-системи. У певної частки реципієнтів ОПВ та ІПВ IgM до поліовірусів усіх типів виявляються в плазмі крові навіть після бустерної дози вакцини [322].

Антитіла, що нейтралізують поліовірус, є типоспецифічними, за винятком мінімальних перехресних реакцій між поліовірусами типів 1 та 2. Зруйновані нагріванням (особливо у присутності детергенту) поліовірусні частки, викликають індукцію антитіл, що реагують із ентеровірусами багатьох типів. Ці антитіла зазвичай не є нейтралізуючими. Імунні сироватки, які отримують на тваринах до кожного типу вірусу, у більшості випадків є високо типоспецифічними і використовуються для визначення серотипу вірусу в реакції нейтралізації.

При ревакцинації ІПВ IgA визначали в плазмі крові протягом 28 днів (період спостереження), однак їх рівні у осіб, що раніше були імунізовані ОПВ, мали вищі значення, ніж у тих, хто під час вакцинального комплексу отримував лише ІПВ ($P = < 0,01$). Крім того, реципієнти ОПВ мали імуноглобуліни обох субкласів (IgA1 та IgA2), у той час, як реципієнти ІПВ — лише IgA1 в низьких титрах. Моніторинг специфічних сироваткових IgA в популяції, де використовують лише ІПВ, пропонують застосовувати з метою підтвердження відсутності циркуляції поліовірусу [323].

Гіпотеза про те, що антитіла до гангліозиду M1 (анти-GM1 аутоантитіла) приймають участь у патогенезі післяполіомієлітного синдрому, не підтвердилася [297]. Анти-GM1 у таких пацієнтів

визначали з частотою 14%, що не відрізнялося від результатів, отриманих при обстеженні хворих на поліомієліт, пацієнтів із синдромом Гієна-Барре, аміотрофічним латеральним склерозом та здорових донорів.

Секреторні антитіла відіграють значну роль, запобігаючи приживленню вірусу на слизових оболонках. Зазначене є однією з переваг використання ОПВ перед інактивованою вакциною. На прикладі пацієнтів з дефіцитом IgA, вакцинованих ОПВ, показано значно вищу роль щодо елімінації вакцинного поліовірусу з кишечника специфічних секреторних IgA у порівнянні з секреторними IgM (Savilahti E. et al, 1988). Екскреція поліовірусу в усіх хворих (8 осіб) спостерігалася протягом 5 тижнів (період спостереження), у той час, як у контрольній групі така тривалість виділення вірусу була виявлена лише в однієї дитини з 9 обстежених. Це свідчить про значення специфічних IgA поряд з іншими чинниками щодо попередження формування персистенції цього вірусу.

Натепер розроблено тест-системи на основі ІФА для визначення секреторних антитіл до поліовірусу трьох типів у слині [282]. У вакцинованих ОПВ секреторні IgA виявляються у слині та фекаліях на відміну від реципієнтів ІПВ, у яких специфічні IgA в цих субстратах виявляють лише в поодиноких випадках [322].

1.3. КЛІНІКА ТА ПАТОГЕНЕЗ ПОЛІОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Вірус інфікує клітини глотки, мигдаликів, шийних лімфатичних вузлів та тонкого кишечника, що мають специфічні білкові рецептори, до яких поліовірус може кріпитися з наступним проникненням і розмноженням. Реакція неімунного організму людини на інфікування “диким” поліовірусом може бути різною та проявлятися у вигляді персистенції різної тривалості, легкого захворювання, із симптоматикою з боку респіраторного тракту, серозного менінгіту або паралітичного поліомієліту. Останній спостерігався в довакцинальний період, приблизно, у 1% інфікованих. При первинному інфікуванні у імунокомпетентних людей поліовірус визначається протягом 1–2 тижнів у глотці,

1–2 місяців — у фекаліях (навіть при безсимптомному перебігу інфекції) та близько 1 тижня — у крові. Зазначене обумовлює існування одночасно декількох механізмів передачі збудника, серед яких фекально-оральний та крапельний. Людина є єдиним резервуаром поліовірусу. Інкубаційний період у середньому становить 7–14 днів, але може мати інтервал 3–35 днів.

Первинна репродукція поліовірусу відбувається в глотці та кишечнику. Надалі можливо його потрапляння до лімфатичної системи та в кров. За рахунок вірусемії відбувається дисемінація збудника в лімфатичні вузли, селезінку, печінку, легені, серцевий м'яз та накопичення в коричневому жирі, який є своєрідним депо вірусу [165]. Ці дані отримані в експерименті на тваринах, у хворих людей ураження цих органів зазвичай клінічно не проявляється. Ураження нервової системи є наступним етапом розвитку інфекційного процесу, що відбувається за рахунок проникнення вірусу через ендотелій дрібних судин або по периферійним нервам до центральної нервової системи із швидким зростанням титру вірусу протягом 1–2 днів та наступним різким його зниженням. Це зумовлює гострий початок паралічу (від декількох годин до 1–3 днів).

Розмноження вірусу порушує мотонейрони, що знаходяться в сірій речовині передніх рогів спинного мозку та ядрах рухових черепно-мозкових нервів у стволі головного мозку і відповідають за рух м'язів. Такі ураження клітин є незворотними. У залежності від обсягу та локалізації вони супроводжуються розвитком гострих в'ялих парезів або паралічів м'язів кінцівок, тулубу або обличчя. На місці загиблих клітин утворюються нейронофагічні вузлики з наступним розростанням гліозної тканини. Спостерігається запальний процес оболонки мозку, що супроводжується синдромом серозного менінгіту.

Для поліомієліту є характерним мозаїчне ураження нервових клітин спинного мозку, що супроводжується розвитком асиметричних паралічів, і є однією з диференціальних ознак гострого поліомієліту. Паралічі характеризуються периферійною локалізацією, втратою сухожильних рефлексів з наступною атрофією уражених м'язів. Частіше страждають проксимальні м'язи у порівнянні з дистальними, зокрема нижніх кінцівок.

Розповсюдження поліовірусу в організмі інфікованого може припинитися на будь-якому з описаних вище етапів, що, у свою чергу, і визначає клінічну картину цієї інфекції (табл. 5) [165]. Клінічні прояви паралітичного поліомієліту обумовлені рівнем ураження центральної нервової системи, у залежності від чого його поділяють на спинальну, бульбарну, понтинну та змішані (бульбоспинальна, понтоспинальна, бульбопонтоспинальна).

Натепер у рамках реалізації Програми ерадикації поліомієліту (із січня 1997 р.) введено стандартне визначення випадку поліомієліту, згідно з яким тільки випадок гострого в'ялого паралічу (ГВП), при якому виділено поліовірус, класифікується як поліомієліт.

При паралітичному поліомієліті головними ознаками, що мають діагностичне значення, є наступні [161]:

- гострий початок захворювання;
- наявність менінгоградикулярного синдрому;
- поява розладів руху в перші 4–5 днів захворювання;
- швидке наростання парезів (частіше до 2 днів);
- паралічі в'ялі зі збереженням чутливості;
- рання поява атрофії м'язів (2–3-й тиждень);
- відсутність тазових розладів, пірамідної симптоматики;
- зміни в лікворі за типом серозного менінгіту;
- стійкість паралічів (понад 60 днів).

Диференціально-діагностичні ознаки гострого паралітичного поліомієліту наведені в табл. 6 [165]. Синдром ГВП може також спостерігатися при гострому поліомієліті, викликаному неполіомієлітними ентеровірусами, поперечному мієліті, травматичному невриті, інфекційних та токсичних нейропатіях, інсектицидному отруєнні, бореліозі, тяжкій міастенії, порфірії, ботулізмі, трихінольозі, шистосомозі, періодичних паралічах (зазвичай аутосомнодомінантна патологія). Зазначене необхідно враховувати при здійсненні епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом, зокрема активному виявленні випадків ГВП.

Згідно з діючою на теперішній час системою епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом кожний випадок ГВП у дітей до 15 років повинен бути оцінений комісією фахівців через 60 днів після початку паралічу щодо постановки заключного

Таблиця 5. Характеристика клінічних форм поліомієліту в залежності від локалізації вірусного ураження

Клінічні форми	Локалізація вірусного ураження	Прояви	Тривалість
Інапарантна	Розмноження вірусу в кишечнику	Без будь-яких клінічних проявів	Від декількох днів до декількох років (у поодиноких випадках при імунodefіцитних станах)
Абортивна	Вірусемія	Загальноінфекційні симптоми без ознак ураження нервової системи: помірна гарячка, інтоксикація, незначний головний біль, помірні катаральні явища, дисфункція кишечнику тощо	3–7 днів
Менінгсальна (серозний поліомієліт)	Проникнення вірусу в центральну нервову систему з запальною реакцією оболонки мозку. Не включено субклінічного ураження мотонейронів	Синдром серозного менінгіту. Гострий початок, можливий од-но- чи двохвильовий перебіг. Близько у 50% хворих — горизонтальний ністагм	3–4 тижні
Паралітична	Проникнення вірусу в центральну нервову систему з ураженням мотонейронів у сірій речовині ствола головного мозку та спинному мозку	Має 4 періоди: препаративний паралітичний відновлювальний резидуальний	Декілька годин — 2–3 дні (може бути відсутнім) Декілька годин — 2–3 дні 6 міс. — 1 рік Залишкові явища назвжди
Спинальна	Шийний, грудний, поперековий відділи спинного мозку	Частіше ураження нижніх кінцівок. Активні рухи неможливі або обмежені. Тонус м'язів знижений. Сухожильні рефлекси знижені або відсутні	
Бульбарна	Ядра рухових нервів, розташованих у стволі мозку (ІІ, ІV, VI, VII, IX, X, XI, XII пари)	Розлад глитання, фонації, мови, патологічна секреція слизу, обтурація дихальних шляхів. Можливо ураження дихального та серцево-судинного центрів.	
Понтинна	Ізольоване ураження ядра лицевого нерву (VII пара) в області варолева моста	Слабкість або повна нерухливість мімичних м'язів обличчя, частіше з одного боку	
Змішана	Ураження ядер черепно-мозкових нервів та спинного мозку	Ураження ствола мозку із залученням дихального центру, парези та паралічі скелетних м'язів	

Таблиця 6. Диференціально-діагностичні ознаки гострого паралітичного поліомієліту та схожих захворювань [165]

Захворювання	Гарячка	Клінічна симптоматика	Ліквор	Результат
Гострий поліомієліт	Типова	В'ялі парези та паралічі, асиметричні, без порушення чутливості, без газових порушень, без пірамідних знаків і трофічних (пролежні) порушень	Запальні зміни по типу серозного менінгіту	Прогредієнтність, рецидиви відсутні. Типові залишкові явища у вигляді в'язлих парезів та м'язових атрофій
Полірадікуло-нейропатія	Відсутня	В'ялі парези та паралічі, симетричні, з порушенням чутливості по нервово-тичному типу	Нормальний із підвищеним білком	Часто видужання. Можливий рецидивуючий перебіг. Можливі залишкові явища
Гострий мієліт	Частіше виражена	Сластичні або в'ялі парези в залежності від рівня ураження, тазові та трофічні порушення (пролежні), розлад чутливості по провідниковому типу	Запальні зміни	Часто залишкові явища
Кістково-суглобна патологія	Частіше виражена	Збереження сухожильних рефлексів, біль при пасивних рухах у суглобах, щадна хода, відмова від ходи	Нормальний	Видужання
Неврит лицевого нерву	Зазвичай відсутня	Периферичний парез лицевого нерву, часто болючість тригемінальних точок, іноді спонтанні болі в половині обличчя, сльозотеча, порушення смаку на 1/2 язика	Нормальний	Видужання або залишкові явища
Гострий поліомієліт іншої неутонченої етіології	Частіше відсутня, але може бути виражена	В'ялі парези, частіше легкі і в будьякій м'язовій групі. Можуть бути важкі форми	Зазвичай нормальний. Можуть бути запальні зміни	Частіше видужання або мінімальні залишкові явища протягом 2 міс., можуть бути виражені залишкові явища

клінічного діагнозу відповідно до 10-ї Міжнародної класифікації хвороб:

- гострий поліомієліт (викликаний поліовірусом чи іншим ентеровірусом);
- полірадикулонейропатія (синдром Гійєна-Барре, Ландрі);
- поперечний мієліт;
- травматична нейропатія;
- пухлина спинного мозку;
- периферична нейропатія внаслідок інфекції (дифтерія, бореліоз тощо) чи інтоксикації;
- неспецифічне неврологічне захворювання;
- системні захворювання чи порушення метаболізму, захворювання м'язів, кісток;
- паралічі нез'ясованої етіології.

При належному функціонуванні системи епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом переважна більшість виявлених випадків ГВП повинна відноситися до полірадикулонейропатії (синдрому Гійєна-Барре) (близько 80%), найменша — до травматичної нейропатії. Така структура випадків ГВП за клінічним діагнозом свідчить про відсутність гіпердіагностики з метою досягнення індикаторного рівня цього показника епідеміологічного нагляду.

1.4. ЛІКУВАННЯ

Антивірусні препарати. Натепер продовжується пошук специфічних антивірусних препаратів для лікування поліомієліту. Потенційною мішенню для їх дії розглядається так звані *гідрофобні кишені протомерів*, розташовані в каньйоні, що оточує капсидні пентамери вірусу [477]. Блокування такої кишені буде інгібувати роздягання вірусу та запобігати подальшій його репродукції. Найбільш перспективним препаратом з цим механізмом дії розглядався преконорил (WIN63843), розроблений Sterling Winthrop для лікування ентеро- та риновірусної інфекцій. Однак із-за побічної дії, що виникала при комплексному застосуванні з іншими лікарськими засобами, препарат не було ліцензовано. Аналогічний механізм антивірусної дії мають так звані малі мо-

Таблиця 7. Результати дослідження антивірусних препаратів щодо поліовірусу трьох типів [347]

Класи препаратів	Склад	Поліовірусна активність (EC ₅₀ , μM)			Початкове призначення препарату/ шлях введення	Поточний статус
		PV1	PV2	PV3		
Інгібітори реплікації	MRL1237	5,3	4,6	3,8	Досліджується	Дослідження продовжуються
	Enviroxim	0,2	0,06	0,04	Проти риновірусу (оральний/ інтраназальний)	Дослідження припинено в 2-ій фазі
	Disonaril	1,8	0,1	0,1	Проти НПЕВ (оральний)	Дослідження припинено в 1-ій фазі
	Pleconaril	10	1,1	0,22	Проти риновірусу/ НПЕВ (оральний)	2-а фаза для риновірусу (інтраназальний шлях)
	Pirodavir	10	1,7	0,56	Проти риновірусу (інтраназальний)	Дослідження припинено в 2-ій фазі
Капсид-зв'язуючі інгібітори	R75761	0,03	0,003	0,02	Досліджується	Дослідження продовжуються
	ВТА188	0,06	>4,6	>4,6	Проти риновірусу (оральний)	Замінено ВТА798
	ВТА798	?	?	?	Проти риновірусу (оральний)	2-а фаза для риновірусу
	V-073	0,02	0,04	0,01	Проти НПЕВ (оральний)	Доклініка для поліовірусу
Інгібітор 3С протеази	Rupintrivir	0,26	0,31	0,06	Проти риновірусу (інтраназальний)	Дослідження припинено в 2-ій фазі

лекули, які розглядаються як провідні кандидати для отримання специфічних антивірусних препаратів.

Іншою мішенню для дії антивірусних препаратів можуть розглядатися вірускодувачі протеїнази (3С/3СD^{pro} та 2A^{pro}). Ймовірно такі препарати можуть впливати на функції як 3С^{pro}, так і на 3СD^{pro}.

Специфічна активність фармацевтичних препаратів продовжує активно досліджуватися (табл. 7) [347]. Деякі з них в умовах експерименту показують достатньо високу ефективність. При цьому середня ефективна доза (СЕ₅₀) лікарського засобу в більшості випадків відрізняється щодо поліовірусу різних типів. Такі дослідження натеper проходять різні стадії доклінічних та клінічних випробувань.

Інші методи лікування. Фізичний спокій має велике значення під час предпаралітичної фази як для зменшення ступеня паралічів, що розвиваються в подальшому, так і для їх попередження [165]. До мінімуму необхідно обмежити будь-які маніпуляції, зокрема ін'єкції.

У лікуванні менінгеальної форми поліомієліту провідне місце належить дегідратаційній терапії. Полегшення хворому приносить люмбальна пункція за рахунок виведення надлишку ліквору. При вираженому корінцевому синдромі призначають анальгетики та теплові процедури (парафін, озокерит, теплові укутування). Показано призначення аскорбінової кислоти в дозі 0,1 г на кг маси тіла дітям віком до 1 року та до 1 г на добу більш старшим дітям (за 4 прийоми).

У предпаралітичному періоді та під час наростання паралічів проводять ті ж самі заходи, що й при менінгеальній формі поліомієліту. Необхідним є покій, обстеження повинно бути зведено до мінімуму. При появі паралічу слід приділяти увагу так званому "лікуванню положенням" (спеціальна укладка тулуба та кінцівок, яка попереджує розвиток м'язової та суглобної тугорухливості і контрактур тощо). У відновлювальному періоді розширюють обсяг лікувальних заходів. Важливе значення має призначення групи медіаторів, антихолінестеразних препаратів, які сприяють передачі нервових імпульсів. Як засіб, що має судинорозширюючий, спазмолітичний, гіпотензивний та стимулюючий вплив

на спинний мозок, використовують дибазол. Крім аскорбінової кислоти призначають вітаміни В₆ та В₁₂. Також призначають анаболічні стероїди.

Особливої уваги потребують тяжкі спинальні та бульбарні форми з порушенням дихання, коли необхідно використовувати апарати штучної вентиляції легень, проводити інтенсивні заходи щодо очищення дихальних шляхів від слизу. Для таких пацієнтів існує постійна загроза аспірації слизу, блювотних та харчових мас, розвитку ателектазу та асфіксії.

Під час раннього відновлювального періоду при паралітичному поліомієліті одне з провідних місць займає лікувальна фізкультура з урахуванням індивідуальних особливостей рухових порушень згідно з шестибальною системою оцінки рухової сфери (від 0 до 5). Кожна оцінка характеризує функціональну можливість окремих м'язів у різних вихідних положеннях з різним ступенем навантаження.

Після 6 міс. захворювання та пізніше призначають повторні курси санаторно-курортного лікування (морські купання, грязьові ванни).

У резидуальному періоді захворювання головну роль відіграють ортопедичні заходи (протезування, оперативне втручання — усунення контрактур, пересадка м'язів тощо) та лікувальна фізкультура.

1.5. ПІСЛЯПОЛІОМІЄЛІТНИЙ СИНДРОМ

Натеper існує термін "післяполіомієлітний синдром", який характеризує появу нових симптомів у пацієнтів, які перенесли поліомієліт десятки років тому (15–45 років) [319]. Головними серед них є біль, втома та слабкість, яка зростає в порівнянні з попереднім періодом. Можливі поява або збільшення атрофії м'язів чи зниження їх тону, поява проблем, пов'язаних із диханням та глитанням. Для постановки діагнозу післяполіомієлітного синдрому висунуто ряд критеріїв, що були визначені у пацієнтів протягом останніх 20 років:

- наявність підтверджених залишкових явищ після перенесеного паралітичного поліомієліту; рідше можуть спостерігатися

випадки втрати незначної кількості моторних нейронів без вираженого дефіциту функцій (це підтверджується електроміографією); крім того, паралітична форма поліомієліту могла бути не діагностованою;

- наявність періоду часткового або повного функціонального відновлення після гострого паралітичного поліомієліту із стабілізацією нейромускулярної функції (зазвичай 15 років та більше);
- поступове прогресування нової м'язової слабкості або аномальної м'язової втоми, з або без загальної втоми, атрофії м'язу або поєднання атрофії м'язу та болю; зазначений стан може почати розвиватися після травми або раптово; рідше з'являються проблеми, пов'язані з диханням та глотанням;
- симптоми зберігаються не менше, ніж 1 рік;
- виключення інших нейром'язових, медичних та ортопедичних проблем як причини цих симптомів.

Післяполіомієлітний синдром не повинен асоціюватися із залишковими явищами паралітичного поліомієліту. Цій проблемі останнім часом приділяють все більше уваги [440]. Натепер вважають, що патогенез розвитку післяполіомієлітного синдрому пов'язаний з більш швидкою дегенерацією мотонейронів, що зберегли свої функції у перехворілих на паралітичний поліомієліт та утворили нові гілки для повторного з'єднання нервової клітини з м'язом (за рахунок чого відбувається), за рахунок феномена "перенапруження".

Частота розвитку післяполіомієлітного синдрому коливається на різних територіях та серед представників різних націй у межах 25–50% від числа осіб, що перехворіли на поліомієліт [417].

У залежності від вірогідності діагнозу паралітичного поліомієліту цей показник може сягати 60%. За даними Національного центру статистики здоров'я (США) близько 440 тис. людей у цій країні мають ризик розвитку цього синдрому. У Європі внаслідок епідемій поліомієліту 20-го сторіччя післяполіомієлітний синдром мають 700 тис. людей [416]. Облік випадків післяполіомієлітного синдрому за умови верифікації цього діагнозу може бути використаний в системі епідеміологічного нагляду за ГВП/

поліомієлітом для ретроспективного аналізу та урахування недоліків його якості попередніх років.

Незважаючи на пошук методів лікування цієї хвороби, на тепер не доведено ефективність будь-якого фармацевтичного препарату. Спроби використовувати стероїди, піридостигмін (местинон), модифініл (провігін), амантадин не показали очікуваного результату. Застосування внутрішньовенного імуноглобуліну позитивно впливало на зменшення больового симптому та поліпшення якості життя. Обмежене дослідження використання ламотригіну (антисудомного препарату) хоча й показало наявність ефекту, але не дозволило зробити вірогідні висновки. Перспективними вважали розробки щодо використання факторів росту нервових клітин, спрямованих на утворення мотонейронами додаткових гілок для з'єднання нервової клітини з м'язом. Однак для інсулін-подібного фактору росту позитивні результати отримані не були. У більшості випадків для таких хворих застосовують симптоматичну терапію та загальні рекомендації, спрямовані на поліпшення способу життя.

ІСТОРІЯ ПОЛІОМІЄЛІТУ ТА ОСНОВНІ ВІХИ БОРОТЬБИ З ЦІЄЮ ІНФЕКЦІЄЮ

2.1. ДОВАКЦИНАЛЬНИЙ ПЕРІОД ТА ПОЧАТОК ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ

Згідно з сучасними уявами історія поліомієліту налічує понад 3500 років. У Копенгагені в музеї “Нова карлсберзька гліптотека” демонструється кам’яна стела, яку знайдено в столиці Стародавнього Єгипту — Мемфісі (рис. 8) [176]. Вона належить до часів правління фараона Аменофіса 111 (1405–1365 рр. до нашої ери).

Зображений на ній жрець має наслідки перенесеного поліомієліту. Це зображення у 1960 р. було перенесено на чеканку професором К.Г. Уманським (Москва) і стало емблемою Інституту поліомієліту та вірусних енцефалітів (Росія).

Хоча наявні докази того, що поліомієліт, як хвороба, існував ще в далекі часи, перший вірогідний його опис відноситься до 1772 р. і пов’язаний з бібліографічними даними Вальтера Скотта, який все життя страждав від наслідків гострого паралічу, що виник у нього на другому році життя. Ця хвороба не привертала до себе уваги майже до кінця XVIII століття, але



Рис. 8. Стародавній жрець із залишковими явищами поліомієліту

вже на початку XIX століття вона була широко розповсюджена географічно, і в ряді країн з’явилися перші описи її клінічної картини. Узагальнені дані щодо головних віх пізнання цієї хвороби надані в таблиці 8.

Таблиця 8. Основні віхи в історії поліомієліту (довакцинальний та перші роки вакцинального періоду) [57, 179, 429]

Рік	Подія
1789	Англійський лікар Майкл Андервуд (Michael Underwood) у роботі “Слабкість нижніх кінцівок” (“Debility of the lower extremities”) робить спробу першого клінічного опису поліомієліту.
1840	Доктор Якоб ван Хайне (Jacob van Heine) проводить перше систематичне вивчення поліомієліту і висловлює припущення про можливу інфекційну природу цієї хвороби. Запропоновані ним підходи до лікування хворих використовувалися і в XX столітті.
1894	Перший великий епідемічний спалах поліомієліту у США (Вермонт) (132 випадки, у т.ч. й дорослі).
1907	Шведський педіатр Івар Вікман (Ivar Wickman) створює клінічну класифікацію поліомієліту
1908	Австрійські лікарі Карл Ландштейнер (Karl Landsteiner) і Ервін Поппер (Erwin Popper) вперше висловлюють гіпотезу про те, що збудником поліомієліту може бути вірус.
1916	Великий спалах поліомієліту у США. Загальна кількість хворих невідома, однак тільки в Нью-Йорці спостерігалось понад 9000 випадків. Спроби контролю за інфекцією заходами ізоляції та карантину виявилися неефективними.
1921	У Franklin Delano Roosevelt розвивається параліч внаслідок перенесеного поліомієліту.
1928	Philip Drinker та Louis Shaw винаходять апарат штучного дихання, комерційне виробництво якого розпочалося трьома роками пізніше.
1935	Maurice Brodie та John Kollmer незалежно один від одного створюють вакцини проти поліомієліту, випробування яких завершується трагічно у зв’язку з виникненням вакциноасоційованих випадків, у тому числі летальних.
1937	Ph.D. Roosevelt створює Національний фонд для паралізованих дітей.
1940	Сестра Elizabeth Kenny прибуває із Австралії до Каліфорнії, де пропонує методи реабілітації хворих з поліомієлітними паралічами (гаряче обгортання та витягування кінцівок).
1942	Створення в США першого інституту для хворих з паралічами (Інститут Sister Kenny).

1943	Створено фонд сестри Кенпу, а запропоновані нею методи лікування визнають у США як стандартні.
1948	Jonas Salk (Д. Солк) вирішує використати для роботи з поліовірусом культуральний метод, запропонований John Enders из Гарвардського університету. Albert Sabin (А. Себін) продовжує дослідити з інфікованими поліовірусом мавпами.
1952	Найбільша кількість випадків поліомієліту у США (близько 58 тис.). Перші позитивні результати обмеженого застосування вакцини Д. Солка.
1954	Широкі клінічні дослідження вакцини Д. Солка.
1955	У Данії вперше в Європі починають проводити імунізацію вакциною Д. Солка. У Москві М.П. Чумаков організовує НДІ проти поліомієліту, де виконується велика робота з проблеми вакцинації проти поліомієліту. Згідно з оціночними даними, у 1951-1955 рр. в країнах Європейського регіону ВООЗ щорічно на паралітичний поліомієліт хворіють близько 28,5 тисяч дітей. У США швидко впроваджується загальнонаціональна програма вакцинації ІПВ.
1956–1958	А. Себін передає штами поліовірусу М.П. Чумакову. На підставі результатів проведених досліджень М.П. Чумаков пропонує програму застосування ОПВ в Естонії. Майже всі країни Європейського регіону (ЄР) починають здійснювати імунізацію.
1957	У США кількість випадків знижується (близько 5600 випадків).
1958–1959	Клінічні дослідження доводять ефективність живої вакцини зі штамів Себіна.
1959	Перша масова імунізація ОПВ проводиться в Естонії. Трохи пізніше й інші республіки Радянського Союзу, а також Угорщина і Польща починають імунізацію ОПВ.
1960	СРСР починає проводити регулярні програми імунізації ОПВ.
1961–1965	У країнах ЄР ВООЗ щорічно на паралітичний поліомієліт хворіє в середньому 7700 дітей, приблизно на 74% менше, ніж на початку 1950-х років. Це чітко демонструє вплив вакцинації на епідемічну ситуацію. ОПВ застосовується в багатьох європейських країнах.
1962	У США вакцина Себіна замінює вакцину Солка.
1964	У США реєструють лише 121 випадок поліомієліту.

Перший медичний опис зробив лондонський педіатр і акушер Underwood у 1789 р. [340]. Ним же було зроблено наголос на тому, що хворіють, головним чином, діти перших 5 років життя. У подальшому незалежно один від одного клінічну картину

поліомієліту в Італії було описано Monteggia в 1813 р, в Індії – лондонським хірургом Shaw у 1823 р. У ті часи це захворювання не вважали рідкісним і пов'язували з прорізуванням зубів, засміченням шлунка або з лихоманкою. Про можливу його інфекційну природу згадувань не зустрічається. До 1865 р. немає повідомлень про великі епідемії. Про розповсюдження поліомієліту протягом ХІХ сторіччя можна тільки припускати.

Першим, хто виказав припущення про локалізацію патологічного процесу в сірій речовині передніх рогів спинного мозку, був шотландський невролог Abercrombie (1828 р.). У 1840 р. цю гіпотезу було представлено німецьким ортопедом Heine (Німеччина) [320].

Застосування гістологічних методів дослідження завдяки розробкам Cornil, що працював у лабораторії Charcot, дозволили в 1872 р. підтвердити гіпотезу щодо залишкових явищ паралічу за рахунок атрофії передніх бокових рогів спинного мозку. Пізніше Charcot показав, що параліч супроводжується зменшенням кількості великих рухових клітин – мотонейронів. Це відкриття дозволило ввести термін “poliomyelitis”, що в перекладі з грецької мови означає “polios” – сірий, “myelos” – спинний мозок.

Про поліомієліт як системну хворобу було заявлено норвезьким патологоанатомом Rissler у 1888 р., який виявив зміни в лімфоретикулярних тканинах у померлих від поліомієліту.

Опис першого спалаху на о. Св. Олени належить Чарльзу Беллу (1836 р.). У той же період Бедгем в Англії описав 4 випадки гострого паралічу. Через декілька років у Луїзіані (США) було зареєстровано 10 випадків паралічу у дітей віком до 2 років. Епідемічні спалахи цієї хвороби надалі мали місце в Норвегії (1868 р., 12 випадків), Швеції (1881 р., 13 випадків, 1887 р., Стокгольм, 44 випадки), Франції (1885 р.), в інших країнах Західної Європи та Америки (США, 1893 р., 26 випадків, 1894 р., 132 випадки, у тому числі 18 – з летальним кінцем) [218, 235, 274, 377]. Приблизно з того ж часу поліомієліт став відомий і в Росії [189, 218, 220].

Клінічну класифікацію хвороби було запропоновано Medin у 1890 р. на міжнародному конгресі в Берліні. Ним було показано, що захворювання не обов'язково повинно закінчуватися

розвитком паралічу, а може мати абортівний характер. У 1907 р. Wickman було введено термін “хвороба Гейне-Медіна”, який широко використовувався на початку ХХ сторіччя.

Поліовірус було виділено Lansteiner і Popper у 1908 р. та в наступні роки проведено його вивчення на мавпах [30, 378]. У подальшому вірус було ізольовано Armstrong на мишах та бавовняних щурах (штам Лансінг, 1939 р.), і лише в 1949 р. показано його здатність до репродукції в ембріональних клітинних культурах з наступним розвитком цитопатичної дії (John Franklin Enders, Frederick Chapman Robbins та Thomas H. Weller, м. Бостон). За це відкриття дослідники в 1954 р. отримали Нобелівську премію.

Перші припущення про можливість розвитку несприйнятливості до поліомієліту були виказані шведським педіатром Wernstedt у 1912 р. на підставі тих спостережень, що після підйому захворюваності на певній території протягом деякого часу не відбувається повернення хвороби [378]. У той же період у США Forst та Anderson показали, що сприйнятливими до цієї хвороби є діти молодшого віку, а дорослі мають специфічні антитіла. Надалі було доведено роль осіб без клінічних проявів захворювання в розповсюдженні хвороби та значення карантинних заходів. На підставі серологічних спостережень за ескімоським населенням після спалаху поліомієліту було показано тривалість несприйнятливості після інфікування поліовірусом, яка становила щонайменше 2 десятиріччя, а можливо тривала все життя.

Описані вище епідемічні спалахи були передвісниками великих епідемій ХХ сторіччя (1905 р., Швеція, понад 1000 випадків, 1907 р., Нью-Йорк, 1200 випадків тощо). Таке широко-масштабне розповсюдження хвороби давало підставу говорити про її інфекційну природу (О. Wickman, 1905) [403]. У 1916 р. у Нью-Йорку було зафіксовано вже понад 9000 випадків поліомієліту. При переході захворюваності із спорадичної на епідемічний рівень серед населення виникає поступове чи різке збільшення річної кількості випадків поліомієліту в порівнянні із середньорічною захворюваністю за 10 років, це збільшення поступово прогресує.

Хоча характер епідемічного захворювання в країнах Північної Європи та США поліомієліт почав набувати ще з кінця ХІХ сторіччя, найбільш широке розповсюдження ця загрозна хвороба отримала в 1940–1950-х роках, коли почали реєструватися тисячі та десятки тисяч випадків паралітичного поліомієліту. Серед хворих близько 10% помирали і майже 40% залишалися інвалідами.

У Канаді велика епідемія спостерігалася у 1937 р. із захворюваністю 30,6 випадків на 100 тис. населення. Великі спалахи було відмічено в 1941, 1946, 1947, 1949 і 1952 рр.

Протягом 1937–1950 рр. у США захворіло 226306 осіб. Хоча кількість випадків у 1937–1942 рр. була достатньо високою, епідемічна ситуація різко погіршилася, починаючи з 1943 р. (табл. 9). Від цього часу і до початку застосування інактивованої вакцини (1955 р.), захворюваність набула характеру епідемії з вираженою тенденцією до зростання та нівелюванням міжепідемічних періодів.

Таблиця 9. Динаміка випадків поліомієліту у США (1937–1964 рр.) [333]

Рік	Кількість випадків (загалом)	Рік	Паралітичні випадки	Непаралітичні випадки
1937	9514	1951	10037	18349
1938	1705	1952	21269	36610
1939	7343	1953	15648	19944
1940	9804	1954	18308	20168
1941	9086	1955	13850	15135
1942	4167	1956	7911	7229
1943	12450	1957	2499	2986
1944	19029	1958	3697	2090
1945	13624	1959	6289	2136
1946	25698	1960	2525	665
1947	10827	1961	988	324
1948	27726	1962	792	148
1949	42033	1963	396	53
1950	33300	1964	106	16

У 1952 р. у США було зареєстровано близько 58000 випадків. Це був рекордний рівень для цієї країни, що відповідає показнику 36,2 випадкам на 100 тис. населення. Спостерігається тенденція до подорослішання захворюваності, що можна наочно простежити на даних штату Массачусетс, де наприкінці 1940-х — початку 1950-х років серед захворілих майже половину становили особи старше 10 років (рис. 9) [386].

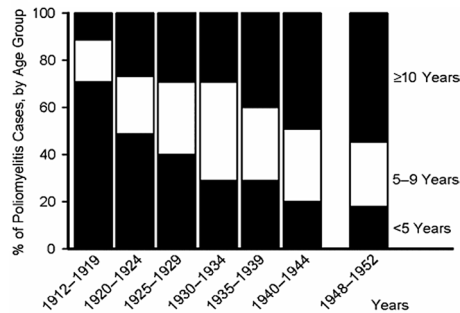


Рис 9. Віковий розподіл захворілих на поліомієліт у штаті Массачусетс (США) у 1912–1952 рр. (за С.С. Daue, 1955) [386]

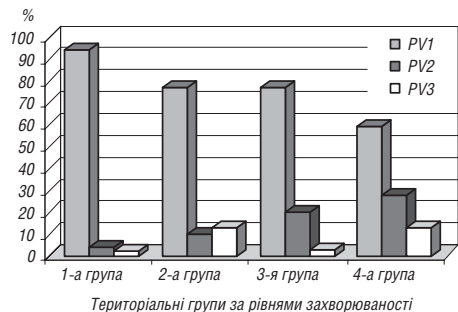


Рис. 10. Етіологічна роль поліовірусу кожного типу на територіях з різними рівнями захворюваності на поліомієліт (частка штамів поліовірусу кожного типу серед загальної кількості ізолятів) (США, 1952 р.) (за А. Shelokov et al., 1955) [386]

Серед етіологічних агентів поліомієліту спостерігається превалювання PV1. Аналіз ролі поліовірусу кожного типу було проведено з урахуванням рівнів захворюваності на окремих територіях США, які було згруповано наступним чином: 1-а група — рівень захворюваності на 100 тис. населення становив 103–455 випадків; 2-а група — 43–94; 3-я група — 16–40; 4-а група — 4–15 (рис. 10). Із зниженням рівня захворюваності простежувалася тенденція до підвищення етіологічної ролі PV2.

Випадки поліомієліту в зазначений період відмічаються на Алясці, у Гренландії. У країнах Латинської Америки захворюваність була нижчою, ніж у Канаді і США, спалахи було зареєстровано в Пуерто-Рико, Коста-Ріці, Уругваї.

Спалахи цієї хвороби в Австралії і Новій Зеландії мали виражений характер і

були віддалені друг від друга в часі. У Новій Зеландії в 1925 р. захворюваність дорівнювалася 87,3 на 100 тис. населення; великі спалахи із захворюваністю близько 50,0 на 100 тис. населення спостерігали в 1937, 1948–1952 рр. В Австралії захворюваність набувала епідемічного характеру в 1937, 1938 і 1952 рр.

У Центральній Америці (Гватемалі, Мексиці, Панамі) протягом 1949–1951 рр. на поліомієліт захворіло 898 осіб. 81% хворих склали діти до 5 років. У 1942–1947 рр. виникло декілька тяжких епідемій на островах Мальті, Маврикії, св. Олени, Нікобарських і Французькій Океанії, загальне число випадків дорівнювало 1965, із них з летальних — 197.

Статистичні дані щодо поліомієліту в Англії представлені з 1912 р. (табл. 10) [227]. До 1947 р. кількість випадків за роками коливалася в межах 229–581. Із середини червня 1947 р. захворюваність почала зростати. Епідемія 1947 р. розповсюджувалася швидко. Число повідомлень за рік досягло 18,1 на 100 тисяч населення. Захворюваність серед чоловіків була вище, ніж серед жінок. Основною віковою групою ризику були діти до 1 року, потім 10–14 років і дорослі 15–24 років. У Шотландії високі цифри захворюваності зареєстровані в 1933, 1936, 1938, 1940, 1941 та 1944 рр. Тяжкими були епідемії 1947 і 1950 років, коли захворюваність досягала 27,7 і 21,8 на 100 тисяч населення відповідно. Максимальна кількість випадків в Англії зареєстрована в 1950 р. (7760 випадків).

В Ірландії офіційні статистичні дані почали публікуватися лише з 1939 р. У 1942 р. у цій країні зареєстровано великий епідемічний спалах з показником захворюваності 12,2 випадками на 100 тисяч населення і 20% летальності.

Епідемічна ситуація у Фінляндії характеризувалася значно меншим числом випадків, ніж в інших країнах Північної Європи. Декілька тяжких епідемій спостерігали в Ісландії. У 1924 р. показник захворюваності складав 500 випадків, крупні спалахи були зареєстровані у 1932–1935, 1938 рр. У 1943 р. захворюваність знизилася до поодиноких випадків, але в 1944 і 1945 рр. її показник швидко зріс і в 1945–1949 рр. був вище, ніж у будь-якій країні світу. У 1946 р. він досяг максимального підйому в грудні і залишався високими до весни 1947 р. — це рідкісний приклад зимової епідемії.

Таблиця 10. Динаміка випадків поліомієліту в Англії (1912–1964 рр.) [227]

Рік	Паралітичні	Непаралітичні	Кількість загалом	Рік	Паралітичні	Непаралітичні	Кількість загалом
1912	839	0	839	1938	1485	96	1581
1913	745	0	745	1939	732	87	819
1914	509	0	509	1940	938	128	1066
1915	517	0	517	1941	861	79	940
1916	688	0	688	1942	545	91	636
1917	354	0	354	1943	398	46	444
1918	228	0	228	1944	438	57	495
1919	553	62	615	1945	748	73	821
1920	293	36	329	1946	600	55	655
1921	488	51	539	1947	7095	551	764
1922	355	31	386	1948	1674	155	1829
1923	587	57	644	1949	5439	479	5918
1924	777	83	860	1950	5565	2195	7760
1925	371	51	422	1951	1529	1085	2614
1926	1158	138	1296	1952	2747	1163	3910
1927	801	94	895	1953	2976	1571	4547
1928	452	89	541	1954	1319	641	1960
1929	531	91	622	1955	3712	2619	6331
1930	506	85	591	1956	1717	1483	3200
1931	339	55	394	1957	3177	1667	4844
1932	656	94	750	1958	1419	575	1994
1933	711	83	794	1959	739	289	1028
1934	589	81	670	1960	257	121	378
1935	630	67	697	1961	707	169	876
1936	528	52	580	1962	212	59	271
1937	758	95	853	1963	39	12	51
				1964	29	8	37

У Німеччині реєстрація поліомієліту було введено після 1909 р., коли виник перший великий спалах цієї інфекції. Високою була захворюваність у 1926–1927, 1938–1939, 1947–1948 рр. Велика епідемія спостерігалася в Австрії в 1947 р. з показником захворюваності 50,6 на 100 тис. населення і летальністю 9%. До 1935 р. поліомієліт у Швейцарії був рідким явищем. У 1936, 1937, 1941, 1944 рр. захворюваність вже перевищувала 30–40 випадків на 100 тис. населення.

У Швеції протягом 1935–1944 рр. захворіло 11455 осіб, серед яких 1594 пацієнта померло (летальність становила 13,9%). У попередній період (1905–1934 рр.) її рівні коливалися в межах 15,0–18,3%. На прикладі цієї країни при аналізі цього показника за віком померлих показано вікові групи ризику та виражену тенденцію до зростання цього показника із збільшенням віку захворілих (рис. 11) [386, 393]. Що стосується клінічних проявів захворювання (локалізації паралічів), то серед померлих віком до 15 років переважали пацієнти з ураженням ноги/ніг (34–58%) з тенденцією до зниження цього показника із збільшенням віку. Зворотна тенденція спостерігалася серед пацієнтів з одночасними паралічами ноги/ніг та руки/рук. Саме ця патологія була провідною серед дорослих старше 25 років (37%). З віком також різко зростала летальність при ураженні респіраторного тракту як провідного синдрому захворювання (бульбарна форма поліомієліту). Якщо серед померлих дітей молодше 3 років ця патологія дорівнювала 2%, то серед дорослих старше 25 років – 18%.

В Угорщині, Румунії, Болгарії й Чехословаччині до другої світової війни захворюваність на поліомієліт була достатньо високою. Навпаки, у Польщі та Югославії кількість офіційно зареєстрованих випадків залишалася незначною.

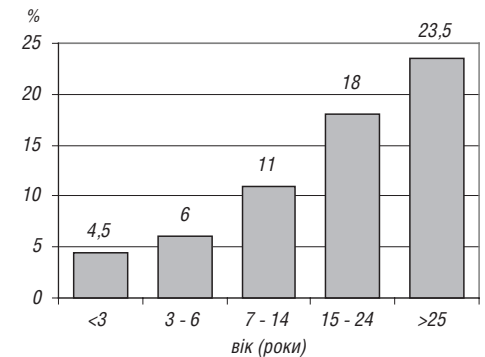


Рис. 11. Летальність від поліомієліту у Швеції (1905–1944 рр.) [393]

У Нідерландах, Бельгії й Франції захворюваність на поліомієліт була нижче, чим у Північній і Центральній Європі, особливо в період після другої світової війни.

У Південній Європі активність епідемічного процесу поліомієліту була дещо нижчою, ніж в інших її регіонах. Так, в Італії після тривалого періоду низької захворюваності протягом 1936–1941 рр. щорічно реєстрували понад 5 випадків на 100 тисяч населення. В Іспанії й Португалії цей показник дорівнював близько 2 випадків на 100 тис. населення. У Греції кількість випадків поліомієліту з 1931 по 1944 рр. не перевищувала 50, а в 1949 р. мав місце спалах із захворюваністю 4,6 випадків на 100 тис. населення.

Слідом за появою епідемій відбувався й зсув у віковому розподілі захворюваності. Якщо в “доепідемічну еру” поліомієліт уражав дітей віком від 0 до 4 років, то пізніше спостерігали переміщення максимальної захворюваності у вікову групу 5–9 років, або, як у 1950-х роках у Швеції, групами ризику стали також і дорослі (рис. 12) [387, 393].

Великою проблемою став поліомієліт для Ізраїлю, де захворюваність на цю інфекцію коливалася в 1958 р. на різних тери-

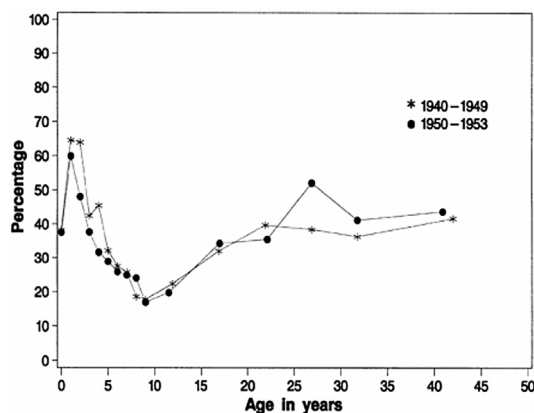


Рис. 12. Ризик паралітичних випадків серед пацієнтів з поліомієлітом різних вікових груп, госпіталізованих у Копенгагені в 2 різних періоди часу [387]

торіях у межах 1,5–7,5 на 10 тис. населення [280]. Було проведено аналіз щодо рівнів захворюваності серед дітей у залежності від віку пацієнтів та походження їх батьків, які емігрували в Ізраїль (табл. 11). Така залежність була виявлена для дітей перших двох років життя. Найнижчими ці показники були серед дітей, чії батьки емігрували з Європи та Америки, най-

вищими — з Африки та Азії. Досить високими виявилися рівні захворюваності й серед місцевих мешканців. Чи пов’язані такі розбіжності із соціально-економічним рівнем життя захворілих, автори не зазначають, хоча асоціюють підйом захворюваності, який розпочався в 1949 р., саме з інтенсифікацією міграційних процесів та зниженням рівня санітарних умов. Однак саме на території Азії та Африки й натеper продовжується циркуляція “дикого” поліовірусу, незважаючи на багаторічні інтенсивні заходи щодо імунопрофілактики цієї інфекції.

Таблиця 11. Рівні захворюваності на поліомієліт (на 10 тис. населення) у залежності від віку пацієнтів та походження батьків (1958 р.) [280]

Рік народження	Ізраїль	Азія	Африка	Європа/Америка	Загалом	Достовірність відмінностей
1952–1953	8	1	1	6	3	мала вибірка
1954–1955	10	6	10	8	8	не підтверджено
1956	16	20	35	21	24	$P < 0,05$
1957	44	51	93	21	54	$P < 0,001$
1958 (січень-червень)	36	22	53	9	28	$P < 0,001$

У той же час, у Марокко (1947–1953 рр.) захворюваність на паралітичний поліомієліт серед місцевого населення становила лише 0,7 випадків на 100 тис., а серед європейців, що мешкали в цій країні — 13,4 [386]. При цьому серед останніх випадки реєстрували в усіх вікових групах, а серед місцевих мешканців — у дітей до 9 років.

На Африканському континенті протягом 1949–1954 рр. великі епідемії мали місце в Анголі, в Бельгійському Конго й у Французькій Екваторіальній Африці. Було зареєстровано понад 2000 випадків з числом померлих близько 200 осіб.

В Індії в 1949–1951 рр. зареєстровано 929 випадків паралітичного поліомієліту з числом померлих 65 [237]. 90% хворих були діти віком до 5 років. На Цейлоні серед захворілих до 73% становили діти віком до 13 років. У 1962 р. на острові зареєстровано 1810 випадків поліомієліту з летальністю 8,8% [234]. Епі-

демія розпочалася в лютому з піком захворюваності в березні — вересні. Основною групою ризику було населення низького соціально-економічного рівня. Ситуацію вдалося стабілізувати лише при отриманні достатньої кількості ОПВ.

Спроба проаналізувати захворюваність на поліомієліт в інших країнах Азії була безуспішною із-за неповної реєстрації випадків на більшості території.

У Радянському Союзі різке підвищення рівня захворюваності на поліомієліт спостерігалось в 1954–1956 рр. Якщо в 1940 р. захворюваність на цю інфекцію становила 0,67, то в 1956 р. — уже 8,79 на 100 тис. населення. Найбільше число випадків зареєстровано в 1958 р. (10,76 на 100 тис. населення).

Епідемія поліомієліту в СРСР виникла не раптово. Починаючи з 1946–1948 рр., почало відмічатися зростання захворюваності в республіках Прибалтики, у 1947–1948 рр. до епідемічного процесу були залучені Україна, Молдавія та Білорусія, дещо пізніше — західні, потім і центральні зони РФСР, у 1954–1956 рр. — республіки Закавказзя, у 1954–1959 рр. — республіки Середньої Азії. Захворюваність була найвищою в Прибалтійських республіках. У Латвії в 1956 р. її показники досягли значення 88 випадків на 100 тис. населення. У ситуації, що склалася, лише широкомасштабне застосування вакцини могло припинити подальше розповсюдження епідемії поліомієліту.

Початок розробок зі створення вакцин проти поліомієліту припадає на середину 1930-х років [378]. У 1935 р. американський вчений Broudi використав 10% суспензію спинного мозку інфікованої поліовірусом мавпи після інактивації формаліном для імунізації близько 3 тисяч дітей у Каліфорнії. Дані щодо ефективності та наслідків цього заходу відсутні.

Майже в той же час декілька тисяч дітей були вакциновані 4% суспензією спинного мозку інфікованої мавпи після інактивації рицинолітом натрію. Спочатку вакцина пройшла доклінічні випробування на мавпах. Цей дослід виявився невдалим, оскільки післявакцинальні паралічі спостерігалися з частотою 1 на 1000 імунованих дітей, мали місце летальні випадки. Зазначене віддалило розвиток робіт із специфічної профілактики поліомієліту на декілька десятиліть.

У 1950-х роках почався новий етап у розробці вакцинних препаратів проти поліомієліту. Важливим досягненням цього періоду було створення вакцини Солком. Інактивована формаліном вакцина пройшла клінічні випробування в 1952 р., а в 1954 р. було проведено широкомасштабне дослідження із залученням понад 1,8 млн. дітей шкільного віку та застосуванням плацебо-контролю. У 1955 р. було оприлюднено дані, що вакцина захищає 50% вакцинованих та не викликає будь-яких несприятливих наслідків. Однак при більш широкому її застосуванні стало відомо про ризик виникнення післявакцинальних паралічів. За статистичними даними їх частота в 1954 р. складала 13,9 випадків на 100 тис. вакцинованих, у 1961 р. — 0,5 випадків на 100 тис. вакцинованих. За іншими даними вакцина захищала від паралітичних захворювань 60–80% дітей, вакцинованих двічі й більше [42].

Вакцинацію ИПВ у СРСР було розпочато в 1957 р., що призвело до значного зниження захворюваності серед щеплених у порівнянні з нещепленими [110]. Протягом цього року було імуновано близько 500 тис. дітей, із них 8 тис. — в Україні. Загалом з 1957 по 1959 рр. в УРСР ИПВ було щеплено понад 2 млн. дітей віком до 7 років. Серед тих, хто отримав 2 та 3 щеплення, відмічалось зниження захворюваності в 2,6 та 3,7 разів у порівнянні з невакцинованими. Для виробки достатнього рівня імунітету необхідно було триразове введення препарату з інтервалом 4–6 тижнів, що було утруднено в країні з такою кількістю населення, як у СРСР. Крім того, виробництво високо імуногенних серій препарату та їх контроль обходилися дуже дорого. Після вакцинації скорочення циркуляції поліовірусу не спостерігалось.

Перші дослідження щодо створення живих (атенуйованих) вакцин проти поліомієліту можна пов'язати з ім'ям Theiler, який 1946 р. повідомив про той факт, що поліовірус штаму Lansing після 50 пасажів на мишах та щурах втратив вірулентні властивості для мавп. Копровським та співавт. на початку 1950-х років було доведено імуногенність для людини поліовірусу типу 2, який втратив вірулентність у результаті пасажів через організм бавовняних щурів. Enders, Weller та Robbins показали аналогічну тенденцію для поліовірусу типу 1 при багаторазовому куль-

тивуванні на культурі клітин. У 1955 р. у США Копровським та Себіним незалежно один від одного було отримано штами атенуйованих поліовірусів трьох типів, які передбачалося використовувати для виготовлення живих вакцин. Однак штами Копровського виявили вищу нейротропність при дослідженнях на мавпах, ніж штами Себіна [302]. Пізніше різними дослідниками було розпочато тестування атенуйованих варіантів вірусу на волонтерах.

У 1956 р. у Радянському Союзі під керівництвом М.П. Чумакова та А.А. Смородинцева почали ретельно вивчати атенуйовані штами Себіна — поліовірус типу 1 (LSc 2 ab), типу 2 (P712 ch 2 ab), типу 3 (Leon 12a1b). Під керівництвом М.П. Чумакова було розроблено технологію крупносерійного виробництва живої поліомієлітної вакцини й організовано її поставку в 60 країн Європи, Азії, Африки та Південної Америки [32, 218].

Найважливішим результатом величезної роботи, організованої і проведеної в СРСР під керівництвом М.П. Чумакова, стало міжнародне визнання штамів Себіна як вакцинних [41]. Документація по виготовленню і контролю ОПВ була надана до ВООЗ, і на її основі було визначено міжнародні вимоги до виробництва і контролю ОПВ, які в своїй основі залишаються незмінними до теперішнього часу. У 1959–1960 рр. М.П. Чумаковим було сформульовано концепцію масових щеплень ОПВ, використану в подальшому при розробці глобальної програми ліквідації поліомієліту. Концепція включала наступне:

1. Повна ареактогенність вакцини.
2. Повна безпека щеплень.
3. Висока імунологічна ефективність (розвиток імунітету у переважній більшості щеплених на декілька років). Оскільки при введенні ОПВ відтворюється природна інфекція, етіологічно пов'язана з поліовірусом, її результатом є не тільки гуморальна імунна відповідь, але і місцевий імунітет у кишечнику, що кардинально відрізняє її від ІПВ. Саме секреторні антитіла на слизовій оболонці кишечнику обумовлюють припинення циркуляції поліовірусу серед щепленого населення. Цю властивість ОПВ було покладено в основу глобальної програми ліквідації поліомієліту.

4. Висока епідеміологічна ефективність.
5. Простий і зручний метод застосування вакцини (оральні щеплення), що забезпечує швидкість і масовість імунізації.
6. Доступність препарату і простота постачання.

Уже в 1959 р. у СРСР ОПВ було щеплено 15,2 млн. дітей [110, 218]. Унаслідок цього заходу відбулося різке зниження захворюваності. Вперше за багато років не спостерігався літньо-осінній підйом захворюваності на поліомієліт. Загалом її рівень у 1959 р. склав 6,55 на 100 тис. населення. Подальше його зниження до 3,42 на 100 тис. населення було досягнуто в 1960 р. за рахунок масової імунізації всього сприйнятливого населення віком від 2 міс. до 20 років. У 1960 р. лише в Україні щепили понад 13 млн. осіб. У 1961 р. епідемії поліомієліту були ліквідовані на всій території Радянського Союзу.

На початковому етапі впровадження вакцинопрофілактики поліомієліту велике значення мали масовість та одночасність проведення цього заходу. До 1970 р. щеплення ОПВ проводилися на підставі щорічних наказів МОЗ СРСР із зазначенням коротких термінів їх проведення [41]. Надалі у зв'язку з досягненням в країні високого рівня популяційного імунітету до поліовірусу щеплення почали проводитися за віковою схемою. На прикладі Естонії, де в 1959 р. було щеплено все населення віком від 3 міс. до 50 років, було показано, що протягом 3 років “дикий” поліовірус перестав циркулювати серед населення. Принцип одночасного проведення і масовості щеплень ОПВ був прийнятий і використовується ВООЗ для програми глобальної ліквідації поліомієліту (Національні дні імунізації (НДІ)).

Однак, на жаль, як значно пізніше довів досвід багаторічного застосування ОПВ, зокрема при проведенні НДІ, цей принцип ефективно спрацьовує не на всіх територіях світу. Крім того, що до 2 перших положень концепції також з'явилися додаткові дані, які потребують певних уточнень (можливість виникнення вакциноасоційованого паралітичного поліомієліту (ВАПП) тощо).

У 1961 р. ОПВ зі штамів Себіна було ліцензовано у США [302, 331]. Протягом 2 наступних років понад 100 млн. доз вакцини було використано в цій країні [218, 340, 378]. У подальшому вакцину широко почали застосовувати в інших країнах світу,

завдяки чому епідемію поліомієліту в розвинутих країнах було зупинено.

Таким чином, захворюваність на поліомієліт у довакцинальний період була широко розповсюджена у світі. Спалахи інфекції характеризувалися тяжкістю перебігу і значною кількістю захворілих, серед яких був високий відсоток летальності. Хвороба вражала, в основному, дітей перших років життя. Широке запровадження ОПВ виявилось надзвичайно ефективним заходом, який різко знизив активність епідемічного процесу цієї інфекції.

2.2. ПОЛІОМІЄЛІТ В 1960-х — 1980-х РОКАХ. ВПЛИВ НА ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС ШИРОКОМАСШТАБНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОПВ

Широкомасштабне застосування ОПВ призвело до різкого зниження захворюваності на поліомієліт та її переходу з епідемічного рівня до спорадичного. Внаслідок інтенсивних заходів, спрямованих на боротьбу з цією інфекцією, та змін, що відбуваються завдяки підвищенню соціально-економічного рівня життя в більшості країн світу, інтенсифікації міграційних процесів епідемічний процес поліомієліту зазнає постійних змін. Основні віхи в історії поліомієліту цього періоду надано в таблиці 12.

J. Melnsk (1978) та С.Г. Дроздов (1982, 1987) диференціювали епідемічний процес поліомієліту після впровадження вакцинопрофілактики на наступні фази — ендемічну, епідемічну та післявакцинальну. На той час усі ці фази спостерігалися в різних регіонах світу. В ендемічній фазі поліомієліт існував в ряді густонаселених країн тропічного регіону. Вона характеризувалася захворюваністю дітей перших 3 років життя, зокрема спорадичною, широкою циркуляцією “дикого” поліовірусу і набуттям за рахунок інфікування, у більшості випадків безсимптомного, майже усіма дітьми віком до 4 років імунітету до поліовірусу трьох типів. Розвиток епідемічних спалахів у цей період попереджається високим рівнем природного специфічного популяційного імунітету. Внаслідок поліпшення економічних та соціально-гігієнічних умов життя населення відбувається скорочення циркуляції поліові-

Таблиця 12. Основні віхи в історії поліомієліту (1960–1980-і роки) [57, 179, 429]

Рік	Подія
1960-і	Згідно з оціночними даними, у 1961–1965 рр. в країнах ЄР ВООЗ щорічно на паралітичний поліомієліт хворіють близько 7700 дітей, що на 74% менше, ніж на початку 1950-х років. Це є підтвердженням ефективності вакцинопрофілактики. Після впровадження ОПВ у 12 країнах було досягнуто припинення циркуляції поліовірусу. ОПВ застосовується в багатьох європейських країнах.
1964	Тільки 121 випадок поліомієліту зареєстровано у США.
1975	За цей рік у країнах ЄР на паралітичний поліомієліт захворіло 1119 дітей, що на 85% менше, ніж у попередні 10 років. Ще в 5 країнах припинено циркуляцію поліовірусу.
1977	Згідно з розрахунками у США наслідки перенесеного поліомієліту мають 254 тис. осіб. За іншими оцінками цей показник становить 600 тис.
1978-1979	Спалах поліомієліту в Нідерландах (80 випадків) серед групи людей, що були нещепленими за релігійними мотивами.
1979	Останній місцевий випадок поліомієліту у США. Усі наступні випадки в цій країні — завезені або пов'язані з вакциною.
1980-і	Інтенсивність циркуляції “дикого” поліовірусу різко скорочено. У ЄР ВООЗ зареєстровано 209 випадків, що на 81% менше, ніж у 1975 р. Ще в 12 країнах регіону передача збудника припинена.
1983	Спалах поліомієліту в Іспанії (25 випадків).
1985	Європейський регіональний комітет (ЄРК) як регіональну мету називає зниження інфекційної захворюваності, особливо відзначаючи при цьому, що в 2000 р. у регіоні не повинно бути місцевих випадків поліомієліту. Після 2 десятиліть свободи від поліомієліту спалах у Фінляндія (9 випадків).
1987-1988	Спалах поліомієліту в Іспанії (11 випадків).
1988	13 травня Всесвітня асамблея охорони здоров'я ухвалила резолюцію про ліквідацію поліомієліту до 2000 р. У світі все ще виникає близько 350 тис. випадків поліомієліту щорічно. Спалах поліомієліту в Ізраїлі (16 випадків). Початок впровадження тактики комбінованої імунізації (ШВ та ОПВ).
1989	39-а сесія ЄРК схвалює мету ліквідувати поліомієліт у регіоні до 2000 р. і затверджує перший план заходів, направлений на реалізацію цієї програми.

русу. Це призводить до збільшення в молодших вікових групах кількості дітей, що не мають антитіл до поліовірусу і тому є сприйнятливими до поліомієліту. За цих умов відбувається перехід ендемічної фази в епідемічну, що спостерігалось в першій половині ХХ сторіччя в ряді розвинутих країн, а в 1980-х роках мало місце в деяких країнах, що розвиваються (Камерун, Нігерія, Заїр, Замбія, Ефіопія та інші).

Завдяки інтенсивній імунізації населення ОПВ як ендемічна, так й епідемічна фази переходять в післявакцинальну, яка характеризується досягненням високих рівнів специфічного популяційного імунітету. У цій фазі передбачалося зниження захворюваності до поодиноких випадків та припинення циркуляції “дикого” поліовірусу. Деякі автори (Гидирим В.Н із співав., 1975, Галко Н.В., Голубева Л.И. 1977, Вуткаръов В.П. із співав., 1985), ще до визначення мети щодо ерадикації поліомієліту поділяли післявакцинальну фазу на дві: придушення та елімінації інфекції. У фазі придушення спостерігається редукована циркуляція “дикого” поліовірусу і збереження спорадичної захворюваності на паралітичний поліомієліт з перевагою легких форм у щеплених та реєстрація поодиноких випадків із залишковими явищами у нещеплених дітей перших років життя. Фаза елімінації характеризується стійкою відсутністю реєстрації місцевих “диких” поліовірусів та обумовлених ними захворювань. При цьому можуть спостерігатися випадки поліомієліту, пов’язані із завізними вірусами. Автори наголошували, що при дотриманні імунного прошарку на рівні 90% буде досягнуто стійкої елімінації поліомієліту з повним припиненням епідемічного процесу, обумовленого “диким” поліовірусом.

За ступенем ефективності проведення імунізації країн світу поділяли на 3 групи: 1-а — індустріально розвинуті з ефективною програмою імунізації; 2-а — ті, що розвиваються та почали й активно продовжують здійснювати програму вакцинації; 3-я — країни тропічної та субтропічної зони, що розвиваються, де контроль за поліомієлітом не здійснювався або заходи, що проводилися, значно не впливали на рівні захворюваності на цю інфекцію. У середині 1980-х років у 35% країн поліомієліт був контрольованою інфекцією за рахунок широкого застосування

вакцинації. Однак тільки 1/4–1/3 частину населення світу можна було вважати захищеною від поліомієліту.

Прикладом високорозвинутої країни, в якій імунізація поліомієліту посідала належне місце і яка першою із великих держав припинила циркуляцію місцевого “дикого” поліовірусу, може бути США (рис. 13) (табл. 13) [333, 386].

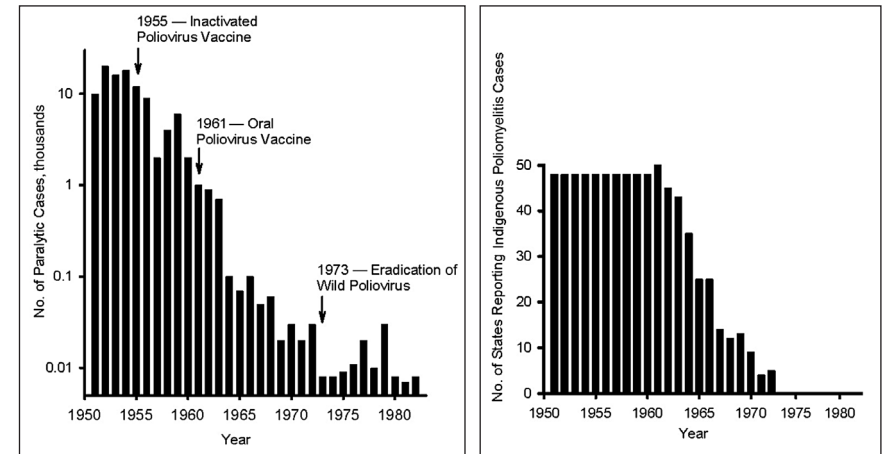


Рис.13. Графік ліворуч: динаміка кількості випадків поліомієліту у США в 1951–1982 рр. (у тис.); графік праворуч: динаміка кількості випадків поліомієліту у США в 1951–1973 рр., етіологічно пов’язаних з місцевим “диким” поліовірусом [386]

Із досягненням високого рівня вакцинопрофілактики та елімінації вірулентних поліовірусів, серед захворілих на поліомієліт збільшується питома вага вакциноасоційованих випадків. У 1970-х роках 70% випадків поліомієліту було пов’язано з вакцинацією. Останній випадок поліомієліту, викликаний місцевим “диким” поліовірусом, у цій країні було зареєстровано в 1973 р. [386]. Надалі мали місце лише завісні та вакциноасоційовані випадки. Зокрема протягом 1980-х — 1990-х років щорічно реєстрували по 7–10 випадків вакциноасоційованого поліомієліту (ВАПП). У той же час у Франції, де імунізація здійснювалася ППВ, це ускладнення не спостерігалось. Протягом 10 років мали місце тільки 3 випадки поліомієліту у невакцинованих, які були викликані вірулентними вірусами.

Таблиця 13. Кількість випадків поліомієліту у США (1965-1990 рр.) [333]

Рік	Кількість паралітичних випадків	Кількість непаралітичних випадків
1965	61	11
1966	106	7
1967	40	1
1968	53	0
1969	18	2
1970	31	2
1971	17	4
1972	29	2
1973	7	1
1974	7	0
1975	8	0
1976	12	2
1977	17	1
1978	9	6
1979	26	8
1980	8	1
1981	6	0
1982	8	0
1983	15	0
1984	8	0
1985	7	0
1986	8	0
1987	6	0
1988	9	0
1989	11	0
1990	6	0

У 1987 р. було проведено розрахункову оцінку кількості людей, які в США мали залишкові явища паралічу після поліомієліту. Вона виявилася значно вищою, ніж вважали раніше і дорівнювала 1 млн. 600 тис.

Схожою була й динаміка захворюваності на поліомієліт і в Англії (табл. 14). Вплив вакцинопрофілактики на зниження захворюваності на поліомієліт в цій країні наведено на рисунку 14.

Таблиця 14. Динаміка випадків поліомієліту в Англії (1965–1990 рр.) [227]

Рік	Пара-літичні	Непара-літичні	Кількість загалом	Рік	Пара-літичні	Непара-літичні	Кількість загалом
1965	55	36	91	1978	3	0	3
1966	19	4	23	1979	6	2	8
1967	16	3	19	1980	2	1	3
1968	19	5	24	1981	2	0	2
1969	9	1	10	1982	2	0	2
1970	6	0	6	1983	4	0	4
1971	6	1	7	1984	0	0	0
1972	3	2	5	1985	3	1	4
1973	4	1	5	1986	2	1	3
1974	5	1	6	1987	3	0	3
1975	2	1	3	1988	1	1	2
1976	1	3	13	1989	1	0	1
1977	15	1	16	1990	1	0	1

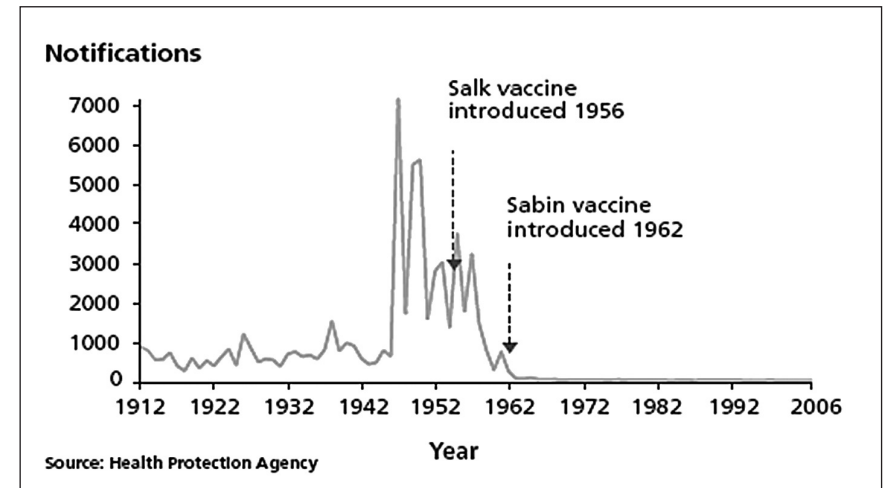


Рис. 14. Вплив імунопрофілактики на захворюваність поліомієлітом в Англії та Уельсі [331]

Ефективність епідеміологічного нагляду за поліомієлітом в різних країнах була неоднаковою. По мірі його впровадження збільшувалася й офіційно зареєстрована у світі щорічна кількість випадків паралітичного поліомієліту. Однак стандартизованих підходів, які було розроблено ВООЗ значно пізніше, на той момент не існувало. Через різноманітність клінічних форм прояву поліовірусної інфекції початково діагноз поліомієліту ставився рідко. Згідно з даними ВООЗ навіть у випадках паралітичного перебігу інфекції попередніми діагнозами в більшості були церебральна малярія, спинномозковий синдром, неспецифічні паралічі. При інфікуванні вірулентним вірусом сприйнятливою організму іннапарантна інфекція розвивається в 90–95 %, абортивна — у 4–8 %, паралітичний поліомієліт спостерігається в 1–2 %. Саме цим пояснюється виявлення поліовірусів у інфекційних хворих з різними діагнозами (ГРВІ, серозні менінгіти, менінгоенцефаліти тощо). Зазначене призводило до того, що протиепідемічні заходи щодо джерела інфекції не здійснювалися в необхідному обсязі, що сприяло розповсюдженню інфекції.

Протягом тривалого часу офіційні цифри в багато разів були нижчими, ніж дійсний рівень захворюваності. Так, у 1979 р. офіційно зареєстровано 37747 випадків в 81 країні, що розвивається. Одночасно розрахунковий показник становив 260–350 тис., а кількість людей із залишковими явищами цієї хвороби наприкінці 1980-х років дорівнювала близько 10 млн. З метою отримання більш точної інформації щодо епідемічної ситуації було рекомендовано застосовувати метод подвірних обходів, обстеження школярів 1-х класів, заповнення вчителями шкіл анкет для виявлення рівнів залишкових явищ поліомієліту. Цими методами було показано, що в Індії відомо лише про 1 випадок із кожних 16, в Індонезії щорічне розрахункове число випадків цієї інфекції становило 100, в Ємені — 18,6, у Нігері — 45, у Гані — 23 на 100 тис. населення.

Понад 90% випадків у країнах, що розвиваються, на той час реєструвалися у дітей до 4–5 років. Головним етіологічним агентом був поліовірус типу 1. Головним засобом боротьби з поліомієлітом в цих країнах були налагодження імунопрофілактики, у першу чергу, серед дітей молодшого віку, та покращення

соціально-економічних умов життя. Висока захворюваність пояснювалася тим, що більша частка дітей залишалася невакцинованою, а проведення щеплень також не завжди супроводжувалося виробкою імунітету у зв'язку з наявністю конкурентних відносин в кишечнику щеплених між вакцинними поліовірусами та широко циркулюючими іншими ентеровірусами. Крім того, при тривалому кормленні груддю, що має місце в цих країнах, підвищувалася ймовірність інактивації вакцинних вірусів антитілами, які містяться в материнському молоці, а наявність у слині дітей деяких африканських країн певної субстанції також має інактивуючий вплив на поліовіруси. Саме впливом цих чинників, які були відомі ще в 1980-х роках, можна пояснити значно нижчу за очікувану ефективність проведення НДІ пізніше, при реалізації програми ерадикації поліомієліту.

Загалом у світі рівень охоплення щепленнями ОПВ не можна було оцінити як задовільний, оскільки, наприклад, у 1986 р. тільки 45% грудних дітей отримали 3 дози вакцини на першому році життя.

Групові випадки поліомієліту частіше виникали серед населення, яке не було щеплене в силу соціальних причин — люди, що не вели осілий спосіб життя, релігійні сектанти тощо. Прикладом є епідемічні спалахи в Нідерландах (1978 р., 1992–1993 рр.). Аналогічні спалахи мали місце в Канаді та США. У Франції 18 із 25 захворілих не вели осілий спосіб життя.

У цей час відмічається зростання частоти виділення поліовірусів від інфекційних хворих з різними діагнозами (ГРВІ, пневмонія, серозний менінгіт, менінгоенцефаліт, нейроінфекція, ГКІ тощо) (Зеваков В.Ф. с соавт., 1985, 1986, Задорожна В.І., 1988, Jarzabek Z., Najberg G., 1982, Evtimova V. et al., 1985). Це не можна було пояснити тільки збільшенням циркуляції поліовірусів внаслідок вакцинопрофілактики та охопленням обстеженням значно більшого числа осіб.

У СРСР показник захворюваності на поліомієліт протягом 1970-х — 1980-х років становив 0,04–0,15 на 100 тис. населення. Його зниження від початку вакцинації ОПВ спостерігалось на всій території країни, однак темпи його в різних республіках були неоднакові. У Прибалтійських республіках випадки полі-

омієліту з 1960-х років не реєструвалися. У РРФСР і Білорусі захворюваність знизилася в 430–646 разів, в УРСР до 1965 р. — в 445 разів у порівнянні з 1958 р., а до 1972 р. — у 4450 разів. У республіках Закавказзя, Середньої Азії та Казахстану захворюваність знижувалася повільніше. Так, у Туркменії, Таджикистані та Азербайджані середньорічні показники за 1975–1980 рр. у порівнянні з 1956–1960 рр. зменшилася в 5,8–16,5 разів, у Киргизії, Узбекистані, Казахстані та Вірменії — у 20–41,3 рази. У цей час на території країни циркулюють поліовіруси з характеристикою “диких”, проміжних та вакцинних (Власова Л.В. с соавт, 1975, Грачева Л.А. с соавт, 1975, Фомин В.В., Астахова А.Г., 1977, Ашмарина Е.Е. с соавт, 1981, Липская Г.Ю. с соавт, 1985).

Протягом 1981–1992 рр. у колишньому СРСР зареєстровано 2220 випадків цієї інфекції (115–337 випадків у рік). Починаючи з 1985 р., захворюваність у СРСР набула тенденцію до підвищення переважно за рахунок Середньоазійських республік та Азербайджану.

У цей період зростає кількість повідомлень про випадки ВАПП як рідкі ускладнення вакцинації ОПВ. У попередній період на тлі інтенсивної циркуляції “дикого” поліовірусу та вираженої ефективності імунопрофілактики така диференційна діагностика була неможливою. Описано 8 випадків паралітичного поліомієліту, серозних менінгітів і менінгоенцефалітів, які супроводжувалися виділенням поліовірусу типу 3 з ліквору (Evtimova V., 1985). Віруси за генетичними характеристиками віднесено до вірулентних, проміжних варіантів та вакцинних. Семеро із захворілих в анамнезі мали щеплення ОПВ. Тільки у 2 осіб встановлено діагностичне підвищення титрів антитіл до вірусу зазначеного типу. В інших випадках у парних сироватках крові мали місце або однаково невисокі рівні віруснейтралізуючих антитіл, або спостерігалось їх зниження з 1:32 до 1:8–1:16. Автори роблять висновок про етіологічну роль виділених вірусів у виникненні захворювань незалежно від їх генетичної характеристики. Крім того, отримані результати свідчать про недостатню діагностичну ефективність серологічного обстеження.

Дані щодо етіології поліомієліту (“дикий” чи вакцинний поліовірус, завізний випадок тощо) в Англії та Уельсі, починаючи з 1985 р., наведено на рисунку 15. Протягом періоду спостереження у цій країні реєструвалися переважно ВАПП, що стало підставою для переходу в подальшому на імунізацію ІПВ.

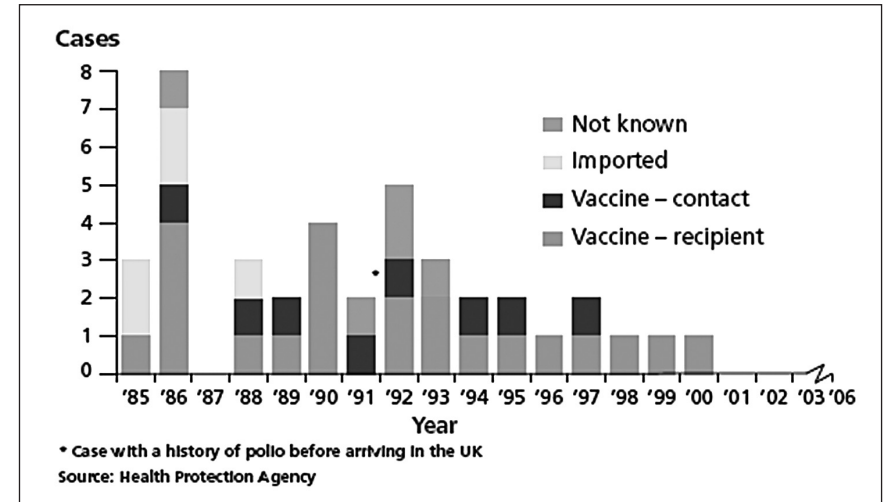


Рис. 15. Характеристика випадків поліомієліту в Англії та Уельсі [331]

У Південно-Африканській республіці в 1982 р. було зареєстровано спалах паралітичного поліомієліту з кількістю хворих 260 осіб, який було викликано декількома варіантами вірулентного вірусу типу 1. 42 випадки закінчилися летально. У Молдові в той же рік спостерігали спалах, пов'язаний з вірулентним поліовірусом типу 3 і обумовлений накопиченням сприйнятливих до цього типу вірусу осіб. У наступні роки мали місце спорадичні випадки, викликані зазначеним вірусом. У 1993 р. кількість випадків поліомієліту в Азербайджані та Узбекистані становила відповідно 70 і 68.

Розвиток молекулярно-генетичних методів дослідження у вірусології (олігонуклеотидне картування, ланцюгова полімерна реакція, геномне секвенування з наступним складанням дендрограми споріднених відношень циркулюючих вірусів), який

спостерігається в цей період, розкриває нові можливості щодо вивчення штамів поліовірусів, зокрема диференціації вакцинних та “диких”, вивчення механізмів атенуації тощо, які продовжують реалізовуватися й до теперішнього часу. Так, було показано, що при спорадичній захворюваності можуть виділятися поліовіруси з генетичними характеристиками як вірулентних, так і вакцинних, тобто в останньому випадку мова йде про ВАПП. Крім того, були повідомлення про виділення рекомбінантних штамів поліовірусів. Вивчення антигенних і біохімічних властивостей 2 штамів поліовірусу типу 2, ізольованих від хворих на паралітичний поліомієліт, показало, поряд з їх відмінністю від вакцинних вірусів, присутність одночасно епітопів як “дикого” штаму, так і варіанту Себіна. Деякі автори звертали увагу на біологічну роль рекомбінацій між атенуйованими штамами Себіна типів 1 і 2 або 2 і 3, які були причиною ВАПП [163, 361]. Відмічено наявність рекомбінантних властивостей у вакцинного штаму типу 3, який було ізольовано на 10-й день після імунізації дитини. На 28-й день виділяли складні рекомбінантні штами вірусів типів 2 і 3 [258]. На роль мутацій при набутті нейровірулентних властивостей атенуйованими штамами вказувало багато дослідників.

Було показано, що в геномі поліовірусу в процесі репродукції в організмі людини і передачі від однієї особи до другої мутації виникають з відносно високою частотою (заміна 2 пар основ на тиждень). У зв'язку з цим у природі виникають і циркулюють варіанти поліовірусів, відмінних за антигенними характеристиками від вакцинних, які при певних умовах, наприклад, низькому рівні популяційного імунітету, можуть бути причиною паралітичного поліомієліту [34]. В експерименті доведено здатність вакцинного PV1 в результаті 2 пасажів на клітинній культурі при температурі 39,5°C набувати нейровірулентності для мавп та антигенних властивостей вірулентного штаму Mahoney. У той же час, при пасажах зазначеного штаму при послідовних температурних режимах 37,5°, 38,5°, 39,5°C отримані клони набували нейровірулентності для мавп, але повністю зберігали антигенні характеристики атенуйованого штаму. Була відсутня кореляція між нейровірулентністю та антигенними особливостями поліовірусу типу I при визначенні епітопів вірусу в реакції

нейтралізації за допомогою моноклональних антитіл [275]. Не виключено можливість подібної зміни властивостей вірусів у природних умовах.

Таким чином, у цей період з розвитком молекулярно-генетичних методів дослідження починає формуватися напрямок молекулярної епідеміології вірусних інфекцій, насамперед поліомієліту.

Випадки поліомієліту спостерігалися як серед нещеплених, так і серед імунізованих осіб. Чим нижче було охоплення населення імунізацією, тим вища питома вага серед захворілих осіб, не вакцинованих ОПВ або щеплених з різними порушеннями. Так, із 92 хворих на паралітичний поліомієліт у Латинській Америці, 76 % не отримували щеплень проти поліомієліту, жодного із захворілих не було вакциновано по повній схемі.

Усе частіше почали з'являтися повідомлення про випадки паралітичного поліомієліту у дорослих, тобто “подорослішення” інфекції на тлі імунопрофілактики. Зазначене викликає занепокоєння, оскільки відомо, що серед сприйнятливих осіб цієї вікової категорії частіше, ніж у дітей, розвивається паралітична форма захворювання.

Підсумовуючи наведені дані, треба зазначити, що рівень знань про поліомієліт на той час ще не міг дати повної відповіді про патогенез цієї хвороби, властивості збудника, зокрема й атенуйованого вірусу, та загалом про функціонування цієї паразитарної системи, до складу якої активно включилися атенуйовані віруси трьох типів.

Ураховуючи здатність поліомієліту до епідемічного розповсюдження, велике соціальне значення його наслідків і можливість впливати на епідемічний процес засобами специфічної імунопрофілактики, 13 травня 1988 р. на 41-й сесії Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняла резолюцію про ерадикацію (викорінення) поліомієліту у світі до 2000 р. Питання про сертифікацію окремих регіонів ВООЗ, як вільних від поліомієліту, могло бути розглянуто лише за умови відсутності виділення “дикого” поліовірусу протягом 3 років з будь-яких об'єктів (від хворих з гострими в'ялими паралічами (ГВП), здорових осіб, проб з об'єктів довкілля тощо) при належному їх пошуку, тобто при функціонуванні ефективної системи епідеміологічного нагляду за

ГВП/поліомієлітом. Кінцевою метою ерадикації поліомієліту, яка висувалася на той час, було припинення вакцинації, але, як показав час, досягти її в найближчому майбутньому майже неможливо, ураховуючи, насамперед, біологічні властивості збудника.

Загальна кількість захворілих щорічно у світі на період 1988 р. все ще залишалася надзвичайно високою і становила близько 350 тис., у той час, як за даними офіційної реєстрації цей показник був у 10 разів меншим. Кількість країн, в яких спостерігалася передача ендемічного поліовірусу, дорівнювала 125. В ЄР ВООЗ на початку 1980-х років щорічно реєструвалося 400–650 випадків поліомієліту.

Термін ліквідації інфекції в певній географічній області означає зниження до нуля випадків захворювання та безсимптомних випадків інфекції, викликаних специфічним агентом, як результат продуманих зусиль, необхідним є продовження заходів для запобігання розповсюдження інфекції у випадку появи захворювань у зв'язку з їх завозом з інших територій [225]. Поняття ерадикації (викорінення) поліомієліту передбачало припинення циркуляції “дикого” поліовірусу та відсутність випадків пов'язаного з ним паралітичного поліомієліту. Загалом цей термін означає ліквідацію випадків інфекції, викликані специфічним агентом, у глобальному масштабі. При цьому необхідності в продовженні профілактичних заходів немає. Як приклад, можна навести натуральну віспу. Щодо поліомієліту, то впродовж реалізації програми глобальної його ліквідації до цього визначення вносилися певні зміни.

2.3. ПОЛІОМІЄЛІТ У 1990-х РОКАХ. ВПРОВАДЖЕННЯ ГЛОБАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ ЕРАДИКАЦІЇ ПОЛІОМІЄЛІТУ

Починаючи з 1990 р., згідно з рекомендаціями ВООЗ було запропоновано розподілити країни світу на 4 групи в залежності від кількості щорічних випадків поліомієліту та рівня охоплення щепленнями:

А — країни, в яких охоплення імунізацією дітей за віковими групами до 4 років включно становить не менше 80%, і де протягом 3 попередніх років випадків поліомієліту не реєстрували;

- В — імунізацією охоплено не менше 50% зазначених вікових категорій осіб і щорічно реєструється до 10 випадків поліомієліту;
- С — стан імунопрофілактики, як і в попередній групі країн, але тут щорічно мають місце 10 та більше випадків поліомієліту;
- Д — охоплення імунізацією 50% і нижче або невідоме зовсім, щорічно реєструється 10 і більше випадків або їх кількість невідома [186].

Головні події цього періоду надано в таблиці 15. Серед них, як такі, що характеризують основні досягнення, слід відзначити сертифікацію в 1994 р. Західної Півкулі як вільної від поліомієліту, початок проведення безпрецедентних за обсягом масових кампаній імунізації ОПВ у країнах світу, які отримали назву Національних днів імунізації, припинення циркуляції “дикого” PV2 та реєстрацію останнього випадку поліомієліту, пов'язаного з місцевим “диким” поліовірусом, у ЄР ВООЗ (1998 р.).

Охоплення населення щепленнями в глобальному масштабі значно збільшилося. У 1992 р. при підтримці ініціативи по вакцинації дітей цей показник досяг рівня 90%.

Щоб подолати поліомієліт, ВООЗ запропонувала стратегію глобальної ерадикації [176], яка включає:

- досягнення високого рівня охоплення щепленнями декретованих груп населення (90–95%);
- проведення НДІ;
- проведення “підчищаючої” імунізації на територіях підвищеного ризику;
- здійснення на високому рівні епідеміологічного нагляду за гострими в'ялими паралічами з відповідним якісним вірусологічним обстеженням кожного випадку.

Саме впровадження останнього стратегічного пункту було необхідним для того, щоб довести в подальшому за умов виконання інших стратегічних позицій відсутність циркуляції “дикого” поліовірусу в кожній країні регіону, який підлягає сертифікації.

Таблиця 15. Основні віхи в історії поліомієліту (1990-і роки)

Рік	Подія
1990	Спалах поліомієліту в Азербайджані (182 випадки).
1990–1991	Спалах поліомієліту в Грузії (36 випадків).
1991–1992	Спалах поліомієліту в Румунії.
1992	Спалах поліомієліту в Югославії (10 випадків).
1992–1993	Спалах поліомієліту в Нідерландах (71 випадок, зокрема 2 летальних) серед групи людей, що не були щепленими за релігійними мотивами. Спалах поліомієліту в Україні (27 випадків).
1993	Загальна кількість випадків поліомієліту, що виникає у світі, становить близько 100 тис. головним чином за рахунок країн Азії та Африки. Спалах поліомієліту в Узбекистані, викликаний вірусами типів 1 та 3 (68 випадків). “Ротарі Інтернешнл” починає надавати допомогу програмі ліквідації поліомієліту в ЄР. Форумська Комітет з проекту Поліо Плюс для Центральної і Східної Європи. Спалах поліомієліту в Азербайджані (70 випадків). Проведення 1-го туру НДІ.
1994	Продовження спалаху поліомієліту в Узбекистані (120 випадків). Проведення НДІ. Європейський і Східно-Середземноморський регіони ВООЗ розробили перший проект операції МЕКАКАР. Китай проводить свої перші НДІ, імунізуючи 80 млн. дітей. Реєструється останній випадок поліомієліту в цій країні, пов'язаний з місцевим “диким” поліовірусом. Західну Півкулю сертифікують як вільну від поліомієліту.
1995	Початок реалізації операції МЕКАКАР: безпрецедентної скоординованої ліквідації поліомієліту в 18 країнах і територіях Середземномор'я, Кавказу та Центральної Азії, включаючи 10 країн ЄР ВООЗ. Вакциновано близько 60 млн. дітей з охопленням 92%. Операція МЕКАКАР здійснює вакцинацію приблизно з охопленням щепленнями 92% дітей. Спалах поліомієліту в Чеченській Республіці (150 дітей) як наслідок порушень в імунізації на початку 1990-х років. Індія проводить НДІ, імунізуючи 87 млн. дітей.

1996	1-а нарада Європейської регіональної сертифікаційної комісії, на якій були схвалені глобальні критерії для сертифікації і вироблена регіональна стратегія процесу сертифікації. Російська Федерація та Україна приєднуються до операції МЕКАКАР. У Російській Федерації реєструється останній місцевий випадок поліомієліту. Спалах поліомієліту в Албанії, яка була вільна від нього впродовж 18 років (138 випадків, зокрема 16 летальних). Віруси розповсюджуються в сусідні країни: 5 випадків в Греції і 25 випадків в Косово. “Дикий” поліовірус марокканського походження виявлено в Парижі в 1 пробі стічних вод.
1997	Активно працює Регіональна мережа поліомієлітних лабораторій. У ЄР зареєстровано лише 7 випадків поліомієліту: 1 – у Таджикистані та 6 – у Туреччині.
1998	Спалах поліомієліту в Туреччині (26 випадків), викликаний поліовірусом типів 1 та 3. 26 листопада в Туреччині паралітичний поліомієліт діагностовано у Меліка Мінаса (Melik Minas), 33-місячного невакцинованого хлопчика. Це останній зареєстрований в регіоні випадок поліомієліту, викликаний місцевим “диким” поліовірусом. Починаються сумісні наради представників Європейського і Східно-Середземноморського регіонів ВООЗ з проблеми попередження занесення поліовірусу з-за кордону.
1999	Реєстрація останнього випадку виділення “дикого” поліовірусу типу 2. Завіз “дикого” поліовірусу до Китаю із Індії. Оцінка якості епідеміологічного нагляду за ГВП проведена у всіх країнах, що брали участь в операції МЕКАКАР. У більшості недавно ендемічних країн показники якості епідеміологічного нагляду відповідають вимогам, що пред'являються. Дослідження всіх проб фекалій від усіх хворих з ГВП і контактних осіб здійснюються в лабораторіях, акредитованих ВООЗ. Регіональна сертифікаційна комісія приступає до аналізу документації, представленої країнами Західної Європи. У світі вакциновано близько 450 млн. дітей, зокрема 147 млн. – в Індії. Загальне число випадків поліомієліту знизлося до 7 000.

У цей період було сформульовано стандартне визначення випадку ГВП, яке було взято за основу при виборі об'єкту епідеміологічного нагляду, визначено алгоритм вірусологічного обстеження хворого з підозрою на поліомієліт та загалом створено систему епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом з відповідними показниками якості, що характеризують його ефективність (табл. 16).

Таблиця 16. Показники якості епідеміологічного нагляду за ГВП

Показники якості епідеміологічного нагляду за ГВП	Цільові показники
Реєстрація випадків неполіомієлітних ГВП	≥ 1 випадку ГВП на 100 000 дітей віком <15 років; ≥ 80% випадків ГВП, розслідуваних протягом 48 годин після первинної реєстрації; ≥80% випадків ГВП, класифікованих протягом 90 днів після початку захворювання
Реєстрація випадків ГВП на субнаціональному рівні	≥ 1 випадку ГВП на 100 000 дітей віком <15 років
Своєчасне взяття проб фекальних мас	≥ 80% випадків ГВП з 2 пробами фекальних мас, взятими (з інтервалом 24–48 годин) протягом 14 днів після початку симптомів
Своєчасна доставка проб фекальних мас	≥ 80% адекватних проб фекальних мас від хворих з ГВП доставлені в лабораторію, акредитовану ВООЗ, протягом 72 годин після взяття проби
Якість лабораторної роботи	≥ 80% вірусологічних досліджень завершено протягом 28 днів після надходження проб в лабораторію; ≥ 80% поліовірусів, виділених від хворих на ГВП, охарактеризовано протягом 60 днів після початку симптомів

З метою контролю повноти виявлення випадків ГВП серед дітей у системі епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом передбачалося здійснення активного епідеміологічного нагляду в медичних закладах, які повинні бути визначені для госпіталізації хворих з ГВП. Активний епідеміологічний нагляд повинен був здійснюватися спочатку 1 раз на тиждень, а потім за умови ефективного функціонування системи — 1 раз на місяць.

Згідно зі стандартним визначенням випадок ГВП — це гострий, тобто із швидким розвитком, в'ялий параліч, включаючи синдром Гійєна-Барре, у дитини віком до 15 років. Кожний такий випадок повинен бути обстежений вірусологічно для того, щоб виключити або підтвердити діагноз поліомієліту та визначити природу його збудника. При відсутності циркуляції “дикого” поліовірусу на підставі результатів епідеміологічного нагляду підтверджується той факт, що країна залишається вільною від цього збудника, а при його завозі з ендемічних територій проводяться відповідні протиепідемічні та профілактичні заходи, спрямовані на недопущення подальшого розповсюдження.

З метою вірусологічної діагностики та диференціації ізольованих поліовірусів активно функціонує спеціальна мережа поліомієлітних лабораторій (Global Polio LabNet) та мережа регіональних лабораторій. Вони поділяються на 3 рівні [176]:

1-й — національні лабораторії, проводять виділення та серотипування (ідентифікацію) поліовірусу;

2-й — регіональні референт-лабораторії, що підтверджують результати національних лабораторій та виконують внутрішньотипову диференціацію вірусу з використанням інноваційних методів дослідження;

3-й — спеціалізовані лабораторії, які крім зазначених функцій виконують спеціальні доручення Глобальної програми ліквідації поліомієліту.

З 1995 р. під егідою ВООЗ у світі проводяться НДІ дітей перших років життя в ендемічних з поліомієліту країнах. Вимогами до таких кампаній є проведення їх в масштабі країни у стислі строки (протягом 2–6 днів) та не менше 2 турів з інтервалом 4–6 тижнів. 1995 та 1996 рр. були рекордними по здійсненню цих кампаній. Цільова вікова група дітей, тобто та, що підлягає імунізації, визначається з урахуванням епідеміологічних особливостей поліомієліту в країні. Найчастіше під час такого заходу вакцинують дітей віком до 5 років. При цьому не береться до уваги анамнез щеплень, зокрема кількість отриманих доз вакцини. У 1995 р. 300 мільйонів, тобто майже половина, що проживає на планеті дітей віком до 5 років, були щеплені ОПВ під час НДІ. Тільки у грудні 1995 р. при проведенні масових кампаній в Індії

та Китаї живу вакцину отримали 160 млн. дітей. Як наслідок число зареєстрованих у Китаї випадків поліомієліту знизилося з більш чим 5000 у 1990 р. до лише 3 випадків у 1996 р., при чому всі 3 випадки були завезеними з інших країн [413]. Починаючи з 1997 р., Китай вважається вільним від поліомієліту. Однак у 1999 р. було зареєстровано випадок завізного поліомієліту, викликаного “диким” PV1. Завдяки широкому специфічному імунному прошарку серед населення вірус подальшого розповсюдження не отримав.

У січні 1997 р. в Індії за один день було щеплено 127 млн. дітей — це самий великомасштабний захід, який був здійснений коли-небудь в одній країні за один день. Однак, незважаючи на всі зусилля щодо подолання поліомієліту, щорічно на долю Індії майже до середини 2010-х років припадало біля половини випадків поліомієліту, що реєструвалися у світі.

Велике значення мала операція “МЕКАКАР”, якою передбачалася координація дій щодо ерадикації поліомієліту в країнах Середземномор’я, Закавказзя та республіках Центральної Азії (усього в 18 країнах). З 1996 р. до цієї операції приєдналися Росія й Україна. Завдяки цьому заходу понад 60 млн. дітей віком до 4–5 років щорічно отримували по 2 додаткові дози ОПВ. Лише в Україні вищезазначені щеплення отримали близько 2 млн. дітей.

Покращення показника охоплення дитячого населення плановою вакцинацією, проведення додаткових імунізаційних заходів дозволило

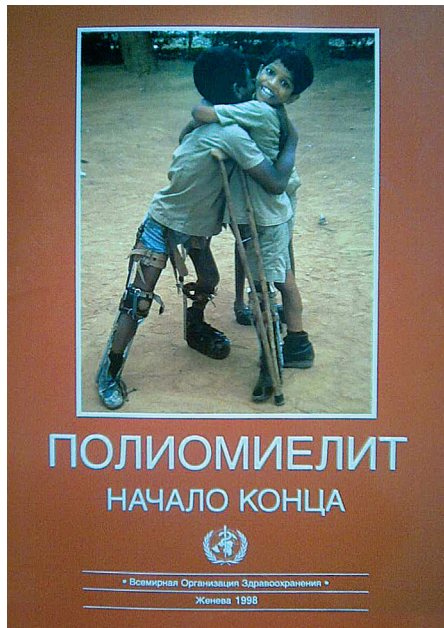


Рис. 16. У книзі висвітлені питання ефективності боротьби з поліомієлітом та надано оптимістичні прогнози щодо його найближчої ерадикації

досягти значного зниження числа випадків поліомієліту у світі. У 1997 р. ВООЗ видає книгу “Поліомієліт. Початок кінця” [413], в якій надано матеріал про прогрес, досягнутий у боротьбі з цією інфекцією, та оптимістичні прогнози її ліквідації в найближчий час. У 1998 р. книга виходить на російській мові (рис. 16).

2.4. СУЧАСНИЙ ЕТАП ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ПОЛІОМІЄЛІТУ

У 2000 р. кількість випадків поліомієліту у світі зменшилася майже до 2000, а кількість ендемічних країн — до 20. Досягти ерадикації поліомієліту до 2000 р., як було проголошено в 1988 р., не вдалося. Було визначено новий строк щодо ерадикації — 2005 р.

Випадки поліомієліту, викликані “диким” поліовірусом, продовжували реєструватися в Індії, Пакистані, Бангладеш, деяких країнах Африканського регіону, де проживало близько половини населення Землі. У той же час, слід відмітити значний прогрес у боротьбі з цією інфекцією. До кінця 2001 р. кількість ендемічних країн знизилася до 10 [35, 252].

У 2000 р. Західно-Тихоокеанський регіон було сертифіковано як вільний від поліомієліту (табл. 17). Розгортається активна робота по підготовці до сертифікації Європейського регіону ВООЗ. До нього входить 51 країна. Це найбільший регіон як за кількістю країн, так і за територією.

Однак у цей час на території ЄР ВООЗ виникають випадки поліомієліту, етіологічно пов’язані із завозом “дикого” поліовірусу. Перший випадок був виявлений у Болгарії серед циганського населення. Штам “дикого” поліовірусу типу 1 було ізольовано від дитини віком 13 місяців, гострий в’ялий параліч у якої виник 24 березня 2001 р. Дитина проживала в циганській громаді і щепленою проти поліомієліту не була. На підставі аналізу нуклеотидних послідовностей виділеного штаму вірусу встановлено факт його завозу із Північної Індії. Аналогічний вірус було ізольовано від дівчинки віком 2 роки 2 міс., у якої ГВП обох кінцівок виник 24 квітня 2001 р. Захворілі діти мешкали в різних населених пунктах. Для припинення подальшого розпо-

Таблиця 17. Основні віхи в історії поліомієліту (2000–2011 рр.) [57, 179, 429]

Рік	Подія
2000	Сертифікація Західно-Тихоокеанського регіону. 50-а сесія Європейської регіональної комісії схвалює план заходів по сертифікації і процес лабораторного обліку "диких" поліовірусів в Європейському регіоні. Сталах у Домініканській Республіці та Гаїті, які тривалий час були вільними від поліомієліту.
2001	Завіз індійського варіанту "дикого" поліовірусу типу 1 у Болгарію та Грузію. ВООЗ акредитовані всі лабораторії, що входять в Регіональну мережу поліомієлітних лабораторій. 26 листопада вивпилилося 3 роки з моменту реєстрації останнього ендемічного випадку поліомієліту в ЄР. 575 млн. дітей щеплено в 94 країнах.
2002	У січні всі країни ЄР ВООЗ (51 країна) представляють до Регіональної сертифікаційної комісії новітню документацію і продовжують заходи щодо імунізації та епідеміологічного нагляду після сертифікації регіону. 21 червня відбулася сертифікація ЄР ВООЗ як території, вільній від поліомієліту.
2004	6 країн залишаються ендемічними. Кількість випадків в Азії знижуються на 50%. Понад 80 млн. дітей вакциновано в Західній і Центральній Африці. Загальна кількість випадків у світі становить 1266, зокрема 760 — у Нігерії. Кількість країн, де циркулює "дикий" поліовірус, збільшується з 9 до 17 за рахунок поновлення його поширення на тих територіях, що певний час вважалися вільними.
2005	Розповсюдження поліомієліту з Нігерії до Судану (105 випадків). 2 великих спалахи поліомієліту, пов'язані з "диким" поліовірусом, що виникли в країнах, які тривалий час вважалися вільними від поліомієліту (Йемен — 478 випадків, Індонезія — 303 випадки).
2010	Епідемія поліомієліту в Таджикистані (457 випадків, із них 29 летальних), викликана індійським варіантом "дикого" поліовірусу типу 1. Подальше розповсюдження вірусу: 14 випадків у Російській Федерації, 3 — у Туркменістані, 1 — у Казахстані. Проведення НДІ в цих країнах. Сталах у Демократичній Республіці Конго (184 випадки, із них 89 летальних). В Індії реєструється найменша кількість випадків поліомієліту за всі попередні роки (43 випадки).
2011	Циркуляцію завізного "дикугого" поліовірусу в Європейському регіоні припинено. Протягом 5 місяців не реєструється жодного випадку поліомієліту в Індії. 4 випадки паралітичного поліомієліту, викликаного завізним пакистанським варіантом "дикого" PV1, зареєстровано в Китаї.

всюдження вірусу в країні в травні-червні 2001 р. проведено 2 тури НДІ дітей віком до 6 років. Циркуляцію завізного "дикого" поліовірусу було припинено.

Другий випадок завою був виявлений у Грузії у вересні 2001 р., коли "дикий" поліовірус був виділений від 5-річної дитини з менінгоенцефалітом. У всіх випадках результати генотипування показали, що PV1 потратив до цих країн з Індійського субконтиненту. Виділені в Болгарії штами PV1 виявилися генетично пов'язані між собою; секвенування їх геному дало менш, ніж 90 % ідентичності щодо ізольованих штамів в інших регіонах, переважно на території Європи, але виявило 98,3% подібності до штаму, ізольованого в Індії у 2000 р. Було розраховано, що імпортований вірус мав змогу циркулювати в Болгарії протягом 2–5 місяців серед населення до того, як викликав захворювання. В обох країнах було проведено ретельне епідеміологічне розслідування і здійснені інтенсивні кампанії імунізації; аналогічні дії були зроблені в сусідніх країнах із зверненням особливої уваги на імунізацію циганського населення, зокрема в тих країнах, що мають кордони з Болгарією. Лабораторні дослідження численних проб підтвердили відсутність подальшої циркуляції "дикого" поліовірусу.

Завіз "дикого" поліовірусу в 2001 р. було зареєстровано також у Саудівській Аравії, Китаї та Замбії.

У 2000 р. за умови відповідності епідеміологічного нагляду за ГВП на більшості територій вимогам ВООЗ, тобто коли кожний випадок паралітичного поліомієліту активно шукають, цей показник становив 3500, захворюваність знизилася у порівнянні з 1988 р. у 100 разів. Для того, щоб більш усвідомити, наскільки це великий успіх, треба сказати, що та захворюваність, яка спостерігалася в 2000 р., становила лише 1% від захворюваності в 1980-х роках. У подальшому захворюваність в ЄР ВООЗ продовжувала знижуватися. Так, у 1999 р. зареєстровано 7141 випадок, а в 2000 р. — 3500 [307].

21 червня 2002 р. на урочистому засіданні Європейської регіональної комісії з сертифікації ліквідації поліомієліту в Копенгагені (Данія) було оголошено про досягнення ліквідації поліомієліту в ЄР ВООЗ [195]. Голова Європейської комісії

сер Джозеф Сміт сказав: “Комісія зробила висновок, що протягом останніх трьох років достовірно була відсутня місцева передача “дикого” поліовірусу і оголошує ЄР ВООЗ вільним від поліомієліту”. “Це величезне досягнення стало можливим тільки завдяки глобальним зусиллям по ліквідації поліомієліту. Для цієї мети були необхідні політична воля й активна співпраця 51 країни, що входять до Європейського регіону, самовіддана робота медиків на місцях і підтримка міжнародних партнерів, що тісно співпрацювали з ВООЗ”, – заявив директор ЄР бюро ВООЗ доктор Марк Данзон.

У 2003 р. кількість випадків поліомієліту у світі знизилася до 784, однак у 2004 р. їх було вже 1266. Треба відмітити, що кількість країн, де мало місце виділення “дикого” поліовірусу, у 2004 р. збільшилася в порівнянні з 2002 р. майже вдвічі (з 9 до 17). Тобто протягом 2004 р. захворюваність на поліомієліт, викликаний “диким” поліовірусом, зросла за рахунок імпорту поліовірусу з ендемічних країн до країн, де циркуляція останніх була вже припинена. Так, за даними ВООЗ, у 2004 р. до країн, де поновилася циркуляція “дикого” поліовірусу, віднесено Судан, Буркіно Фасо, Чад, Кот д’Івуар. Взагалі до територій, де продовжується циркуляція “диких” поліовірусів, належать Африканський, Східно-Середземноморський регіони та Південно-Східна Азія. Але й тут відмічається значний прогрес у порівнянні з попередніми роками [57, 341]. За цих умов набуває значущості вивчення явища циркуляції поліовірусів взагалі та вакцинних зокрема.

Однак припинення циркуляції “дикого” поліовірусу в 2005 р. знов таки досягнуто не було. Навпаки, за 2005 р. у світі було зареєстровано 1940 випадків поліомієліту проти 1266 – у 2004 р. Із зазначеної вище кількості випадків 895 зареєстровано в ендемічних країнах (проти 999 – у 2004 р.) та 1045 випадків – у неендемічних країнах (проти 256 – у 2004 р.). Отже, у 2005 р. спостерігалось різке збільшення кількості випадків поліомієліту, викликаного “диким” поліовірусом, у країнах раніше неендемічних, що свідчить про активізацію циркуляції даного збудника. Цього ж року було зареєстровано епідемію поліомієліту в Ємені (478 випадків), викликану “диким” PV1, що був імпортований із Судану, куди, у свою чергу, вірус потрапив із Нігерії та Чаду.

303 випадки зареєстровано в Індонезії, в якій “дикий” поліовірус не циркулював з 1995 р. Причиною також був “дикий” PV1, завезений з Саудівської Аравії та Судану. У цій країні з метою припинення епідемії було проведено 2 тури НДІ, під час кожного з яких вакциновано 24 млн. дітей віком до 5 років. У 2005 р. відновилася циркуляція “дикого” поліовірусу і в Анголі – 10 випадків. За результатами секвенування геному виділених штамів вірусу встановлено, що в 2004 р. ендемічні віруси циркулювали в Нігерії та Нігері, тоді, як в інших країнах (Камерун, Ефіопія, Малі, Чад, Ботсвана) мав місце завіз вірусу. Загалом протягом 2003–2006 рр. у 25 країнах світу було зареєстровано випадки поліомієліту, пов’язані із завозом “дикого” поліовірусу індійського (18%) або нігерійського (82%) походження (рис. 17).

У цей період кількість випадків поліомієліту в порівнянні з 1988 р. загалом у світі знизилася майже в 150 разів. Так, у 2005 р. та 2006 р. було зареєстровано відповідно 1876 та 1915 випадків.

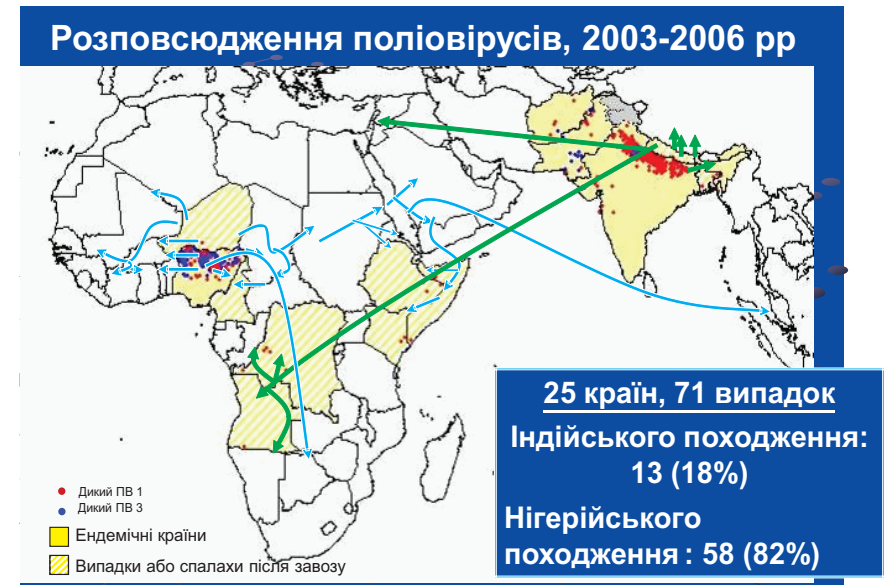


Рис. 17. Розповсюдженість “дикого” поліовірусу типів 1 та 3 (2003-2006 рр.)

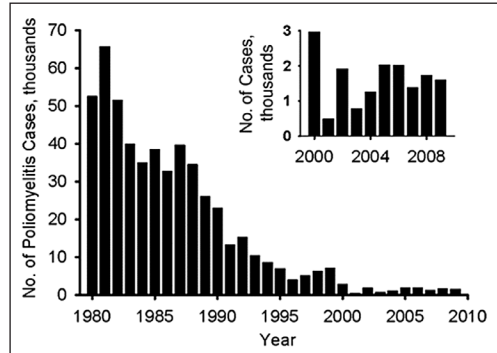


Рис. 18. Динаміка випадків поліомієліту у світі (1980–2009 рр.) [386]

2006 р., вирішальною стратегією національних програм імунізації буде використання ІПВ. З 2009 р. передбачалося припинення використання ОПВ на фоні довгострокової політики імунопрофілактики поліомієліту [306]. Однак зазначені строки знов-таки були віддалені.

Хоча у боротьбі з поліомієлітом досягнуто великих перемог, і натеper рівень захворюваності в порівнянні з 1980-ми роками знизився близько в 175 разів (рис. 18), актуальність цієї інфекції не тільки не знижується, а, навпаки, в останній час набуває все більшого значення у зв'язку з великими спалахами і, навіть, епідеміями, які періодично виникають у різних частинах світу як результат відновлення циркуляції цього збудника на раніше вільних від нього територіях (не враховуючи тих країн, які все ще залишаються ендемічними – Індія, Пакистан, Афганістан, Нігерія) (табл. 18, 19).

Таблиця 18. Кількість випадків поліомієліту, етіологічно пов'язаного з “диким” поліовірусом, в ендемічних країнах та світі у динаміці (1980–2010 рр.)

Країна	1980	2000	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Афганістан	880	120	4	9	31	17	31	38	30
Індія	18975	265	134	66	676	873	359	756	43
Пакистан	2980	199	53	28	40	32	117	89	144
Нігерія	816	638	782	831	1143	353	861	541	48
Загалом у світі	52795	2971	1258	2032	2021	1387	1738	1783	1349

Щодо стратегії ВООЗ на майбутнє, то згідно зі “Стратегічним планом глобальної ерадикації поліомієліту на 2004–2008 рр.” циркуляція “дикого” поліовірусу у світі мала припинитися до 2005 р., а в 2008 р. повинна була відбутися сертифікація всієї території Земної кулі. Планувалося, що, починаючи з

Виражена активізація цього процесу відбулася в 2009–2010 рр. як в Африканському, так і в Європейському регіонах ВООЗ. Дані щодо ендемічних країн, тих країн, де відновлена циркуляція “дикого” поліовірусу, та де мали місце завізні випадки поліомієліту, надані на рис. 19.

Таблиця 19. Спалахи та епідемії поліомієліту на територіях, що вважалися вільними від циркуляції “дикого” поліовірусу (2008–2010 рр.)

Рік	Країна	Число випадків
2008	Судан	26
2009	Чад	54
2009	Кот д'Івуар	26
2009	Гвінея	42
2009	Кенія	19
2009	Ліберія	11
2009	Мавританія	15
2009	Сьєра Леоне	11
2009	Уганда	8
2009	Судан	45
2010	Республіка Конго	184/89 летальних
2010	Таджикистан	458/29 летальних
2010	Туркменістан	3
2010	Казахстан	1
2010	Росія	14

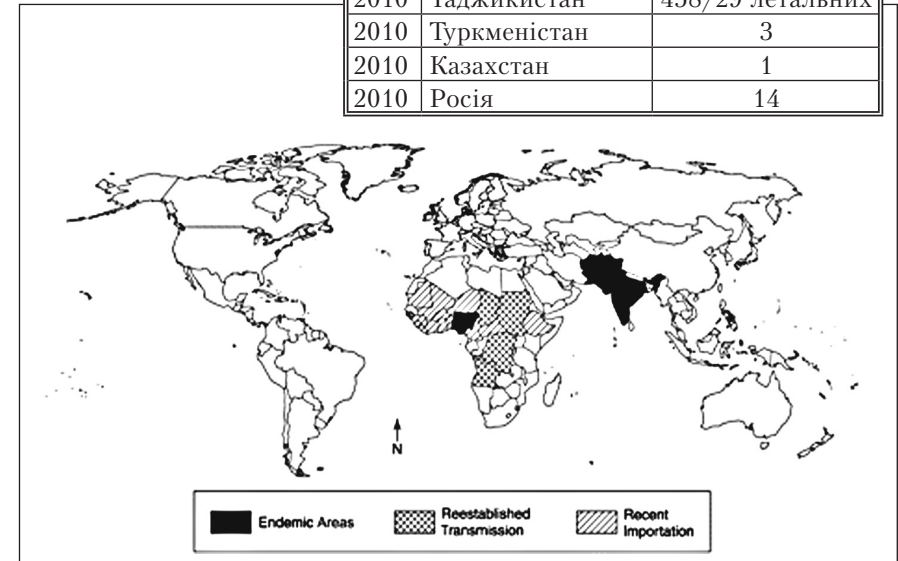


Рис. 19. Циркуляція “дикого” поліовірусу у світі в 2009 р. (ендемічні країни; країни, де відновлена та закріплена циркуляція “дикого” поліовірусу; країни, де мали місце завізні випадки поліомієліту) [386, 475]

Вперше після сертифікації Європейського регіону ВООЗ, як вільного від циркуляції “дикого” поліовірусу, у 2010 р. виникла велика епідемія в Таджикистані (458 випадків, зокрема 19 летальних) з подальшим розповсюдженням “дикого” поліовірусу типу 1 на територію Російської Федерації (14 випадків), Казахстану (1 випадок), Туркменістану (3 випадки) [469, 411] (рис. 20). Лише проведення додаткових турів масової імунізації, про що більш детально буде сказано нижче, дозволило припинити подальше поширення вірусу.

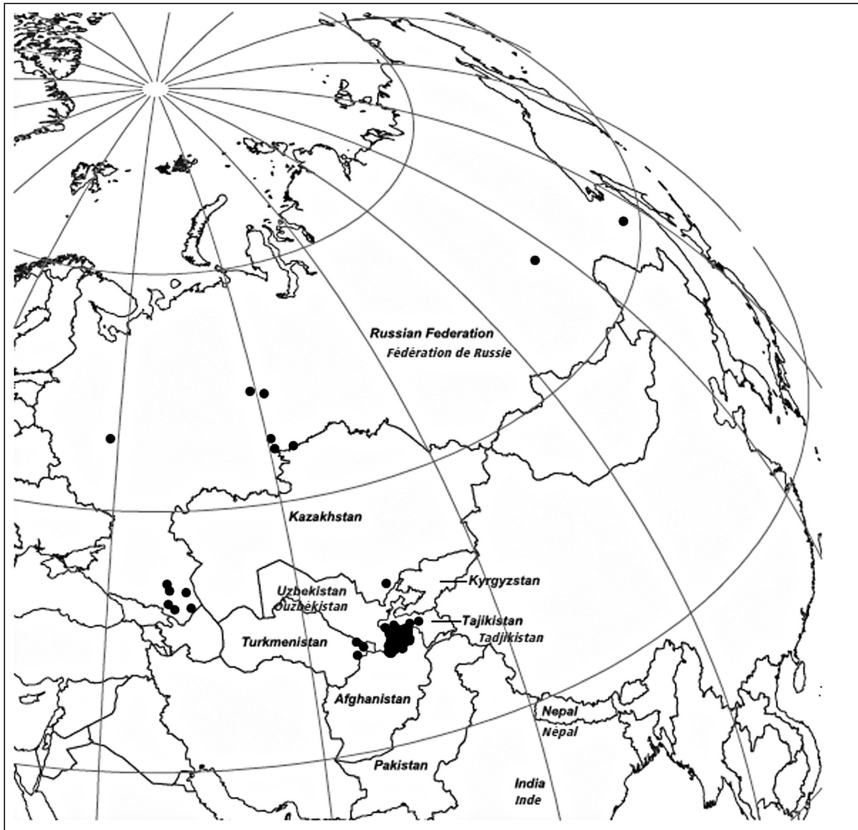


Рис. 20. Епідемія поліомієліту в Таджикистані, викликана завізним “диким” поліовірусом типу 1, та подальше розповсюдження вірусу в сусідні країни (2010 р.) [469]

Не менш складною виявилася епідемічна ситуація і в Демократичній Республіці Конго наприкінці 2010 р., на території якої “дикий” поліовірус не виявляли з 2000 р. [470]. Причиною епідемії став поліовірус типу 1, який потрапив із сусідньої Анголи. Спостерігалася висока летальність (близько 48%) із залученням до епідемічного процесу вікової групи старше 15 років. Низка заходів щодо додаткової імунізації дозволила знизити рівень захворюваності, однак передачу вірусу до кінця року перервати не вдалося. Протягом вересня 2010 р. — лютого 2011 р. зареєстровано 560 випадків ГВП. Аналіз вакцинального статусу, проведений у 155 пацієнтів, показав, що серед них принаймні 73% захворілих отримали не менше 1 щеплення ОПВ, а 50% — не менше 3 щеплень.

У той же час, в Індії вперше за всі попередні роки зареєстровано низький рівень захворюваності (лише 43 випадки), що було досягнуто за рахунок інтенсивної додаткової імунізації населення протягом 2009–2010 рр. моновалентною ОПВ (мОПВ). Аналогічна ситуація спостерігається в Нігерії (відповідно 48 випадок у 2010 р. проти 541 — у 2009 р.). У регіонах ВООЗ, до яких відносяться ендемічні країни (Африканський, Південно-Східно-Азіатський, Східно-Середньоземноморський), підвищено вимоги до епідеміологічного нагляду, а саме рівень індикаторного показника виявлених випадків ГВП повинен становити не нижче 2 випадків на 100 тис. дітей віком до 15 років. Те ж саме стосується й окремих країн регіонів, сертифікованих як вільні від поліомієліту, але де мав місце завіз “дикого” поліовірусу або рівень охоплення дитячого населення 3 дозами поліомієлітної вакцини є недостатнім. Така ситуація зараз спостерігається в більшості країн колишнього Радянського Союзу, у тому числі й в Україні.

Окремого розгляду потребує ситуація, що склалася на початку 2011 р. у Кот д’Івуарі, де протягом січня–лютого було зареєстровано 3 випадки поліомієліту, викликаного “диким” поліовірусом типу 3 [473]. Цей факт привертає особливу увагу у зв’язку з тим, що PV3 із такими генетичними властивостями в останнє виявлявся в середині 2008 р. на півночі Нігерії. У той же час, уперше його було ізольовано саме в Кот д’Івуарі в 2000 р. Протягом 2008–2009 рр. у цій країні мали місце циркуляція

“дикого” PV1 та пов’язані з ним випадки поліомієліту. Зазначене свідчить про факт тривалої персистенції PV3 на території Африканського регіону, яку не вдавалося виявити навіть за умов функціонування відповідної системи епідеміологічного нагляду. Не можна виключити ймовірність циркуляції цього вірусу й в інших країнах. Натепер існує високий ризик подальшого розповсюдження PV3 як у Кот д’Івуарі, так і за його межами. Слід наголосити, що зазначена ситуація склалася на тлі природно значно нижчої інтенсивності циркуляції “дикого” PV3 порівняно з PV1, що вселяло надію на її швидке припинення в масштабах світу. Ці результати ще раз підтверджують значення персистенції в підтримці безперервності епідемічного процесу, що може стати нездоланною перешкодою на шляху до ліквідації інфекційної хвороби.

Достатньо серйозною є епідемічна ситуація в Чаді, де циркуляція “дикого” PV3 відновилася в 2007 р. з наступним розповсюдженням на територію Камеруну (2008 р.) та Центральної Африканської республіки (2009 р.) [414]. У 2011 р. у Чаді зареєстровано 3 випадки поліомієліту, пов’язаного з цим вірусом. Ще складнішою є ситуація щодо “дикого” PV1. Має місце активізація епідемічного процесу поліомієліту, викликаного цим збудником. Перші випадки виникли у вересні 2010 р., у 2011 р. спостерігалось подальше розповсюдження збудника по території країни (65 випадків за 5 місяців). Необхідно пригадати епідемічне поширення “дикого” PV1 протягом 2004–2006 рр., що розпочалося з території цієї країни. Надалі до епідемічного процесу було залучено Судан, Саудівську Аравію, Ємен та Індонезію (загалом 1230 випадків). Економічний збиток від ускладнення епідемічної ситуації в цих країнах становив понад 500 млн. доларів США.

Протягом 3–27 липня 2011 р. 4 випадки паралітичного поліомієліту, викликаного завозом “дикого” PV1, зареєстровано в префектурі Hetian автономної області Xinjiang Uygur Китаю [477]. Вірус виявився генетично спорідненим такому, що циркулює в Пакистані. Останній “дикий” PV був ізольований у Китаї в 1999 р., був завізним і мав індійське походження. Для локалізації спалаху заплановано проведення кампаній імунізації на даній території з охопленням дітей віком до 15 років та дітей до 5 років — в окремих інших регіонах країни (загалом 3,8 млн. дітей). Більшість

попередніх завізних випадків поліомієліту у світі були пов’язані з інтенсивним поширенням поліовірусу на території Індії. Натепер, коли в цій країні ситуація значно покращилася, підвищилося значення щодо небезпеки розповсюдження збудника з інших ендемічних країн, насамперед Пакистану та Нігерії.

Загалом протягом 2007–2010 рр. у світі зареєстровано відповідно 1387, 1738, 1783 та 1349 випадки поліомієліту. Це знов-таки віддаляє раніше визначені строки його ерадикації у світовому масштабі. Наявність випадків цієї інфекції в країнах, з якими Україна має спільні кордони або інтенсивні культурно-економічні зв’язки, підвищує ймовірність завозу “дикого” поліовірусу на її територію та за умов наявності сприйнятливої прошарку населення — його подальшого розповсюдження.

Для поліомієліту кінцеві строки ерадикації переносилися декілька разів (2000, 2005, 2008, 2012 рр.). Згідно з останнім стратегічним планом Глобальної ініціативи ерадикації поліомієліту (на 2010–2012 роки), передача “дикого” поліовірусу повинна бути припинена до кінця 2012 р. [432]. Але, виходячи із ситуації сьогодні, і в 2012 р. зазначеної мети досягнуто не буде. Навіть для того, щоб підтримувати такий рівень епідемічного благополуччя, що ми маємо на сьогодні, коли захворюваність стабілізувалася і становить 1300–2000 випадків на рік, необхідна постійна досить велика фінансова підтримка як для проведення заходів масової імунізації, так і для відповідного епідеміологічного нагляду, не говорячи про ті оперативні заходи, які необхідно здійснювати при виникненні непередбачених ситуацій. Згідно з розрахунковими даними для успішної реалізації стратегічного плану 2010–2012 рр. необхідно додатково 665 млн. доларів США, у той час, як загальні витрати за 25 років виконання програми ерадикації склали близько 50 млрд. доларів.

Згідно з останнім аналізом стратегічного плану Глобальної ініціативи ерадикації поліомієліту, який було представлено на 25-ій нараді Регіональної комісії по сертифікації ліквідації поліомієліту (Європейський регіон ВООЗ), що відбулася 23–25 серпня 2011 р. у Копенгагені, строки глобальної ерадикації є наступними (рис. 21).

Строки глобальної ерадикації



Рис. 21. Оновлені строки глобальної ерадикації поліомієліту

Залишається сподіватися на досягнення остаточної мети з подальшим довгостроковим використанням ІПВ для рутинної імунізації, хоча досвід попередніх років свідчить про можливість як передбачуваних ускладнень епідемічної ситуації, так і непередбачуваних "сюрпризів" з боку природи або людського фактору.

Глава 3

ОРАЛЬНА ПОЛІОМІЄЛІТНА ВАКЦИНА

Активний імунітет до поліомієліту може бути як результатом вакцинації, так і природного інфікування. Він зберігається, у більшості випадків, протягом усього життя і забезпечує несприйнятливості організму до поліовірусу, який за таких умов нездатний проявляти свої вірулентні властивості [53]. Від моменту створення вакцин проводилося вивчення їх імуногенності, тривалості збереження специфічного імунітету, оптимальних схем щеплення та чинників, що можуть впливати на рівні імунної відповіді.

Як зазначалося вище, на етапі боротьби з епідемією поліомієліту тільки широке застосування ОПВ могло призвести до різкого зниження захворюваності та обмеження циркуляції "дикого" поліовірусу. Такого ефекту вдалося досягти за рахунок невисокої ціни препарату, легкої техніки введення, розвитку не тільки гуморального, але й локального специфічного імунітету, включення вакцинних поліовірусів до епідемічного процесу, що, у свою чергу, сприяє підвищенню популяційного специфічного імунітету у зв'язку з формуванням несприйнятливості не тільки у реципієнтів вакцини, але й в осіб, інфікованих за рахунок циркуляції вакцинного поліовірусу.

При виробництві ОПВ використовують атенуйовані штами Себіна трьох типів (поліовірус типу 1 (*LSc 2 ab*), типу 2 (*P712 ch 2 ab*), типу 3 (*Leon 12a_{1b}*). Віруси культивували на первинній культурі клітин нирок африканських зелених мартишок, а натеper окремі виробники перейшли на застосування перещеплювальних клітинних культур (*Vero* — отримана із епітеліальних клітин нирки африканської зеленої мартишки (*Cercopithecus aethiops*) японськими вченими Yasumura та Kawakita в 1962 р.). Як стабілізатор зазвичай використовують магнію хлорид, як консервант — антибіотик, концентрація якого в 1 дозі є надзвичайно низькою. Специфічна активність ОПВ на 1 дозу початково ста-

новила для поліовірусу типу 1 — не менше 1000000 інфекційних одиниць, для типу 2 — не менше 100000, для типу 3 — не менше 300000, тобто співвідношення між концентраціями PV1, PV2 та PV3 дорівнювало 10:1:3. Зазначене обумовлено біологічними властивостями поліовірусу різних типів, про що зазначалося вище. Ураховуючи той факт, що рівні популяційного імунітету до поліовірусу типу 3 за результатами переважної більшості досліджень були найнижчими, включаючи й частку серонегативних, у вакцинах деяких виробників вміст поліовірусу типу 3 був збільшений вдвічі і повинен становити не менше 600000 інфекційних одиниць. Відповідно співвідношення PV1, PV2 та PV3 у таких вакцинах приблизно дорівнює 10:1:6.

Вакцинальний комплекс ОПВ становить 3 дози, які дитина повинна отримати з інтервалом не менше 1 місяця. Це пов'язано з інтерферуючою взаємодією між поліовірусами, коли колонізація слизової кишечнику вірусом одного типу може обмежити приживлення іншого. Крім того, при попередньому інфікуванні дитини не поліомієлітними ентеровірусами (НПЕВ) останні будуть вступати в інтерферуючі взаємовідносини з вакцинними, що може відбитися на ефективності специфічної профілактики поліомієліту. Зазначене було показано в наших дослідженнях, наведених нижче.

3.1. ПІСЛЯВАКЦИНАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ ТА СХЕМИ ЗАСТОСУВАННЯ ВАКЦИНИ

Дослідження стану популяційного імунітету проти поліомієліту та його рівнів в окремих групах населення проводиться протягом декількох десятиріч. На підставі цих даних було змінено форму випуску ОПВ — з драже на рідку, визначалися вікові групи ризику, які підлягали імунізації, змінювалася кількість ревакцинацій в календарях щеплень тощо.

Після введення ОПВ в організмі реципієнта відбуваються процеси, аналогічні природному інфікуванню, у зв'язку з чим імунна відповідь дуже схожа з тією, яка виникає на “дикий” поліовірус [484].

Згідно з даними багатьох досліджень після трьох доз ОПВ всі імунізовані мали титри антитіл до трьох типів поліовірусів

1:10 та вище, через 5 років після щеплення частота виявлення антитіл у титрах 1:4 до поліовірусів типів 1, 2 та 3 становила відповідно 98, 98 та 97% [308, 390]. У дослідженнях, проведених у США, Італії та Австралії антитіла до всіх типів поліовірусів виявлено у 95% через 15 років після вакцинації. Існує думка, що такий тривалий імунітет пов'язаний з постійним реінфікуванням як “дикими” (у разі їх циркуляції на певній території), так і вакцинними поліовірусами [303, 400, 443]. Таким чином, періодична транзиторна персистенція поліовірусу призводить до бустерного ефекту імунної відповіді.

Дані щодо залежності рівня імунного прошарку проти поліомієліту від кратності щеплень за даними різних авторів відрізняються. Особливо інтенсивно такі дослідження проводилися в другій половині ХХ сторіччя. Ще в 1970-х роках при спостереженні за групою дітей протягом певного часу було показано, що після 1-го, 2-го та 3-го щеплення антитіла до поліовірусу трьох типів мали відповідно 4,5%, 50%, та 77% обстежених (Мальшкіна Л.П. с соавт. 1975). До PV1, PV2 та PV3 антитіла після першого щеплення визначали в 52%, 72% та 27% випадках, після другого — у 81%, 100% та 63%, після третього — у 98%, 100% та 80% відповідно. Не було виявлено суттєвих відмінностей щодо частки дітей з антитілами до поліовірусу між групами щеплених 3–4, 5–6, 7–8, 9–10 разів (Сейбиль В.Б. с соавт., 1981). Кількість щеплень ОПВ також не завжди впливає на величину середніх геометричних титрів антитіл (СГТ) (Бойко В.М. с соавт., 1982).

У країнах з жарким кліматом 3-разова імунізація також не забезпечувала достатнього рівня специфічного імунітету. Пояснювали це широкою циркуляцією ентеровірусів інших груп, довготривалістю грудного вигодовування, наявністю у слині дітей вірусних інгібіторів, важкістю додержання правил транспортування та зберігання вакцин. Було показано, що для дітей тропічних країн кількість щеплень повинна бути не менше 5 (Wood J.V. et al., 1976). У результаті 5-кратної вакцинації 97% дітей мали антитіла до поліовірусу одного або двох типів, 69% — до трьох типів.

У 1970–1980-х роках зниження популяційного імунітету до поліовірусу трьох типів відмічали на всій території СРСР (Бойко В.М. с соавт., 1982). Однією з причин цієї тенденції могла бути відсутність диференційованого підходу щодо вибору оптимальних методів імунізації на територіях з різними природно-кліматичними умовами. Автори пропонували віддати перевагу масовій вакцинації в південних та південно-східних регіонах країни, яку рекомендовано було проводити 1 раз на рік у передепідемічний період всім дітям віком від 3 місяців до 6–8 років, що не мають протипоказань. Перевага цього заходу полягала в тому, що значно знижувалася можливість багатократних небажаних пасажів вакцинних вірусів через організм людини. Дійсно, після відновлення масової імунізації в Туркменії та проведення 4 її турів усі обстежені мали антитіла до поліовірусу трьох типів з достатньо високими рівнями СГТ (до PV1 – $8,0 \log_2$, до PV2 – $7,11 \log_2$, до PV3 – $6,7 \log_2$). Покращення стану популяційного імунітету після проведення декількох турів масової імунізації спостерігали також у Дагестані, Вірменії, Узбекистані, Казахстані.

У 1980-х роках стан імунітету проти поліомієліту у невакцинованих дорослих повсюдно був кращим, ніж у щеплених дітей, що було пов'язано з більш напруженим рівнем специфічного імунітету в результаті природного інфікування "диким" поліовірусом в дитинстві.

Специфічний імунітет, отриманий природним шляхом, зберігається довічно. Виникає питання, протягом якого часу щеплені можуть бути захищені антитілами, які утворилися за рахунок штучної імунізації. Специфічний імунітет починає знижуватися через 4–6 місяців після щеплення ОПВ, а через 3 роки його рівні зменшуються в 2–3 рази (Носатенко А.И. с соавт., 1983). Особливо це стосується PV3 (Сейбиль В.Б. с соавт., 1978). В Японії протягом 10 років контролювали стан імунітету до поліовірусу трьох типів у осіб, щеплених 2 рази ОПВ (Nisbio O. et al., 1984). Через 1 рік після вакцинації віруснейтралізуючі антитіла до PV1 мали 93,7%, до PV2 – 100%, до PV3 – 93,7%, через 3 роки – 91%, 98,5% та 82,1%; через 4 роки – 92,5%, 98,5% та 77,6%, через 5 років – 88,1%, 94% та 80,6% відповідно. Це свідчить про тривале збереження імунітету у щеплених ОПВ. Однак у цих

випадках не можна виключити й додатковий процес природної імунізації, якій відбувається за рахунок циркуляції вакцинного поліовірусу.

Інтенсивна циркуляція неполіомієлітних ентеровірусів на певній території може призвести до зниження показників популяційного імунітету проти поліомієліту. Особливо це стосується вірусів Коксаки (Васильєва И.Г., 1972). Імунодепресивні властивості у різних типів ентеровірусів виражені неоднаково. Так, наприклад, використання апатогенних штамів ЕСНО-1 та -12 не впливало на формування та напруженість імунітету до поліомієліту (Шведова В.Н. с соавт., 1975). Аналогічні результати отримані й нами, як при обстеженні дітей, так і в експерименті [147].

Відрізнялася імунологічна ефективність ОПВ при обмеженні та без обмеження вживання їжі протягом 1 години після прийому вакцини (Жевандрова В.І. з співавторами, 1975). У першому випадку після 3 щеплень антитіла до поліовірусу трьох типів визначалися у 95% дітей, у другому – у 64%.

Від початку широкого впровадження вакцинації дискутується питання ефективності імунізації дітей з різноманітною патологією, як соматичною, так і інфекційною. Показано, що щеплення ОПВ недоношених дітей стимулювало у 89% імунізованих утворення антитіл до поліовірусу всіх типів (Smolen P. et al., 1983). У дітей, які перехворіли на ГРВІ за 15–20 днів до прийому ОПВ, рівень віруснейтралізуючих антитіл до поліовірусу всіх типів був на $0,5–1,5 \log_2$ нижчим, ніж у здорових осіб (Трофимова В.И. с соавт., 1975). Захворювання дитини через 5–30 днів після вакцинації не впливало на формування напруженості імунітету. При дизентерії та ГКІ з дисбактеріозом 2-го ступеня приживлюваність вакцинного штаму була порушена, а рівні віруснейтралізуючих антитіл тим нижче, чим ближче до моменту щеплення виникла хвороба (Эссель А.Е., Бермант М.В., 1984).

Суворе дотримання календаря щеплень, виконання правил збереження та транспортування вакцини відіграє виражену позитивну роль при формуванні повноцінного імунітету у реципієнтів ОПВ, підвищуючи ефективність імунізації. Стан специфічного імунітету серед щеплених без порушень схеми імунізації є ви-

щим, ніж при порушеннях. Однак із-за частих медичних відводів, іноді із-за несумлінності медичного персоналу, а натепер і у зв'язку з активізацією антивакцинальної кампанії досягти цього вдається не завжди.

Більш високі рівні імунного прошарку та СГТ антитіл до РV2 при імунізації ОПВ відмічалися майже повсюдно. Протилежна картина спостерігається щодо РV3. Це пов'язано з різною інтерферуючою активністю зазначених вірусів.

Календарі щеплень різних країн відрізняються як за кількістю доз ОПВ, що отримує дитина протягом життя, так і за схемою їх введення (табл. 20) [472]. В Американському регіоні ВООЗ кількість щеплень ОПВ коливається від 3 (Болівія, Нікарагуа, Перу) до 6 (Барбадос, Гренада), в Африканському – від 3 (Ефіопія, Замбія, Нігерія, Центральна Африканська Республіка) до 8 (Алжир). Обов'язковою умовою всіх календарів щеплень є здійснення вакцинального комплексу, який передбачає отримання дитиною 3 доз вакцини проти поліомієліту. Цей показник ураховується в системі епідеміологічного нагляду за поліомієлітом/ГВП. Він повинен бути не менше 95%.

Таблиця 20. Схеми імунізації ОПВ в деяких країнах світу [224]

Країна	Схема імунізації
АМЕРИКАНСЬКИЙ РЕГІОН	
Антигуа і Барбуда	2, 4, 6, 18 місяців; 5 років
Аргентина	2, 4, 6, 18 місяців; 6 років
Барбадос	2, 4, 6, 18 місяців; 4,5, >=11 роки
Беліз	2, 4, 6 місяців; 4 роки
Болівія	2, 4, 6 місяців
Бразилія	2, 4, 6, 15 місяців
Венесуела	2, 4, 6, 18 місяців; 5 років
Гаїті	<15 днів, 6, 10, 14 тижнів
Гренада	6–8, 16–20, 24–28 тижнів; 18 місяців; 4,5, >14 років
Гондурас	2, 4, 6, 18 місяців
Домініканська Республіка	2, 4, 6, 18 місяців; 3, 5 років
Еквадор	2, 4, 6, 18 місяців
Колумбія	2, 4, 6, 18 місяців; 5 років

Продовження таблиці 20.

Куба	<1, 1, 2, 9 років
Нікарагуа	2, 4, 6 місяців
Панама	2, 4, 6, 15–18 місяців; 4–5 років
Парагвай	2, 4, 6, 18 місяців; 4 роки
Перу	2, 4, 6 місяців
Уругвай	2, 4, 6, 12 місяців
Чилі	2, 4, 6, 18 місяців
АФРИКАНСЬКИЙ РЕГІОН	
Алжир	Після народження, 3, 4, 5, 18 місяців; 6, 12, 16 років
Ангола	Після народження; 2, 4, 6 місяців
Гвінея Бісау	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
Демократична Республіка Конго	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
Екваторіальна Гвінея	Після народження; 6, 10, 14 тижнів; 15 місяців
Ефіопія	6, 10, 14 тижнів
Замбія	6, 10, 14 тижнів
Камерун	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
Кенія	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
Конго	Після народження; 8, 12, 16 тижнів
Мозамбик	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
Нігер	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
Нігерія	6, 10, 14 тижнів
Сенегал	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
Центральна Африканська Республіка	6, 10, 14 тижнів
Чад	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
ЄВРОПЕЙСЬКИЙ РЕГІОН	
Албанія	2, 4, 6 місяців; 2, 6 років
Азербайджан	4-7 днів; 2, 3, 4, 18 місяців
Вірменія	1.5, 2.5, 3.5, 18 місяців; 6 років
Грузія	2, 3, 4, 18 місяців; 5 років
Казахстан	2, 3, 4, 12 місяців
Киргизія	Після народження; 2, 3.5, 5 місяців
Республіка Молдова	2, 4, 6, 22 місяці; 7 років

Закінчення таблиці 20.

Таджикистан	Після народження; 2, 3, 4, 12 місяців
Туркменістан	2-3 дні; 2, 3, 4, 18 місяців
Узбекистан	3 дні; 2, 3, 4, 16 місяців; 7 років
ПІВДЕННО-СХІДНИЙ АЗІАТСЬКИЙ РЕГІОН	
Бангладеш	6, 10, 14, 38 тижнів
Демократична Республіка Корея	Після народження, 6, 10, 14 тижнів, 9 місяців
Індія	Після народження; 6, 10, 14 тижнів; 16–24 місяці
Непал	6, 10, 14 тижнів
Пакистан	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
Таїланд	2, 4, 6 місяців
СХІДНО-СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКИЙ РЕГІОН	
Афганістан	Після народження; 6, 10, 14 тижнів; 9 місяців
Єгипет	2, 4, 6, 18 місяців
Ємен	Після народження; 6, 10, 14 тижнів
Катар	2, 4, 6, 18 місяців; 4–6 років
Марокко	Після народження; 6, 10, 14 тижнів; 18 місяців; 5 років
Об'єднані Арабські Емірати	2, 4, 6, 18 місяців; 6 років
Туніс	2, 3, 6, 18 місяців; 6, 12, 18 років
ЗАХІДНО-ТИХООКЕАНСЬКИЙ РЕГІОН	
В'єтнам	2, 3, 4 місяці
Ірак	Після народження; 2, 4, 6, 18 місяців; 4–6 років
Іран	Після народження; 2, 4, 6, 18 місяців; 6 років
Камбоджа	6, 10, 14 тижнів
Китай	2, 3, 4 місяці; 4 роки
Малайзія	2, 3, 5, 18 місяців; 7 років
Монголія	Після народження; 2, 3, 4 місяці
Сінгапур	3, 4, 5, 18 місяців; 6–7, 10–11 років
Філіппіни	6, 10, 14 тижнів

У зв'язку з тим, що нинішнє покоління молодих матерів не стикалося з “диким” поліовірусом і має лише післявакцинальний імунітет проти поліомієліту, існує ризик, що новонароджені діти не повною мірою захищені материнськими антитілами від

цієї інфекції. Нами ще наприкінці 1980-х років при обстеженні вагітних жінок було показано, що більшість з них мала віруснейтралізуючі антитіла в низьких титрах (1:4–1:8) (до PV1 – 56%, до PV2 – 46%, до PV3 – 72%). СГТ антитіл дорівнювали для PV1 та PV2 1:10,6, для PV3 – 1:7. Такі показники є надзвичайно низькими для того, щоб гарантувати достатній рівень пасивного специфічного імунітету у новонароджених.

У зв'язку з такою тенденцією на ендемічних територіях, де спостерігається циркуляція “дикого” поліовірусу, є сенс проведення вакцинації як можна раніше після народження. У тропічних країнах відповідно до розширеної програми імунізації ОПВ рекомендовано вводити відразу після народження дитини при відсутності протипоказань. Це законодавчо закріплено в календарях щеплень. Така схема імунізації натеper діє в більшості країн Африканського, Південно-Східного Азіатського та Східно-Середземноморського регіонів, деяких країнах, що входили до складу колишнього СРСР (Азербайджан, Киргизія, Таджикистан, Туркменістан, Узбекистан). Дітей щеплять ОПВ відразу після народження, і ця доза вважається нульовою. Сироваткові антитіла з'являються у 20–40% новонароджених дітей, які знаходяться на грудному вигодовуванні та імунізовані ОПВ у перші три дні життя [369, 448].

Протягом кількох тижнів після інфікування вірус може виділятися з фекаліями. Дослідження, проведені у Африці (Центральна Африканська Республіка, Мадагаскар, Кот д'Івуар) показали, що 1,76–5,3% дітей, що отримали 3–4 дози ОПВ, екскретують вакцинний вірус, що обумовлює його подальше розповсюдження [259, 459]. Спалахи поліомієліту дуже рідко, але виникають за умов охоплення трьома дозами вакцини понад 80% населення, якщо має місце циркуляція “дикого” поліовірусу [185, 308].

Одночасно ОПВ має ряд значних недоліків, значення яких зростало по мірі збільшення числа територій, вільних від циркуляції “дикого” поліовірусу, коли співвідношення переваги/недоліків почало змінюватися. ОПВ виявилася відносно неефективною у країнах з теплим кліматом. Однією із причин вважається, як зазначалося вище, інтерференція з іншими вірусами, здатними розмножуватись у кишковому тракті, та наявність у слині аф-

риканських дітей певного інгібітору. Під впливом цих факторів час екскреції вакцинного вірусу був досить коротким, а рівень індукованих антитіл — низьким. Не завжди щеплення ОПВ захищає дитину в подальшому від паралітичного поліомієліту. Наприклад, в Омані у 1993 р. зареєстровано 2 випадки поліомієліту серед дітей віком 10 місяців, які отримали відповідно 4 та 5 доз ОПВ. Причиною став імпортований “дикий” поліовірус типу 1 [230].

Зроблено спроби щепити дітей дозами, що у 10 разів перевищували стандартні, та робити більшу кількість щеплень стандартними дозами. У певних випадках кількість необхідних доз ОПВ для досягнення 100% сероконверсії дорівнювала 10–12. Так, в Індії протягом 1999–2000 рр. проводилися НДІ, коли діти отримали від 3 до 10 доз [238].

Незважаючи на той факт, що на більшості територій, де на тепер припинено циркуляцію “дикого” поліовірусу, такого успіху було досягнуто завдяки рутинній імунізації ОПВ та проведенню НДІ, натепер застосовуються й інші підходи, які будуть розглянуті нижче.

3.2. ДОСЛІДЖЕННЯ ЧИННИКІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РІВНІ ПІСЛЯВАКЦИНАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ

За однакових умов імунізації (вік дитини, умови проживання, серія вакцини, кількість щеплень тощо) рівні гуморального імунітету у дітей навіть одного й того ж організованого колективу суттєво відрізняються. Навіть у однієї й тієї ж дитини титри антитіл до поліовірусу різних типів у більшості випадків мають різні значення. З метою визначення чинників, що можуть впливати на рівні післявакцинального гуморального імунітету при щепленні ОПВ, нами було проведено ряд досліджень, у тому числі й експериментальних.

3.2.1. Вплив персистенції вірусів на ефективність імунізації ОПВ

Ефективність приживлення поліовірусу у реципієнтів ОПВ на тлі репродукції неполіомієлітних ентеровірусів. Доведеним фактом вважається негативний вплив на стан післявакциналь-

ного імунітету при застосуванні ОПВ інтенсивної циркуляції НПЕВ у країнах з жарким кліматом. В Україні розповсюдженість НПЕВ є менш вираженою, однак під час сезонного підйому захворюваності на ентеровірусні інфекції цей чинник може негативно відбиватися на ефективності імунізації живою вакциною. З метою визначення ступеня його впливу було проведено вивчення ефективності приживлення вакцинного поліовірусу у щеплених дітей на тлі репродукції в їх кишечнику НПЕВ. Дослідження проводилися наприкінці 1990-х років, коли в календарі щеплень передбачалося крім вакцинального комплексу (3 ОПВ) 4 ревакцинації ОПВ (у 18 міс., 3, 6 та 15 років). Крім того, Дні імунізації, що відбулися в Україні в 1996 р., призвели до збільшення числа щеплень, отриманих кожною дитиною. На наявність ентеровірусів досліджено проби фекалій дітей віком 6 та 15 років, що були відібрані в день проведення чергової ревакцинації та протягом 2–4 тижнів після неї. Частота виділення ентеровірусів, у тому числі поліовірусів, від дітей до ревакцинації складала 10,0%, після ревакцинації 9,8% (табл. 21).

Таблиця 21. Результати обстеження на ентеровіруси дітей до і після імунізації ОПВ

Групи дітей	Число обстежених дітей	Кількість виділених вірусів		Кількість штамів/типи вірусів
		абс.	М±m (%)	
До ревакцинації	150	15	10,0±2,5	2/PV2, 2/PV3, 1/ЕСНО-1, 3/ЕСНО-6, 2/ЕСНО-11, 1/Коксаки В-1, 4/Коксаки В-6
Після ревакцинації	143	14	9,8±2,5	3/PV1, 5/PV2, 2/PV3, 1/ЕСНО-11, 1/Коксаки В-1, 1/Коксаки В-2, 1/Коксаки В-4

Як до, так і після імунізації, серопейзаж вірусів, що циркулювали, був представлений 7 серотипами, однак ідентичним він був лише за 4 типами. Якщо при першому обстеженні було виявлено поліовіруси тільки типів 2 і 3, а їх частка серед виділених штамів складала 26,7%, то після ревакцинації спостерігалася циркуляція поліовірусу 3 типів, частка яких зросла до 71,4% (рис. 22).

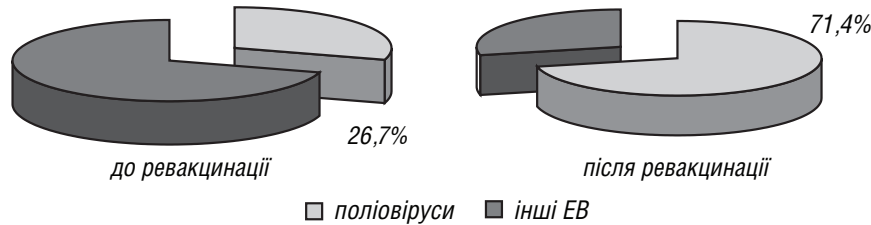


Рис. 22. Частка поліовірусів серед ентеровірусів до і після ревакцинації

Від 2 дітей одночасно ізолювали PV1 та PV3. У жодній дитини, від якої до імунізації було ізолювано НПЕВ, не спостерігалося виділення PV після ревакцинації. У той же час, у 2 випадках мало місце виділення НПЕВ одного і того ж типу при обох дослідженнях (відповідно віруси Коксакі В-1 і ЕСНО-11). Таким чином, щеплення ОПВ на тлі персистенції НПЕВ не призвело до приживлення вакцинних поліовірусів й отже, не сприяло витисненню НПЕВ.

Визначення частоти виділення ентеровірусів у залежності від кратності ревакцинації (3-я чи 4-а) показало, що у дітей віком 6 років після 3-ої ревакцинації зазначений показник збільшився несуттєво (у 1,2 рази) (табл. 22). У той же час, частота виділення PV зросла в 4,3 рази. Після 4-ої ревакцинації (діти віком 15 років), навпаки, загальна частота виділення ентеровірусів зменшилася в 2 рази, а відсоток виявлення PV не змінився. У дітей даної вікової групи після імунізації НПЕВ виявлені не були.

Таблиця 22. Виділення ентеровірусів від дітей у залежності від кратності ревакцинації

Групи дітей	Число обстежених дітей	Кількість виділених вірусів		З них поліовірусів	
		абс.	M±m (%)	абс.	M±m (%)
До 3-ої ревакцинації	113	11	9,7±2,8	2	1,8±1,3
Після 3-ої ревакцинації	106	12	11,3±3,1	8	7,6±2,6
До 4-ої ревакцинації	37	4	10,8±5,1	2	5,4±3,7
Після 4-ої ревакцинації	37	2	5,4±3,7	2	5,4±3,7

Проаналізовано частоту виділення ентеровірусів від імунізованих дітей у залежності від того, у який період року була

проведена ревакцинація (табл. 23). При імунізації дітей у березні місяці, тобто, у період низької циркуляції ентеровірусів (5,0%), відбулося зниження частоти виділення вірусів після ревакцинації (до 2,6%), однак для поліовірусів спостерігалося зростання зазначеного показника в 3,6 рази. У тому випадку, коли діти ревакцинувались у жовтні, тобто в період високої інтенсивності циркуляції ентеровірусів (25,0%), при повторному їх обстеженні частота виявлення ентеровірусів в цілому зменшилася в 1,6 рази, а поліовірусів зросла лише в 1,7 рази.

Таким чином, результати проведених досліджень опосередковано свідчать про більш високу ефективність щеплень ОПВ у весняний період і підтверджують доцільність проведення масової імунізації проти поліомієліту на тлі низької циркуляції НПЕВ, що сприяє більш високому приживленню поліовірусів у кишечнику щеплених. Відсутність статистично достовірної різниці між інтенсивністю циркуляції поліовірусів серед дітей після 3-ї і 4-ї ревакцинації ($P>0,05$) опосередковано свідчить про близькі значення рівнів локального імунітету в кишечнику щеплених дітей 2 вікових груп (6 і 15 років), тобто осіб, що одержали на той момент відповідно 8 і 9 щеплень ОПВ.

Визначення поліовірусів у дітей перед ревакцинацією свідчить про постійну їх циркуляцію серед осіб усіх вікових груп, що є додатковим фактором підтримки специфічного популяційного імунітету.

Таблиця 23. Виділення ентеровірусів від імунізованих дітей у залежності від пори року

Групи дітей	Час обстеження	Число обстежених дітей	Кількість виділених вірусів		З них поліовірусів		З них НПЕВ	
			абс.	M±m (%)	абс.	M±m (%)	абс.	M±m (%)
До ревакцинації	березень	122	8	6,6±2,2	2	1,6±1,1	6	5,0±2,0
Після ревакцинації	квітень	118	10	8,5±2,6	7	5,9±2,2	3	2,6±1,5
До ревакцинації	жовтень	28	7	25,0±8,3	2	7,1±4,9	5	17,9±7,4
Після ревакцинації	листопад	25	4	16,0±7,5	3	12,0±6,6	1	4,0±4,0

У цілому одномоментна імунізація в дитячому колективі сприяла зниженню інтенсивності циркуляції НПЕВ. У той же час, випадки виділення НПЕВ від дітей до і після ревакцинації підтверджують гіпотезу про підвищення в процесі еволюції, на тлі багаторічної вакцинопрофілактики поліомієліту, інтерферуючої активності НПЕВ, що в умовах планової імунізації знижує ефективність останньої.

Вплив персистенції ентеровірусів на рівні післявакцинального імунітету. Для визначення безпосереднього впливу безсимптомної репродукції ентеровірусів, у тому числі й поліовірусу, у кишечнику щеплених, було вивчено стан імунітету проти поліомієліту у дітей віком 6 років до і через 1 міс. після чергової ревакцинації. На підставі проведеного вірусологічного обстеження діти були розподілені на 2 групи: до 1-ої групи увійшли діти, у яких ентеровіруси не виявлено (47 осіб до ревакцинації і 40 — через 1 місяць після ревакцинації), до 2-ої — у яких виділено поліовіруси або НПЕВ (12 осіб) до або після ревакцинації.

Серед дітей, що входили до 2-ої групи, у 7 спостерігалось виділення НПЕВ до ревакцинації (у 2 з них віруси тих же типів ізолювали й при повторному обстеженні). У 2 дітей НПЕВ були визначені лише після ревакцинації. У 1 дитини поліовірус типу 2 було ізолювано при первинному обстеженні, у 2 — при повторному. Таким чином, серед обстежених 58,3% становили діти, у кишечнику яких під час ревакцинації відбувалася репродукція НПЕВ.

Чергова ревакцинація позитивно вплинула на стан колективного імунітету проти поліомієліту дітей 1-ої групи (табл. 24). Якщо СГТ антитіл до ревакцинації до PV1 становили 1:9,2, до PV2 — 1:13,0 і до PV3 — 1:7,5, то через 1 місяць СГТ антитіл зросли і становили відповідно 1:14,9 1:18,4 та 1:11,3. У дітей 2-ої групи рівні СГТ антитіл до PV1, PV2 та PV3 перед реваквациєю були дещо нижчими, чим у дітей 1-ої групи та становили відповідно 1:4,9, 1:9,2 та 1:4,9. Після ревакцинації відбулося підвищення цього показника до PV1 та PV2 відповідно у 1,7 та 1,8 разів. До PV3 його значення майже не змінилося (1:6,5 проти 1:4,9). Загалом рівні СГТ антитіл до поліовірусу типів 1, 2 і 3

у дітей 2-ої групи при повторному обстеженні мали нижчі значення, ніж у дітей 1-ої групи (відповідно в 1,7; 1,1 та 1,7 разів).

Таблиця 24. Рівні СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів у дітей до та після ревакцинації

Період обстеження	Групи дітей	Число обстежених дітей	Титри СГТ антитіл до		
			PV1	PV2	PV3
До ревакцинації	1-а група	47	1:9,2	1:13,0	1:7,5
	2-а група	12	1:4,9	1:9,2	1:4,9
Після ревакцинації	1-а група	40	1:14,9	1:18,4	1:11,3
	2-а група	12	1:8,6	1:16,0	1:6,5

У зв'язку з невеликою кількістю дітей, що входили до 2-ої групи, та відсутністю певної закономірності в їх специфічній імунній відповіді, доцільним було розглянути їх індивідуальну імунну відповідь на щеплення ОПВ (табл. 25). У 6 із 7 дітей, від яких до імунізації було виділено НПЕВ, рівні віруснейтралізуючих антитіл після ревакцинації до поліовірусу трьох типів достовірно не змінилися. При повторному обстеженні НПЕВ тих самих серотипів ізолювано в 2 випадках. Такі результати опосередковано свідчать про вищі інтерферуючі властивості цих НПЕВ у порівнянні з вакцинними поліовірусами.

Таблиця 25. Титри антитіл до поліовірусу у дітей з персистенцією ентеровірусів

Тип вірусу	До ревакцинації			Після ревакцинації			
	Рівні антитіл до			Тип вірусу	Рівні антитіл до		
	PV1	PV2	PV3		PV1	PV2	PV3
Коксаки В-6	1:8	1:8	1:8	Не виділено	1:8	1:8	1:8
Коксаки В-6	1:4	1:8	1:4	Не виділено	1:4	1:8	1:4
ЕСНО-6	1:32	1:16	1:16	Не виділено	1:32	1:16	1:8
ЕСНО-2	0	1:4	0	Не виділено	0	0	0
Коксаки В-1	1:8	1:16	1:8	Коксаки В-1	1:8	1:16	1:8
ЕСНО-11	1:8	1:16	1:8	ЕСНО-11	1:4	1:16	1:8
Не виділено	1:4	1:8	1:16	PV2	1:64	1:8	1:16
Не виділено	1:16	1:16	1:8	Коксаки В-4	1:32	1:64	1:32
Не виділено	0	0	0	Коксаки В-2	0	1:16	0
ЕСНО-6	1:8	1:8	1:8	Не виділено	1:16	1:32	1:32
Не виділено	0	1:4	0	PV2	1:16	1:32	1:8
PV2	1:4	1:64	1:8	Не виділено	1:8	1:128	1:8

У 2 дітей з початковими негативними вірусологічними результатами через 1 міс. після ревакцинації ізольовано НПЕВ. У 1 дитини наявність вірусу суттєво не вплинула на рівень імунної відповіді, що свідчить про пізні інфікування цим збудником. У 2-ої дитини імунна відповідь виявлена лише до PV2.

Відсутність підвищення рівня антитіл до PV2 у дитини, у якої цей вірус виділено після ревакцинації на тлі зростання титру антитіл до PV1 також може свідчити про повторне інфікування за рахунок циркуляції вакцинних вірусів у дитячому колективі.

Таким чином, імунізацію ОПВ для окремого реципієнта вакцини, у якого має місце персистенції НПЕВ, не можна оцінити як ефективну, у той час, як для колективу загалом спостерігається зростання рівня специфічного імунітету. Однак за рахунок періодичних ревакцинацій та циркуляції вакцинного поліовірусу протягом певного часу в дитячому колективі після проведення одномоментної ревакцинації відбувається поступове приживлення поліовірусу різних типів, що супроводжується підвищенням імунної відповіді.

Проведення як масових кампаній імунізації населення, так і одномоментних ревакцинацій в дитячих закладах, є ефективнішим у весняний період, тобто на тлі низької інтенсивності циркуляції ентеровірусів.

Інтерферуюча активність вакцинних поліовірусів та НПЕВ в експерименті. На початку застосування ОПВ передбачалося, що інтенсивна циркуляція вакцинних поліовірусів призведе до витиснення не тільки “диких” поліовірусів, але й ентеровірусів взагалі. Однак, коли додатково було використано в 1996 р. під час проведення ДІ 4 млн. доз, а у 1998 р. під час проведення “підчищаючої” імунізації 1 млн. доз, мало місце значне підвищення частоти виділення ентеровірусів від хворих з діагнозами нейроінфекція і ГКІ. Соціальні та біологічні фактори, спрямовані на подолання поліомієліту, впливають на прискорення еволюції ентеровірусів у боротьбі за збереження виду, що відбивається на певних змінах їх властивостей. Це стосується інтерферуючої властивості, вірулентності, тропності до тих чи інших тканин організму.

Вищесказане та дані, наведені в попередньому дослідженні стосовно впливу персистенції НПЕВ на післявакцинальний іму-

нітет, були підставою для порівняння інтерферуючої активності вакцинних поліовірусів та найбільш актуальних в епідеміологічному плані НПЕВ. З цією метою вакцинні поліовіруси та НПЕВ у різних комбінаціях з початковим титром 100 ТЦД₅₀/0,1 мл одночасно культивували в перещеплювальній клітинній культурі Нер-2 (табл. 26, 27).

Активність репродукції поліовірусу при одночасному культивуванні вірусів двох його типів виявилася нижчою, ніж при моноінфікуванні (табл. 26). Сумісне культивування PV1 і PV2 призвело до зниження інфекційного титру PV1 на 1,5 lg ТЦД₅₀/1,0 мл, PV2 — на 1,0 lg ТЦД₅₀/1,0 мл. При одночасному інфікуванні PV1 та PV3 відбувалося зменшення інфекційного титру PV3 на 2,5 lg ТЦД₅₀/1,0 мл, PV1 — на 2,0 lg ТЦД₅₀/1,0 мл. Інфікування культури клітин сумішшю вірусів PV2 і PV3 призвело до суттєвого пригнічення інфекційного титру PV3 (на 2,5 lg ТЦД₅₀/1,0 мл), тоді як активність PV2 майже не змінилася. Таким чином, спостерігається виражена пригнічуюча дія PV2 на репродукцію PV1 та PV3 у досліді *in vitro*.

Таблиця 26. Інфекційна активність поліовірусів при сумісному і окремому культивуванні у перещеплювальній клітинній культурі Нер-2 (у lg ТЦД₅₀/1,0мл)

Комбінація вірусів	Інфекційна активність вірусів при окремому культивуванні	Інфекційна активність суміші вірусів	Інфекційна активність вірусу в суміші
PV1+PV2	7,5±0,2	6,5±0,2	6,0±0,2
	8,0±0,23		7,0±0,23
PV2+PV3	8,0±0,23	7,5±0,2	7,5±0,2
	6,75±0,2		5,0±0,23
PV1+PV3	7,5±0,2	5,75±0,2	5,5±0,21
	6,75±0,2		4,25±0,2

Показано виражену пригнічуючу дію вірусу Коксакі В-5 на репродукцію вакцинних штамів поліовірусу (табл. 27). При сумісному культивуванні PV1 або PV3 та вірусу Коксакі В-5 титр вірусу В-5 суттєво не змінився, а титри PV1 та PV3 знизилися відповідно на 3,0 lg ТЦД₅₀ та 3,5 lg ТЦД₅₀. При одночасному культивуванні PV2 та Коксакі В-5 відбувалося взаємне пригнічення

репродукції цих вірусів. Однак зниження інфекційної активності вакцинного PV2 було більш вираженим (на 3,5 lg ТЦД₅₀), ніж Коксакі В-5 (на 1,75 lg ТЦД₅₀).

Таблиця 27. Інфекційна активність поліовірусів, вірусів Коксакі В-5 та ЕСНО-30 при сумісному й окремому культивуванні в перещеплювальній клітинній культурі Нер-2 (у lg ТЦД₅₀/1,0 мл)

Комбінація вірусів	Інфекційна активність вірусів при окремому культивуванні	Загальна інфекційна активність вірусів при сумісному культивуванні	Інфекційна активність вірусу при сумісному культивуванні
PV1+Коксакі В-5	7,5±0,2	7,75±0,2	4,5±0,2
	7,5±0,2		7,75±0,21
PV2+Коксакі В-5	8,0±0,23	8,5±0,2	4,5±0,21
	7,5±0,2		5,75±0,2
PV3+Коксакі В-5	7,5±0,21	7,5±0,2	4,0±0,23
	7,5±0,2		7,75±0,2
PV1+ЕСНО-30	7,5±0,2	5,75±0,2	5,75±0,2
	5,5±0,2		4,5±0,2
PV2+ЕСНО-30	8,0±0,23	6,5±0,2	6,5±0,2
	5,5±0,2		4,0±0,23
PV3+ЕСНО-30	7,5±0,21	6,0±0,23	5,5±0,21
	5,5±0,2		4,5±0,2

Досліджувані штами поліовірусу трьох типів та вірусу ЕСНО-30 при окремому культивуванні мали вищі титри інфекційної активності, ніж при сумісному. При їх спільному культивуванні інфекційний титр кожного вірусу знизився на 1,0–1,75 lg ТЦД₅₀/1,0 мл. Ці дані свідчать про близькі значення інтерферуючої активності вакцинних поліовірусів та штаму вірусу ЕСНО-30. У природних умовах такі віруси не будуть суттєво впливати на інтенсивність циркуляції один одного, однак їх одночасна репродукція в кишечнику людини буде відбиватися на рівнях специфічного імунітету.

Феномен вірусної інтерференції необхідно брати до уваги при плануванні кампаній масової імунізації, ураховуючи сезонну циркуляцію НПЕВ та її негативний вплив на результати імунізації. Крім того, одночасна репродукція вакцинних поліовірусів

та НПЕВ у кишечнику людини підвищує ймовірність їх рекомбінацій, що може відбиватися на біологічних властивостях, у тому числі формуванні циркулюючих ПБВП.

Якщо в другій половині минулого сторіччя деякими дослідниками пропонувалося масове застосування ОПВ для попередження сезонних підйомів ентеровірусних серозних менингітів і навіть грипу, то на теперішньому етапі еволюції епідемічного процесу та наших знань щодо його механізмів це є недопустимим.

Вплив герпетичної інфекції на стан гуморального імунітету проти поліомієліту. Герпетична інфекція є однією з повсюдно поширених вірусних інфекцій, якою вражено від 60 до 90% населення земної кулі. Кожного року кількість уперше інфікованих у світі збільшується на понад 10%. Її збудники (*Human herpesvirus 1* та *Human herpesvirus 2*) належать до родини *Herpesviridae*, субродини *Alphaherpesvirinae*, роду *Simplexvirus*. Ці віруси здатні персистувати в організмі людини, викликати виражену імуносупресію, обумовлюючи в 50–75% випадках рецидивуючий характер захворювання.

При персистуючих інфекціях спостерігається зниження специфічних та неспецифічних факторів імунологічної реактивності та сенсibilізації організму. Виходячи з цього, нами було проведено визначення взаємозв'язку між станом гуморального імунітету проти поліомієліту (у реципієнтів ОПВ) та активністю інфекційного процесу герпесвірусної інфекції [167, 168, 169]. Було показано існування зворотної залежності між напруженістю імунітету до поліовірусів та рівнями антитіл до вірусу простого герпесу обох типів. Найнижчі рівні антитіл до поліовірусів визначались у осіб з високим рівнем антитіл до вірусу герпесу. Проте, враховуючи особливості імунної відповіді дитячого населення різного віку (особливо дітей віком до 1 року, в організмі яких циркулюють материнські антитіла) та індивідуальний імунний статус дорослих осіб (показники напруженості імунітету мають широкий діапазон), слід зазначити, що рівень гуморальних специфічних антитіл класу IgG до *Human herpesvirus 1/2* при однократному тестуванні не відображає в повній мірі активності герпесвірусної інфекції на тлі її широкої розповсюженості в

людській популяції. У зв'язку з цим нами в подальшому було проаналізовано стан гуморального імунітету проти поліомієліту у пацієнтів с герпесвірусною інфекцією та активність її інфекційного процесу, оцінену за результатами визначення фрагментів ДНК *Human herpesvirus 1/2* (табл. 28).

Таблиця 28. Стан гуморального імунітету проти поліомієліту та активність інфекційного процесу герпесвірусної інфекції (за результатами визначення фрагментів ДНК *Human herpesvirus 1/2*)

Вік та число обстежених	Наявність фрагментів ДНК <i>Human herpesvirus 1/2</i> (результати ПЛР)	СГТ антитіл до поліовірусів		
		PV1	PV2	PV3
Діти до 1 року (n=7)	позитивний (n=3)	1:4,9	1:4	0
	негативний (n=4)	1:22,6	1:27,9	1:2,5
Діти від 1 до 7 років (n=5)	позитивний (n=2)	1:5,7	1:32	1:5,7
	негативний (n=3)	1:64	1:128	1:13
Діти від 8 до 16 років (n=12)	позитивний (n=4)	1:9,8	1:4	1:4,9
	негативний (n=8)	1:48,5	1:111,4	1:29,9
Особи від 17 років і більше (n=29)	позитивний (n=6)	1:1,3	1:8	1:1,7
	негативний (n=23)	1:27,9	1:39,4	1:21,1

Незважаючи на малу вибірку по окремих вікових групах обстежених осіб щодо оцінки статистичної достовірності результатів, простежується виражена різниця в рівнях віруснейтралізуючих антитіл до поліовірусів усіх типів у пацієнтів з позитивними та негативними результатами визначення фрагментів ДНК *Human herpesvirus 1/2* методом ПЛР. Це дозволяє говорити як про імуносупресивний вплив *Human herpesvirus 1/2* на імунний статус організму, так і можливу роль його персистенції в формуванні післявакцинального імунітету у реципієнтів ОПВ.

3.2.2. Імунна відповідь на ОПВ при дисбіозі та її корекція препаратами, що містять живі мікроорганізми

Рівні віруснейтралізуючих антитіл до поліовірусу трьох типів при дисбіозі в експерименті. Порушення біоценозу кишечника, що супроводжуються дисбіозом різного ступеня, при багатьох інфекційних та соматичних захворюваннях, стає все більш розповсюдженою патологією. Багатьма дослідженнями підтверджено важливу роль мікрофлори кишечника у формуванні імунної відповіді, тому порушення, перш за все, її облігатної складової, може впливати на процес антитілоутворення при імунізації.

Оскільки кишкові мікроорганізми і поліовіруси заселяють один і той же біотоп людського організму, можна припустити, що порушення в мікробіоценозі кишечника дитини можуть впливати під час імунізації її ОПВ на приживлення вірусу і, як наслідок, призводити до виробки секреторних і гуморальних специфічних імуноглобулінів у недостатніх титрах. З іншого боку, порушення мікробіоценозу є опосередкованим свідченням зниження захисних сил макроорганізму.

Нами проведено дослідження щодо ефективності утворення віруснейтралізуючих антитіл до PV1, PV2 та PV3 на введення ОПВ при дисбіозі в експерименті на кролях, який було змодульовано застосуванням протягом 10 днів аміноглікозидного антибіотику гентаміцину [147, 150]. На 15-ту добу після імунізації як у дослідній, так і в контрольній групах тварин усі кролі мали віруснейтралізуючі антитіла до PV1, до PV2 і PV3 серонегативними було 20% тварин. Рівні СГТ антитіл у дослідній групі становили відповідно $3,6 \log_2$, $2,4 \log_2$ та $1,8 \log_2$ (табл. 29). На 30-ту добу відмічено значне зниження рівнів антитіл до вірусу всіх типів, особливо до PV2 і PV3. 80% тварин виявилися серонегативними до PV2 і PV3, 20% – до PV1.

У контрольній групі на 15-у добу рівні СГТ антитіл були вищими, ніж у дослідній. Через місяць після імунізації значення СГТ нейтралізуючих антитіл, незважаючи на тенденцію до зниження, були в 1,3, 3,7 та 5,5 разів вище (відповідно до PV1, PV2 та PV3) у порівнянні з дослідною групою.

Таблиця 29. Рівні СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів у кролів після імунізації ОПВ у динаміці

День дослідження	СГТ антитіл до поліовірусу у кролів (у log ₂)					
	Дослідна група (з порушеннями в мікробіоценозі кишечнику)			Контрольна група (здорові)		
	PV1	PV2	PV3	PV1	PV2	PV3
До імунізації	0	0	0	0	0	0
15-й	3,6	2,4	1,8	4,0	3,0	3,2
30-й	2,4	0,6	0,4	3,0	2,2	2,2

Таким чином, в експерименті *in vivo* при дисбіозі рівні СГТ антитіл до поліовірусу всіх типів є значно нижчими, ніж у здорових тварин. Особливо ці відмінності виражені щодо PV2 та PV3. В експериментальній моделі на кролях на відміну від даних, отриманих для людей, більш імуногенним виявився PV1. Це можна пояснити тим, що при імунізації тварин використовували незвичний шлях введення для ОПВ — парентеральний, а концентрація PV1 у 1 дозі вакцини є в декілька разів вищою, ніж вірусу двох інших типів.

Стан імунітету проти поліомієліту у дітей з порушеннями мікробіоценозу кишечника. Було визначено залежність рівнів нейтралізуючих антитіл до поліовірусу після 3-ої ревакцинації ОПВ від змін у видовому та кількісному складі кишкової мікрофлори дітей віком 6 років [153]. Діти були розподілені на групи в залежності від показників облігатної мікрофлори кишечника. До дослідної групи ввійшли діти зі зменшенням кількості біфідобактерій (<10⁷), лактобактерій (<10⁶), зменшенням (<10⁶) або збільшенням кількості (>2×10⁸) кишкової палички в 1 г фекалій; до контрольної — діти, у яких показники кишкової мікрофлори відповідали віковим нормам.

Серонегативними до PV1, PV2 і PV3 серед дітей дослідної групи було відповідно 16,7%, 6,3% та 18,7% обстежених (табл. 30). Низькі титри нейтралізуючих антитіл (1:4–1:8) до PV1 мали 39,5 % обстежених, до PV2 — 24,9%, до PV3 — 50,0%, у той час, як серед дітей контрольної групи серонегативних осіб до поліовірусу жодного типу не виявлено, а частка осіб з низькими титрами

була в 1,2–1,7 разів меншою. Частка дітей з середніми та високими титрами антитіл та рівні СГТ антитіл до поліовірусу всіх типів у дослідній групі були значно нижчими, ніж у контрольній. Антитіла в титрах 1:128 до PV1 та PV3 визначали відповідно у 4,8% та у 2,4% дітей контрольної групи, тоді, як у жодної дитини дослідної групи антитіл у таких титрах не виявлено.

Таким чином, навіть у клінічно здорових дітей, які мають порушення у складі кишкової мікрофлори, рівні післявакцинальних нейтралізуючих антитіл до поліовірусу можуть бути вірогідно нижчими (P<0,05) у порівнянні з дітьми без таких порушень, що, скоріш за все, пов'язано зі зниженням приживлення поліовірусу.

Застосування препаратів, що містять живі мікроорганізми, для корекції післявакцинального імунітету проти поліомієліту в експерименті. В останні роки все більшого застосування при дисбіозах набувають препарати-пробіотики, що сприяють нормалізації облігатної мікрофлори, відновленню імунного статусу тощо. Вивчення впливу таких препаратів на рівень післявакцинального імунітету до поліовірусу проводили на моделі продукту “Лактовіт білковий” в експерименті на кролях.

Продукт “Лактовіт білковий” розроблено та виготовлено Технологічним інститутом молока та м'яса Української академії аграрних наук. Він збагачений мікроорганізмами, які є представниками облігатної мікрофлори кишечника: *Bifidobacterium longum*, *Streptococcus thermophilus* та *Lactobacillus acidophilus*. До складу продукту входять ячмінно-солодовий екстракт та знежирене сухе молоко. У дослідях використовували 4 групи тварин (2 дослідні — у залежності від схеми введення препаратів, та 2 контрольні) (табл. 31).

Для визначення титру нейтралізуючих поліомієлітних антитіл кров відбирали до імунізації; на 15-у та 30-у добу після введення вакцини.

Вивчення рівнів нейтралізуючих антитіл у сироватках крові тварин, імунізованих ОПВ, показало, що на 15-у добу після одержання дози вакцини значення СГТ антитіл до поліовірусу типів 1, 2 і 3 складала відповідно 3,3 log₂, 2,7 log₂ і 2,5 log₂.

Таблиця 30. Стан імунітету проти поліомієліту дітей дослідної та контрольної груп

Групи дітей	Тип поліовірусу	Кількість обстежених	Немає антитіл		Питома вага дітей з титрами антитіл до поліовірусу				СГТ антитіл		
			абс.	M±m (%)	абс.	Низькі M±m (%)	Середні M±m (%)	абс.		Високі M±m (%)	
											абс.
З порушенням мікробіоценозу кишечника	PV1	48	6	16,7±5,4	19	39,5±7,1	18	37,5±7,0	3	6,3±2,5	1:9,2*
	PV2	48	3	6,3±2,5	12	24,9±6,2	25	52,1±7,2	8	16,7±5,4	1:16,0
	PV3	48	9	18,7±4,1	24	50,0±7,2	12	25,0±6,3	3	6,3±2,5	1:7,0**
Контрольна	PV1	42	–	–	10	23,8±6,6	25	59,5±7,6	7	16,7±5,8	1:18,4*
	PV2	42	–	–	8	19,0±6,1	29	69,1±7,1	5	11,9±5,0	1:21,1
	PV3	42	–	–	18	42,9±7,6	19	45,2±7,8	5	11,9±5,0	1:14,9**

* – P<0,05; ** – P<0,05

Таблиця 31. Рівні СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів у кролів після імунізації ОПВ при використанні продукту “Лактовіт білковий”

№	Група	Рівні СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів у кролів (у log ₂) після імунізації								
		15-а доба			30-а доба					
		PV1	PV2	PV3	PV1	PV2	PV3	PV1	PV2	PV3
1	ОПВ (контроль)	3,3	2,7	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,0	2,0
2	“Лактовіт білковий” (протягом 5 днів до імунізації) + ОПВ	2,0	2,5	1,7	1,3	1,5	0,5	0,5	0,5	0,5
3	ОПВ + “Лактовіт білковий” (протягом 5 днів після імунізації)	5,5	3,0	4,0	5,0	2,8	2,5	2,5	2,5	2,5
4	10% розчин сухого знежиреного молока (протягом 5 днів до імунізації) + фізіологічний розчин (контроль)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Було показано, що найвищих рівнів СГТ антитіл до поліовірусу всіх типів досягнуто за умови використання продукту протягом 5 діб після імунізації ОПВ. Найнижчими ці показники були при 5-денному прийомі “Лактовіту білкового” перед введенням ОПВ. Можна припустити, що адгезія мікроорганізмів на ентероцитах кишечника значно знизилася його колонізацію поліовірусом.

Вплив продукту “Лактовіт білковий” на інфекційний титр вакцинних поліовірусів *in vitro*. Було проведено ряд досліджень по визначенню адгезивних властивостей мікроорганізмів продукту “Лактовіт білковий” та їх впливу на інфекційний титр поліовірусу *in vitro* з використанням перещеплювальної клітинної культури НЕР-2. Показано, що мікроорганізми *B. longum* фіксуються на поверхні клітин з більш вираженою здатністю до адгезії у порівнянні з іншими мікроорганізмами, що входять до складу продукту (табл. 32).

Таблиця 32. Адгезивність молочнокислих бактерій, що входять до складу продукту “Лактовіт білковий”, до культури клітин НЕР-2

Вид мікроорганізму	Індекс адгезивності
<i>Bifidobacterium longum</i> (штам 4201)	4,57±0,60
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (штам 3105)	2,23±0,19
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (штам 3107)	1,20±0,20
<i>Streptococcus thermophilus</i> (штам 2137)	0,54±0,06

Низькі адгезивні властивості (індекс адгезивності 0,54) визначено у *S. thermophilus*.

Наступним етапом було вивчення впливу культивування мікроорганізмів, що входять до складу продукту “Лактовіт білковий”, на інфекційний титр вакцинного поліовірусу в перещеплювальній клітинній культурі НЕР-2. Послідовне інфікування культури клітин спочатку *B. longum*, а потім поліовірусом типів 1, 2 або 3 суттєво вплинуло на репродукцію останнього. Інфекційний титр поліовірусу знизився на 4,0–4,25 lg ТЦД₅₀ (табл. 33). При інфікуванні *L. acidophilus* (штам 3105) цей показник зни-

звився на 1,5–1,75 lg ТЦД₅₀, у той час, як *L. acidophilus* (штам 3107) та *S. thermophilus* (штами з низькими адгезивними властивостями) не впливали на репродукцію поліовірусу *in vitro*. При інфікуванні НЕР-2 спочатку поліовірусом, а потім зазначеними мікроорганізмами, інфекційний титр вірусу був таким же, як і в контрольних дослідженнях.

Таблиця 33. Титри поліовірусу типів 1, 2 та 3 (у lg ТЦД₅₀) у культурі клітин при послідовному внесенні мікроорганізмів і поліовірусу

Вид дослідження	Інфекційна активність у lg ТЦД ₅₀ /1,0мл (M±m)	P
PV1 (контроль)	7,50±0,2	
<i>L. acidophilus</i> 3105 + PV1	5,75±0,2	<0,01
<i>L. acidophilus</i> 3107+ PV1	7,25±0,25	>0,05
<i>B. longum</i> + PV1	3,25±0,2	<0,01
<i>S. thermophilus</i> + PV1	7,25±0,2	>0,05
PV2 (контроль)	7,75±0,22	
<i>L. acidophilus</i> 3105 + PV2	6,25±0,2	<0,01
<i>L. acidophilus</i> 3107 + PV2	7,5±0,21	>0,05
<i>B. longum</i> + PV2	3,75±0,2	<0,01
<i>S. thermophilus</i> + PV2	7,75±0,22	<0,01
PV3 (контроль)	6,50±0,21	
<i>L. acidophilus</i> 3105 + PV3	4,75±0,2	<0,01
<i>L. acidophilus</i> 3107 + PV3	5,75±0,2	<0,05
<i>B. longum</i> + PV3	2,25±0,24	<0,01
<i>S. thermophilus</i> + PV3	6,50±0,2	>0,05

Таким чином, отримані дані з вивчення адгезивних властивостей мікроорганізмів, що входять до складу продукту “Лактовіт білковий”, їх впливу на інфекційний титр поліовірусу у перещеплювальній клітинній культурі НЕР-2 показали недоцільність проведення імунізації ОПВ на тлі прийому препаратів, що містять живі мікроорганізми. Навпаки, при застосуванні “Лактовіту білкового” після проведення імунізації рівні специфічного імунітету були вищими за рахунок нормалізації мікрофлори кишечника та усунення супресивного впливу на імунну систему токсинів патогенних мікроорганізмів.

3.2.3. Стан специфічного імунітету у дітей з ревматичними захворюваннями

З кожним роком спостерігається зростання числа дітей, які мають хронічну соматичну патологію, що в більшості випадків супроводжується порушеннями в календарі щеплень із-за медичних протипоказань. Такі діти становлять групу ризику щодо захворюваності на дитячі інфекції, й, у першу чергу, це пацієнти з тяжкими порушеннями імунної системи, аутоімунною патологією.

У зв'язку з цим нами у співпраці з Інститутом педіатрії, акушерства і гінекології НАМН (проф. Л.І. Омельченко, к. мед. н. І.В. Дудка) проведено вивчення стану гуморального імунітету проти поліомієліту у дітей з ревматичними захворюваннями (ювенільний ревматоїдний артрит, дерматоміозит, системний червоний вовчак, вузликовий періартерит) з урахуванням показників їх загального імунного статусу, стадії активності хвороби та видів базисної терапії, що отримували пацієнти [139]. Діти, яких обстежували, отримали від 3 до 8 щеплень ОПВ до моменту постановки діагнозу ревматичного захворювання. Постійне отримання дітьми гормональних препаратів є протипоказанням до імунізації в подальшому живими вакцинами, тому після підтвердження діагнозу таких дітей ОПВ не імунізують.

Обстеження проводили в період загострення захворювання на тлі отримання базисної терапії (делагілу або азатіоприну), преднізолону, нестероїдних протизапальних засобів. Для пацієнтів цієї групи характерним було зниження резистентності до вірусних інфекцій та більш високий інфекційний індекс. У них спостерігалися диспротеїнемія у вигляді підвищеного вмісту загального білка, зниження рівнів альбуміну, підвищення фракції α - α_2 та γ -глобулінів у сироватці крові. У всіх дітей відмічено синдроми неспецифічної інтоксикації, які проявлялися у вигляді слабкості, підвищеної втомлюваності, лабільності настрою, зниження апетиту та порушення сну.

Стан імунітету в обстежених дітей виявився вкрай незадовільним. Не мали віруснейтралізуючих антитіл до PV1 30% дітей до PV2 та PV3 – по 25%. Загалом незахищеним або недостатньо

захищеними виявилися відповідно 87,5%, 56,3% та 75% пацієнтів (табл. 34). Рівні СГТ антитіл також були вкрай низькими (1:4,1–1:6,1). Навіть ті діти, що отримали останнє щеплення рік тому, були недостатньо захищеними проти поліомієліту. Титри антитіл у них до PV1 та PV3 становили 0–1:8, до PV2 — 0–1:16. Загалом ці показники до PV1 та PV3 у хлопчиків були нижчими, ніж у дівчат. До PV2 спостерігалася зворотна картина. У здорових дітей контрольної групи показники специфічного імунітету були значно вищими, ніж у дітей з ревматичними захворюваннями.

Таблиця 34. Стан імунітету проти поліомієліту у дітей з ревматичними захворюваннями

Титри антитіл	PV1		PV2		PV3	
	% ± m	СГТ	% ± m	СГТ	% ± m	СГТ
Відсутні	30,0±10,5		25,0±9,9		25,0±9,9	
1:4	30,0±10,5		15,0±8,2		20,0±8,9	
1:8	30,0±10,5		25,0±9,9		30,0±10,5	
1:16	—		20,0±8,9		10,0±6,9	
1:32	5,0±5,0		15,0±8,2		5,0±5,0	
1:64	5,0±5,0		—		10,0±6,9	
Всього	100,0	1:4,1	100,0	1:6,1	100,0	1:5,9

Якщо загалом по Україні рівні популяційного імунітету до PV1 перевищували аналогічні показники до PV3, то в групі хворих дітей найнижчими СГТ антитіл виявилися до PV1. Паралельно у цих пацієнтів проводилося визначення стану імунітету проти дифтерії та правця. Відповідні специфічні антитіла мали всі обстежені. Рівні антитіл проти правця були вищими, ніж проти дифтерії. Не було антитіл у захисних титрах проти дифтерії тільки у 1 дитини.

Таким чином, діти з ревматичними захворюваннями у достатній мірі є захищеними проти дифтерії та правця в тих випадках, коли вони щеплені згідно зі схемою календаря щеплень. Рівень післявакцинального імунітету проти поліомієліту при імунізації ОПВ у таких хворих є вкрай незадовільним, що потребує їх подальшої імунізації ППВ.

3.2.4. Використання імуномодуляторів для підвищення напруженості післявакцинального імунітету проти поліомієліту в експерименті

В експерименті на кролях показано стимулюючий ефект препаратів дибазолу і метилурацилу вітчизняного виробництва щодо імунної відповіді до поліовірусу на введення ОПВ.

Дибазол і метилурацил вводили *per os* відповідно протягом 5 днів. Через 2 дні кролів імунізували *per os* однією дозою ОПВ. На 32-у добу тварин було імунізовано повторно з попереднім введенням у відповідних групах метилурацилу і дибазолу.

У групі тварин, яким перед імунізацією вводили дибазол, на всіх етапах дослідження (протягом 120 діб) відзначено вищі рівні антитіл до PV1 і PV2, ніж у групі, що отримала тільки ОПВ (табл. 35, рис. 23–25). Так, на 14-й день ці показники були відповідно в 6,5 разів і 3,7 рази вищими, ніж у тварин контрольної групи. У групі тварин, яким перед імунізацією було введено метилурацил, специфічна імунна відповідь була більш інтенсивною, ніж в інших групах. Протягом усього періоду досліджень найбільш високими були значення СГТ антитіл до PV2, найнижчими — до PV3.

Таблиця 35. Значення СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів у кролів дослідних груп (у \log_2)

Доба	Схема імунізації								
	ОПВ			ОПВ + дибазол			ОПВ + метилурацил		
	PV1	PV2	PV3	PV1	PV2	PV3	PV1	PV2	PV3
14-а	0,4	0,6	0	2,6	2,2	0	2,8	3,2	0,4
30-а	1,6	1,2	0	2,75	1,75	0	3,0	3,4	0,4
60-а	1,4	1,4	0,8	3,25	2,25	1,25	3,4	3,8	1,6
120-а	1,25	1,5	1,0	2,5	2,25	1,25	2,8	3,2	1,2

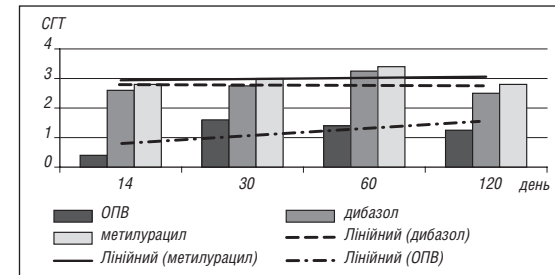


Рис. 23. Динаміка утворення віруснейтралізуючих антитіл до PV1 у кролів дослідних груп

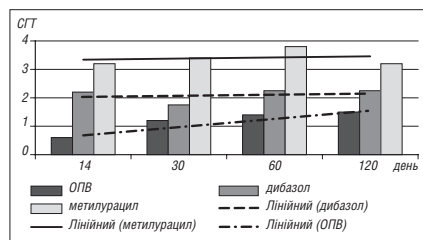


Рис. 24. Динаміка утворення віруснейтралізуючих антитіл до PV2 у кролів дослідних груп

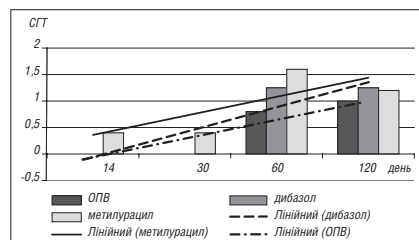


Рис. 25. Динаміка утворення віруснейтралізуючих антитіл до PV3 у кролів дослідних груп

Результати проведеного експерименту свідчать про більш високий рівень імунної відповіді до поліовірусу трьох типів при застосуванні як імуномодуляторів метилурацилу й дибазолу. Більш виражений імуномодулюючий ефект було відмічено при використанні метилурацилу.

Натепер існує практика використання вакцин, до складу яких входять імуномодулятори. Це дозволяє знизити вміст протективного антигену в щеплювальній дозі зі збереженням високих показників імуногенності. У той же час, застосування імуномодуляторів, як окремих фармацевтичних препаратів, паралельно зі щепленням без індивідуального підходу розглядається як необґрунтоване втручання до функціонування імунної системи. Ця проблема потребує подальшого дослідження з визначенням механізмів стимуляції гуморальної відповіді з урахуванням генетично обумовлених особливостей імуногенезу та імунопатогенезу.

3.2.5. Вплив вуглеводвміщуючих біополімерів бактерій на рівень післявакцинального гуморального імунітету *in vitro* та *in vivo*

У теперішній час все більшого значення набуває феномен мімікрії між пептидами бактерій, вірусів та біологічними структурами макроорганізму. Цей феномен було описано в 1975 р. W. Lin et al. для вуглеводвміщуючого біополімеру, що отримав назву (НІ) нейрамініну і був продуктом життєдіяльності одного зі штамів *Streptomyces sp.* (Іванська Н.В., 2011). Осно-

вною властивістю нейрамініну була його здатність пригнічувати нейрамінідазну активність вірусів грипу та параміксовірусів. В Україні дослідження в цьому напрямку протягом багатьох років проводяться С.Л. Рибалко зі співробітниками в ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”.

Нами у співавторстві з С.Л. Рибалко було показано, що вакцинні PV1 і PV3 у присутності нейрамініну *S. aureus* набувають здатності більш активно репродукуватися в перещеплювальній клітинній культурі НЕР-2, що призводить до підвищення їхніх інфекційних титрів (відповідно на 2,75 lg ТЦД₅₀/1,0 мл і 1,75 lg ТЦД₅₀/1,0 мл). Для PV2 така закономірність не виявлена: нейрамінін *S. aureus* не вплинув на його інфекційну активність. Ураховуючи вищенаведене, нами було вивчено можливість застосування нейрамініну *S. aureus* як адьюванту для стимуляції імунної відповіді до PV1, PV2 та PV3 на введення ОПВ в експерименті на кролях.

У групі тварин, яким одночасно вводили ОПВ і нейрамінін *S. aureus*, СГТ антитіл до PV1 і PV3 на 7-у добу були значно вищими в порівнянні з тією, яка одержувала тільки ОПВ (відповідно в 1,5 і 2,7 разів), а їх значення залишалися високими протягом усього періоду дослідження (табл. 36, рис. 26, 27). До PV2 СГТ антитіл протягом усього періоду спостереження в 1-й і 2-й групі мали близькі значення (рис. 28).

Таблиця 36. Значення СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів у кролів у залежності від доби, що минула після імунізації

Доба дослідження	СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів (в log ₂)					
	ОПВ (контрольна група)			ОПВ + нейрамінін (дослідна група)		
	PV1	PV2	PV3	PV1	PV2	PV3
До імунізації	0	0	0	0	0	0
3-я	4,5	3,8	2,5	4,0	3,5	3,0
5-а	4,8	4,8	3,0	5,5	4,3	4,8
7-а	5,0	5,0	2,8	7,5	4,5	7,5
15-а	3,0	2,7	2,7	7,5	3,3	8,0
30-а	2,3	2,3	2,3	7,0	2,3	7,3

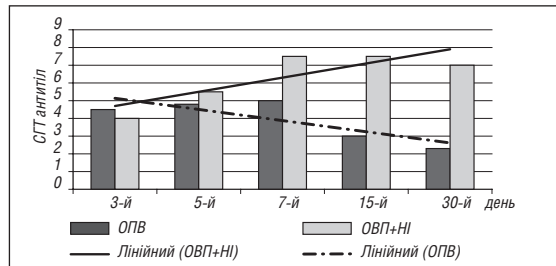


Рис. 26. Динаміка утворення нейтралізуючих антитіл до РV1 у залежності від дня, що минув після імунізації

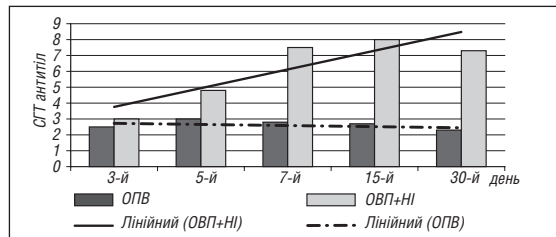


Рис. 27. Динаміка утворення нейтралізуючих антитіл до РV3 у залежності від дня, що минув після імунізації

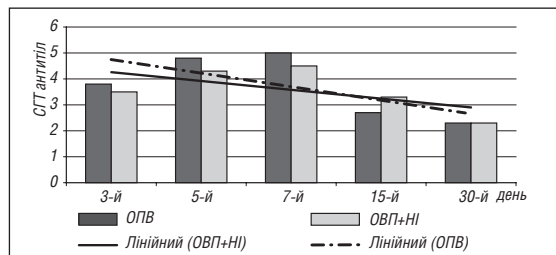


Рис. 28. Динаміка утворення нейтралізуючих антитіл до РV2, у залежності від дня, що минув після імунізації

Таким чином, в експерименті на тваринах було показано, що нейрамінін *S. aureus* стимулює більш тривалу й вищу імунну відповідь РV1 та РV3, що свідчить про його високі адьювантні властивості щодо цих вакцинних вірусів. Можливо, що підвищення імуногенності відбувається за рахунок кон'югації НІ з поверхневими антигенами поліовірусу.

3.3. ПЕРЕВАГИ ТА НЕДОЛІКИ ОПВ

Переваги та недоліки ОПВ наведені в табл. 37.

Узагальнюючи дані, наведені в цьому розділі, необхідно підкреслити, що лише завдяки масовому застосуванню ОПВ удалося досягти тих великих успіхів у боротьбі з поліомієлітом, які ми

Таблиця 37. Переваги та недоліки ОПВ

Переваги	Недоліки
Формування гуморального та місцевого імунітету відбувається як і при природному інфікуванні. Вважається, що імунітет, сформований у відповідь на ОПВ, зберігається все життя.	За рахунок інтерферуючої взаємодії не завжди відбуваються приживлення поліовірусу всіх трьох типів у кишечнику реципієнта вакцини та формування достатнього рівня імунної відповіді. Це зумовлює необхідність введення додаткових доз, що теж не завжди ефективно у зв'язку з можливою інтерферуючою взаємодією з ПВВП.
Вакцинний вірус може передаватися від щеплених до неімунізованих осіб, забезпечуючи підвищення рівня специфічного імунітету як в окремих колективах, так і в популяції загалом.	Під час тривалої циркуляції вакцинного поліовірусу існує ризик формування циркулюючих ПВВП, які за вірулентністю є подібними до "диких".
Застосування не вимагає залучення висококваліфікованого персоналу. Легка техніка введення сприяє досягненню високого рівня охоплення щепленнями.	За рахунок можливого відновлення нейровірулентних властивостей може викликати вакциноасоційований паралітичний поліомієліт як у щеплених, так і контактних осіб.
В умовах епідемічного спалаху або епідемії можливо швидко організувати масову імунізацію, що разом з інтенсифікацією поширення вакцинних поліовірусів призводить до блокування розповсюдження "дикого" поліовірусу та витиснення його з циркуляції.	Не може бути застосована у пацієнтів з імунодефіцитами, у тих, хто знаходиться з ними у контакті, у пацієнтів, яким проводиться імуносупресивна терапія, у вагітних.
Має відносно невисоку вартість як при виробництві, так і при застосуванні.	Необхідним є дотримання жорстких вимог "холодового ланцюга".

маємо натепер. Для того, щоб їх закріпити та підтримувати статус території, вільної від циркуляції "дикого" поліовірусу, не допустити формування та укорінення циркулюючих ПВВП необхідним є перехід на імунізацію ППВ з розробкою довгострокових програм епідеміологічного нагляду та дотримання високого рівня (95% та вище) охоплення щепленнями відповідних вікових груп населення.

ВАКЦИНОАСОЦІЙОВАНИЙ ПАРАЛІТИЧНИЙ ПОЛІОМІЄЛІТ ТА ПОЛІОМІЄЛІТ, ПОВ'ЯЗАНИЙ З ЦИРКУЛЮЮЧИМИ ПОЛІОВІРУСАМИ ВАКЦИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

4.1. КЛАСИФІКАЦІЯ ПОЛІОВІРУСІВ, ЩО ПОХОДЯТЬ ВІД ВАКЦИННИХ ШТАМІВ, ТА МЕХАНІЗМИ ЇХ УТВОРЕННЯ

Для РНК-містких вірусів характерним є висока частота реплікаційних помилок, приблизно, 1 помилка на 1000–100000 нуклеотидних копій. За рахунок цього у кожного наступного вірусу в порівнянні з попередником може бути 1 і більше точкових мутацій [406]. Вони впливають на послідовності структурних та неструктурних амінокислот білків вірусу, і, як наслідок, на біологічні властивості збудника. Зазначені властивості притаманні й поліовірусу, зокрема вакцинному.

Ураховуючи частоту реплікаційних помилок, при дослідженні нуклеотидних послідовностей певних фрагментів геному ізолятів поліовірусу можна не тільки встановити його природу (вакцинний, “дикий”, поліовірус вакцинного походження (ПВВП), але й приблизно визначити, як довго цей вірус циркулював на даній території (для завізного “дикого” вірусу), або який час пройшов від початку циркуляції вакцинного попередника ПВВП (після використання дози ОПВ). Так як геном поліовірусу в процесі циркуляції *за нормальних умов* еволюціонує приблизно 1% на рік, то зазвичай при наявності таких відмінностей у вірусу, що є похідним зі штаму Себіна, на рівні 1% вважається, що він циркулював принаймні 1 рік [466]. У кожному окремому випадку ця тривалість повинна оцінюватися індивідуально з урахуванням сукупності генетичних особливостей ізоляту та джерела виділення.

Оскільки має місце подальше використання ОПВ і, як наслідок, широке розповсюдження вакцинних вірусів, постійно існує ймовірність виникнення ВАПП та формування ПВВП (рис. 29).

Для постановки діагнозу ВАПП однією із необхідних умов є виділення поліовірусу, який *відрізняється від штаму Себіна відповідного типу не більше 1% за нуклеотидними послідовностями регіону геному, що кодує головний вірусний зовнішній протеїн VP1*.

ПВВП, як і “дикі” поліовіруси, здатні викликати випадки паралітичного поліомієліту, а за певних умов — спалахи цієї інфекції. Вони мають вакцинне походження, але в процесі циркуляції набули значних генетичних змін. Їх відміна *від штаму Себіна відповідного типу становить 1–15% за нуклеотидними послідовностями регіону генома, що кодує головний вірусний зовнішній протеїн VP1* [466]. За останніми даними штами поліовірусу типів 1 та 3 класифікують як ПВВП, якщо вони відрізняється від вакцинного штаму за наведеними вище критеріями на 1% та більше, штами поліовірусу типу 2 — на 0,6% та більше [458]. У свою чергу, ПВВП поділяються на такі, що набули генетичних змін за рахунок тривалої циркуляції та пасажів через організм людини (циркулюючі ПВВП — цПВВП); віруси, генетична зміна яких відбулася в процесі персистенції в організмі людини з порушеннями імунного стану, від якої їх було ізольовано (іПВВП); віруси, які є або клінічними ізолятами від осіб без відомої імунної недостатності, або виділені з об'єктів довкілля, коли джерело їх формування не є ідентифікованим (ambiguous VDPVs — аПВВП). ПВВП стають значною проблемою на шляху реалізації програми ерадикації та можливості будь-коли припинити імунізацію проти поліомієліту [229, 289, 296, 349].

Було показано, що до процесу атенуації штамів поліовірусу причетні мутації, що локалізувалися в 5'UTR області геному. Для PV1 та PV2 вони полягали в заміні аденіну на гуанін в нуклеотидах 480 та 481 відповідно, для PV3 — цитозину на урацил в нуклеотиді 472 [345, 379, 465]. При дослідженні ізолятів від хворих на ВАПП, спостерігається зворотна заміна. Так, вакцинний PV3 за рахунок точкової мутації в нуклеотиді 472 (заміна урацилу

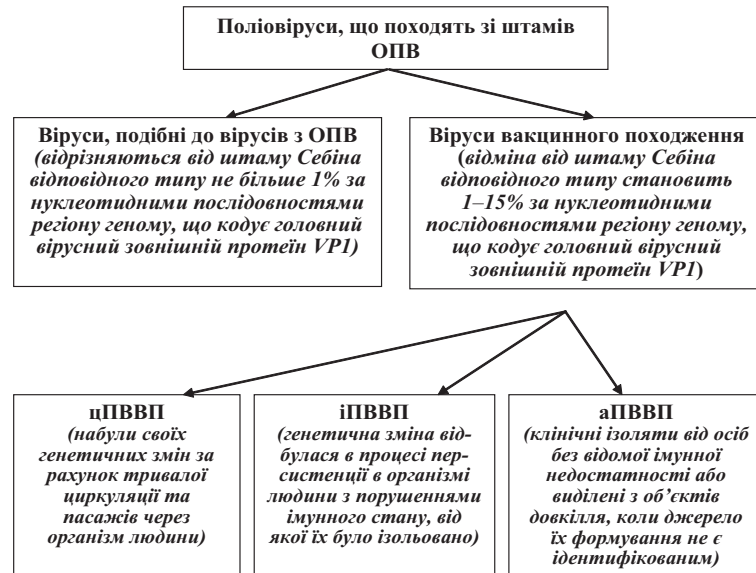


Рис. 29. Класифікація полювірусів, що походять від штамів з ОПВ

на цитозин) може стати причиною ВАПП [374]. Таку мутацію визначали вже з першого тижня після щеплення при репродукції вірусу в кишечнику реципієнтів вакцини. Зміна ознаки gc_{40-} на gc_{40+} , що є однією із характеристик його нейровірулентності, в атенуйованого PV3 була показана ще в 1967 р. при культивуванні вірусу *in vitro* протягом 4 міс. в органічній ембріональній культурі кишок людини (Fogel A., Plotkin S., 1967). Для атенуйованого PV1 такої закономірності не спостерігалось. Вакцинний PV3 найчастіше є причиною ВАПП у реципієнтів ОПВ. У той же час, у літературі є дані про те, що полювірус, виділений від хворого із застосуванням клітинної культури, не завжди за структурою геному буде ідентичний тому вірусу, який викликав ВАПП.

Однак, як показали подальші дослідження, за фенотипічний прояв атенуації можуть відповідати не тільки мутації в 5'NTR області геному, але й у 3'NTR. У вакцинного штаму PV1 визначено 7 замін у 5'NTR, 21 амінокислотну заміну в поліпротеїні, 2 заміни – у 3'NTR, у PV3 – 2 заміни в 5'NTR, 4 – у поліпротеїні та 1 – у 3'NTR області геному. У PV2 заміни виражені значно

менше в порівнянні з “дикими” попередниками. Виявлено лише по 1 заміні в 5'NTR області геному та поліпротеїні [340]. Можна припустити, що зворотні заміни у вакцинного вірусу відіграють роль у реверсії нейровірулентності.

В етіології ВАПП доведено значення вірусів-рекомбінантів. При дослідженні ізолятів полювірусу типу 2, подібних до вакцинних, виділених від 26 хворих на ВАПП у Китаї, 15 штамів були рекомбінантами з вакцинним PV3, головним чином, за регіоном геному 3D (14 штамів), 1 – з вакцинним PV1 за VP1 [267]. Саме на моделі полювірусу вперше була доведена можливість рекомбінації для РНК-містких вірусів (Hirst K.G., 1962). У дослідженні щодо визначення ролі накопичення точкових мутацій в еволюційних змінах полювірусу вивчали штам, ізолюваний з послідовно відібраних проб фекалій у реципієнтів ОПВ протягом 5 тижнів після імунізації в дитячому будинку в Білорусі [430]. 3 штам виявилися рекомбінантами PV2/PV1, у яких спостерігалось зростання кількості мутацій у VP гені. У 2 із них мала місце заміна амінокислот І на Т у позиції 143 у DE-петлі протеїну VP1, що асоціюється з атенуацією. Тобто відбулася реверсія в бік властивостей “дикого” вірусу. Аналогічна реверсія спостерігалась й у штамів, які були ізолювані від хворих на ВАПП у Росії [264]. Ці рекомбінанти відрізнялися від штамів-попередників вищим рівнем розмноження в експоненціальній фазі реплікаційного циклу та чутливістю до температури культивування. У 2 інших міжтипних рекомбінантів PV3/PV1 і PV3/PV2 також було виявлено переваги щодо ростової активності та накопичення точкових мутацій у певній кількості. Наведеними даними автори підтверджують гіпотезу, що накопичення так званих “вигідних” для збудника мутацій відіграє провідну роль в отриманні ним переваг щодо збереження свого виду.

Спалахи поліомієліту, спричинені ПВВП з властивостями, відмінними від атенуйованих вірусів, посилюють впевненість щодо можливого продовження їх формування та циркуляції після ерадикації поліомієліту [301]. Перш, ніж викликати такий спалах, полювірус зі зміненими властивостями може циркулювати декілька років до моменту його визначення [326, 481]. Ранне

виявлення цПВВП є запорукою ефективних заходів щодо своєчасного припинення їх подальшого розповсюдження.

Натепер є достатньо підтверджень того факту, що одним із механізмів формування ПВВП є рекомбінації між вакцинними поліовірусами різних типів, вакцинними та “дикими” поліовірусами, зокрема між первинними та вторинними рекомбінантами поліовірусів, вакцинними поліовірусами та ентеровірусами [277, 278, 305, 315, 345, 363, 373, 401].

4.2. ВИЗНАЧЕННЯ ВИПАДКУ ВАПП ТА ЗАХОДИ ЩОДО ЙОГО ПРОФІЛАКТИКИ

Проблема ерадикації поліомієліту не обмежується лише припиненням циркуляції “дикого” поліовірусу, як це передбачалося на початку впровадження програми. Тим більш, уже не постає питання про припинення імунопрофілактики поліомієліту після завершення ерадикації, хоча саме це було кінцевою метою програми не тільки на початку її реалізації, але ще й наприкінці 1990-х років. На теперішній час надзвичайно важливою проблемою є не тільки формування ПВВП з подальшим їх включенням до епідемічного процесу поліовірусної інфекції, але й в цілому циркуляція вакцинних поліовірусів, які за певних умов призводять до виникнення ВАПП, що за клінічною картиною та наслідками для хворого не відрізняються від випадків, викликаних “диким” поліовірусом.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ та власними дослідженнями *випадок ГВП слід класифікувати як ВАПП при наявності наступних критеріїв:*

- початок паралічу через 3–35 днів (за рекомендаціями ВООЗ — до 40 днів) після щеплення ОПВ або через 3–75 днів після контакту з особою, яка щеплена ОПВ;
- в анамнезі хворого або контактних з ним осіб відсутні поїздки до країн, ендемічних з поліомієліту;
- при наявності 2 адекватних проб фекалій і принаймні з однієї з них виділено вакцинний поліовірус; у 2 пробах відсутнє виділення “дикого” поліовірусу;
- через 60 днів від початку паралічу зберігаються його залишкові явища.

Діти з діагнозом ВАПП та хворі з ГВП, від яких виділено поліовірус, підлягають повторному вірусологічному обстеженню через 60 та 90 днів після початку паралічу.

При наявності залишкових явищ паралічу через 60 днів після його початку та виділення поліовірусу дитина підлягає імунологічному обстеженню (імунограма) за місцем реєстрації випадку або проживання.

Такі випадки необхідно диференціювати від клінічного гострого поліомієліту, викликаного неполіомієлітними ентеровірусами, та від поліомієліту, пов’язаного з “диким” поліовірусом. Саме результати адекватного вірусологічного обстеження дозволяють поставити заключний діагноз.

З метою профілактики ВАПП необхідно дотримуватися наступного:

- у закритих дитячих колективах (будинках дитини, школах інтернатах тощо) слід забезпечити окреме проживання дітей, які протягом останніх 35 днів (максимальний термін виникнення ВАПП у реципієнта вакцини) отримали вакцинацію ОПВ, і нещеплених дітей;
- під час госпіталізації дітей у медичні заклади необхідно ретельно збирати вакцинальний анамнез;
- госпіталізація дітей, щеплених живою поліомієлітною вакциною в останні 35 днів, і нещеплених дітей, повинна проводитися в окремі палати;
- протипоказано внутрішньом’язові ін’єкції (якщо не за життєвими показаннями) протягом 35 днів після вакцинації ОПВ;
- протипоказані оперативні втручання дітям (у тому числі екстракція зубів, тонзилектомія) (якщо не за життєвими показаннями) протягом 35 днів після вакцинації ОПВ.

При проведенні профілактичних щеплень проти поліомієліту слід максимально дотримуватися схеми імунізації та урахувати протипокази щодо введення ОПВ. Протипоказами до імунізації ОПВ є:

- уроджені комбіновані імунодефіцити;
- первинна гіпогаммаглобулінемія;
- транзиторна гіпогаммаглобулінемія;
- злоякісні новоутворення;

- вагітність;
- СНІД;
- перебування на імуносупресивній терапії.

Натепер в Україні згідно з діючим календарем профілактичних щеплень [184] 2 перші щеплення повинні бути проведені ІПВ. Така тактика дозволяє запобігти випадкам ВАПП у тих дітей, що в наступному будуть отримувати ОПВ, а також знизити інтенсивність циркуляції вакцинних поліовірусів. Також ІПВ може бути застосована на всіх етапах імунізації, зокрема при наявності протипоказань до ОПВ.

4.3. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ВАПП У СВІТІ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ ЙОГО ВИНИКНЕННЯ

Хоча ОПВ є найменш реактогенною з усіх препаратів, які вживаються на цей час, але існуючий потенційний ризик виникнення ВАПП потребує виваженого ставлення до цієї вакцини, особливо на територіях, де припинено циркуляцію “дикого” поліовірусу. Це питання дискутується ще з моменту відкриття здатності вакцинного поліовірусу до реверсії в бік набуття нейровірулентності. Ще доктор Dick у 1963 р., підсумовуючи значення цієї проблеми, виразив її в епіграмі: “подібний до ягняти, подібний до лева” [283, 386]. Тоді ж було надано інформацію про частоту ВАПП (приблизно 1 випадок на 1 млн. вакцинованих) та про його ризик не тільки для дітей, але й для дорослих.

ВАПП частіше виникає у реципієнтів вакцини (близько 45%), з яких 75–90% випадків спостерігається після першої дози. За іншими даними кількість випадків ВАПП після першої імунізації становить 1 на 520 тис. доз вакцини, після наступних — 1 на 12,3 млн. Етіологічним фактором його виникнення переважно є вакцинні поліовіруси типів 2 та 3 [290, 375, 400]. Незважаючи на те, що це ускладнення зустрічається рідко, однак за ступенем інвалідності відноситься до найбільш важких і значущих у соціальному плані. Зазначене робить сумнівною сукупність переваг застосування ОПВ у розвинутих країнах, де не відбувається циркуляції “дикого” вірусу.

Якщо в 1970–1980-х роках статистично розрахунковий ризик виникнення ВАПП становив 1 на 6,7 млн. серед осіб, що отримали вакцину, та 1 на 5 млн. серед осіб, які спілкувалися з вакцинованими, то з часом цей показник збільшився до 1 на 1,4 млн. використаних доз в Англії та Уельсі (1985–1991 рр.), 1 на 2,5 млн. доз — у США (1980–1989 рр.) та 1 на 1,5–2,2 млн. доз у Латинській Америці (1989–1991 рр.) [231, 402]. Згідно з дослідженнями, проведеними в Росії, частота виникнення ВАПП загалом становила 1 випадок на 1,5 млн. використаних доз ОПВ, серед реципієнтів вакцини — 1 на 1,95 млн. використаних доз, серед реципієнтів 1-ої дози ОПВ — 1 на 138 тис. дітей віком до 1 року [164]. За нашими даними, у рік найвищого рівня захворюваності на ВАПП в Україні (1999 р.) цей показник становив 3,5 випадків на 1 млн. щеплених ОПВ. Згідно з даними світової статистики натепер ризик розвитку ВАПП дорівнює 1 на 790000 при першому щепленні ОПВ [404].

Тенденція до збільшення ризику може бути пов’язана як із зростанням кількості дітей з імунними порушеннями, так і з удосконаленням епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом, коли майже кожний випадок ГВП обстежується вірусологічно.

За розрахунковими даними ВООЗ щорічний ризик виникнення ВАПП після досягнення ерадикації, може становити 250–500 випадків [120, 160].

Дослідження, проведені в 1980–1994 рр. у США, показали, що 76% випадків поліомієліту (105) належали до ВАПП. Серед хворих 35% становили реципієнти вакцини, 23% мали розлади імунної системи [399].

В Італії за період 1982–1984 рр. мали місце 19 випадків ВАПП, з яких 9 у реципієнтів вакцини [232]. У Румунії число випадків післявакцинальних ускладнень після ОПВ у 1990-і роки перевищувало аналогічні показники в інших країнах у 5–17 разів, що, у деякій мірі, пов’язують з проведенням внутрішньом’язових ін’єкцій вакцинованим дітям протягом 30 днів після прийому ОПВ, що могло провокувати виникнення паралічу (Nedelcu N. et al., 1997). У Бразилії кількість ВАПП (1989–1995 рр.) дорівнювала 1 випадок на 2,39 млн. перших доз ОПВ та 1 випадок на 13,03 млн. використаних доз ОПВ [394]. Дослідження, які

проводились у 8 країнах (1970–1977 рр.), показали, що ступінь ризику виникнення ВАПП у реципієнтів вакцини був у межах 0,087–2,288 на 1 млн. щеплених, у контактних осіб – 0,135–0,645 [290, 295]. У Бахреїні у 2001р. зареєстровано ВАПП у дитини, яка отримала ОПВ через 7 днів після народження. Причиною став мутований вакцинний PV3. Протягом 1995–1998 рр. кількість ВАПП у цій країні становила 1 випадок на 51879 перших доз ОПВ. У зв'язку з цим було рекомендовано перше щеплення проводити ІПВ [352]. Секвенування геномних регіонів 5'NTR та VP1 13 штамів поліовірусів, ізольованих у Греції від хворих на ВАПП та здорових дітей, показали їх подібність до вакцинних [408].

У дослідженнях, проведених в Японії, доведено, що мутований вакцинний вірус (після проведення масових щеплень живою вакциною) може циркулювати принаймні понад 7 років [482]. Потенціал щодо відновлення вірулентності в більшій мірі виражений у вакцинного поліовірусу типу 3, у меншій – у типу 1. Методики, які використовуються для відбору та сертифікації штамів поліовірусів-продуцентів вакцини, розробляються так, щоб навіть найнижчий рівень нейротропізму міг бути визначений. За допомогою таких методик було встановлено, що вакцинний вірус, який виділяється від щеплених, не відповідає тесту на безпечність, що застосовується безпосередньо при оцінці вакцини [34, 39, 370, 439, 454].

Етіологічним агентом ВАПП у реципієнтів вакцини частіше є PV3, у осіб, що спілкуються з імунізованими – PV2. Для набуття вірулентності PV3 достатньо 2 мутацій [316, 325]. PV1 є найбільш стабільним компонентом у поліомієлітній вакцині. Для набуття вірулентності йому необхідно до 6 мутацій [362]. PV2 також може змінюватись у бік набуття їм нейровірулентних властивостей, але найбільш часто він уражає осіб, що мають порушення імунного стану [262, 425].

Особливу групу ризику щодо виникнення ВАПП становлять особи із змінами в загальному імунному статусі та хворі, які тривалий час приймають стероїдну терапію (Bader M., 1990, Sutter R.W., Prevots D.R., 1994). Серед захворілих на ВАПП 10–15% припадає на імунодефіцитних осіб, а в етіології їх захворювання

переважають PV2. Ризик виникнення ВАПП у дітей із спадковими імунодефіцитами є в 10 тис. разів вищим, ніж у здорових [304]. Описано випадки ВАПП у дітей зі СНІДом [268]. Пролонговану екскрецію вакцинного поліовірусу типу 2 визначали у дитини з ознаками первинної тяжкої комбінованої імунної недостатності. Секвенування ділянки геному VP1 показало наявність 0,5% відмінностей у порівнянні з вакцинним штамом. Наявність імунодефіцитного стану у дитини дуже рідко діагностується протягом 1-го року життя, а саме в цей період дитина отримує 3 щеплення ОПВ у тих країнах, де в календарі щеплень не передбачається застосування ІПВ для початку вакцинального комплексу. Для таких дітей загрозу становить та властивість вакцини, яка згадувалася вище в переліку переваг, а саме здатність вакцинного поліовірусу до циркуляції [294, 350, 371].

Імунізація нездорової дитини, наявність в її анамнезі алергії, судом, патологічних реакцій на попередні щеплення, генетичної схильності (відомості про виникнення реакції на введення поліомієлітної вакцини у батьків) також підвищують ризик виникнення ВАПП.

Оскільки провідним синдромом як паралітичного поліомієліту, викликаного “диким” поліовірусом, так і ВАПП є ГВП, система епідеміологічного нагляду за ГВП, впроваджена ВООЗ у більшості країн світу з метою виявлення “дикого” поліовірусу, дозволяє одночасно визначати й випадки ВАПП.

У Росії у 1998–1999 рр. зареєстровано 740 випадків ГВП, 18 з яких було оцінено як ВАПП. Від 11 пацієнтів з ВАПП було ізольовано вакцинний PV3. Одна дитина померла [337]. У Китаї в період масової імунізації проти поліомієліту спостерігалися випадки ГВП у кількості 0,46–0,61 на 100 тис. дітей. Максимальна частота таких захворювань виявлялася серед вікової групи 2–3 роки [266]. Протягом 1995–2000 рр. в Австралії виділено 1325 ізолятів від хворих на ГВП, серед яких 700 штамів (53%) належало до вакцинних поліовірусів, 542 (41%) – до неполіомієлітних ентеровірусів [443]. У Туреччині більша частка випадків ГВП зареєстрована у дітей віком до 35 місяців, 90,9% із них були пов'язані з вакцинацією як у часі, так і за результатами виділення від хворих вакцинних поліовірусів [295]. Однак діагноз ВАПП

з тих чи інших причин поставлено не було. Це свідчить про недосконалість систем обліку як післявакцинальних ускладнень при застосуванні ОПВ, так і післявакцинальних реакцій, які є набагато більше, ніж свідчить офіційна статистика. Зазначене потребує ще з більшою обережністю ставитися до ОПВ. Випадки ВАПП не реєструються у країнах, де для імунізації використовують ІПВ.

4.4. ПОЛІОВІРУСИ ВАКЦИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ТА ПОВ'ЯЗАНІ З НИМИ СПАЛАХИ ПОЛІОМІЄЛІТУ

Перші повідомлення про роль ПБВП в епідемічному процесі поліомієліту, пов'язані зі спорадичними випадками паралітичних форм цієї хвороби в Єгипті. Протягом 1983–1993 рр. у цій країні було зареєстровано 30 випадків поліомієліту, викликаного поліовірусом типу 2, які спостерігалися в 7 регіонах країни. Аналізуючи випадки, прийшли до висновку, що вони мають дві загальні риси: об'єднаність за часом виникнення спалаху та географічну згрупованість. Але всі виділені під час спалаху ізоляти відрізнялися від вакцинних штамів за антигенною структурою, тому спочатку було зроблено припущення, що захворювання, які виникли, є наслідком продовження циркуляції “дикого” PV2. Однак, порівнюючи результати секвенування регіону геному капсидного білку VP1 (903 нуклеотиди), встановлено, що всі ізоляти пов'язані з вакцинним штамом Себіна типу 2 (ідентичність від 93 до 97 % нуклеотидних послідовностей) та не пов'язані (ідентичність менше 82% нуклеотидних послідовностей) з “диким” поліовірусом типу 2, що раніше циркулював на території Єгипту (останній ізолят було виділено в 1979 р.) або з іншим “диким” поліовірусом того ж типу, що виділявся на інших територіях. Ступінь та кількість нуклеотидних відмінностей серед ізольованих штамів поліовірусу свідчили про їх єдине джерело походження — ОПВ та похідні з неї поліовіруси, що циркулювали приблизно 10 років у Єгипті, застосовуючи незалежні шляхи трансмісії. Повне секвенування геному як ранніх (1988 р.), так і виділених пізніше (1993 р.) ПБВП, підтвердило

їх рекомбінацію з неполіомієлітними ентеровірусами [241, 263, 428, 479]. Циркуляція ПБВП типу 2 відбувалася в той час, коли відсоток охоплення населення вакцинацією ОПВ на зазначеній території був низьким. Циркуляція дещо уповільнювалася при його збільшенні.

Перший великий спалах поліомієліту (21 випадок), викликаний ПБВП, відбувся в 2000–2001 рр. у Домініканській Республіці та Гаїті [260, 348, 426]. Вірус відрізнявся від вакцинного на 3%. Вік захворілих був від 9 міс. до 21 року з перевагою вікової групи до 6 років (84%) та невакцинованих (74%). У подальшому спалахи спостерігалися на Філіппінах, у Китаї, Індонезії, Камбоджі, Нігерії [226, 359, 419, 426, 435, 466]. Провідним етіологічним агентом був поліовірус типу 1.

Протягом 1997–2004 рр. у Китаї в рамках епідеміологічного нагляду за ГВП при обстеженні понад 50 тис. хворих було ізольовано 10 штамів ПБВП трьох типів [359]. Вони відрізнялися від прототипних на 1–2%. Було доведено, що віруси циркулювали менше року. Загалом щорічно в густонаселеному субтропічному регіоні виділяли по 1–2 штами ПБВП на тлі реалізації належної політики імунізації, що підтверджує існування постійного ризику їх формування навіть при високому рівні вакцинації.

ПБВП типу 2 були причиною 5 випадків ГВП на Мадагаскарі, (жовтень 2001 р. — квітень 2002 р.). Вони виявилися рекомбінантами між вакцинними поліовірусами та ентеровірусами людини групи С [419, 426]. За фенотипічними характеристиками віруси мали ознаки нейровірулентності. Спостерігалася одночасна циркуляція як найменше 2 генетичних варіантів ПБВП, які відрізнялися між собою і від прототипного вакцинного штаму за антигенною структурою. 2 тури масової імунізації ОПВ не призвели до швидкого припинення циркуляції збудника, що є додатковим підтвердженням важливості проблеми циркуляції ПБВП у програмі ерадикації поліомієліту. ПБВП типу 2 виділено від 21-місячної дитини в Нігерії у 2002 р. [228]. Він відрізнявся від вакцинного штаму на 2,0–2,5% та за регіоном ЗС^{pro} був рекомбінантом з ентеровірусом людини виду С. Спостерігалася рекомбінація (A₄₈₁ → G у 5'NTR) або реверсія (C_{e143} → Thr у VP1)

2 нуклеотидних заміни, що асоціюються з фенотипом атенуації. Вірус утратив температурну чутливість штаму Себіна. Передбачається, що до того, як викликати захворювання, вірус циркулював протягом 16–18 міс. Хоча за 12 днів до захворювання дитини в країні було проведено ДІ, причетність вірусів з ОПВ цього періоду до захворювання було виключено.

ПВВП типу 2 також були ізольовані у 2003–2006 рр. від дітей з імунодефіцитними станами у Франції та Іспанії та зі стічної води в Словаччині та Ізраїлі [40, 196, 368]. Генетична ідентичність поліовірусу, виділеного в Словаччині, та штаму Себіна становила лише 87%. У Західно-Тихоокеанському регіоні (Японія, Китай, Гонконг, Камбоджа) також спостерігається інтенсифікація циркуляції ПВВП. Під час великого спалаху поліомієліту в Нігерії від 4 хворих одночасно виділяли ПВВП та “дикий” поліовірус [466].

Показана можливість тривалої екскреції поліовірусу типу 1 (протягом 6 міс.) у реципієнта ОПВ та набуття ним властивостей ПВВП, що було визначено на підставі вивчення 17 ізолятів, виділених протягом зазначеного часу [373].

Згідно з даними ВООЗ, розрахованими в 2004 р., за умов досягнення ерадикації щорічна ймовірність паралітичного поліомієліту, викликаного цПВВП, може дорівнювати близько 10 випадкам; іПВВП – менше 1 випадку [467]. За нашими припущеннями кількість ПВВП, що формуються внаслідок персистенції в імунодефіцитному організмі, може бути значно більшою, що пов'язано, з одного боку, зі здатністю поліовірусу до персистенції загалом (не тільки в імунокомпроментованому організмі), з іншого боку, із неухильним збільшенням кількості таких осіб, у тому числі за рахунок хворих на СНІД та негативного впливу чинників довкілля [203]. Останні дані, згідно з якими протягом липня 2009 – березня 2011 рр. іПВВП визначено у 9 пацієнтів, зокрема типу 2 – у 7 осіб [458], підтвердили наше припущення. Загалом, починаючи з 1961 р., пролонгована екскреція іПВВП визначена приблизно у 50 пацієнтів із В-клітинним імунодефіцитом [458]. На прикладі 10-річної дитини з первинним імунодефіцитом, у якої ГВП, етіологічно пов'язаний з іПВВП типу 2 (генетичні відмінності від вакцинного штаму становили 1,2%), розвинувся

в 2010 р., показано, що навіть 19 попередніх щеплень ОПВ, які отримала дитина, не є гарантією захисту від поліомієліту.

Від хворого на поліомієліт із загальним варіабельним імунодефіцитом (Таїланд) протягом 337 днів було ізольовано 9 штамів іПВВП, які відрізнялися від вакцинного PV1 на 1,84–3,15% за змінами в позиції ORF та належали до не менше 5 груп, що відрізнялися за походженням [478]. За філогенетичним аналізом було визначено, що захворювання було ініційовано 5-ою дозою ОПВ, отриманою за 567 днів до розвитку паралічу, а формування окремих ліній вірусу розпочалося ще на ранній стадії інфікування. У ізолятів кожної групи спостерігалось підвищення нейровірулентності для PVR-Tg21 трансгенних мишей. У всіх штамів була виражена температурочутливість. За антигенними властивостями мало місце 2 незалежних шляхи їх еволюції. Деякі ізоляти мали мозаїчну структуру геному за рахунок рекомбінації в межах визначених груп. Екскреція вірусу припинилася через 30–35 міс. Автори оцінюють цей випадок як хронічну інфекцію. На наш погляд, тут слід говорити про персистенцію поліовірусу в організмі імунокомпроментованої особи. Невідомо, чи відсутність виділення вірусу із фекалій супроводжувалася елімінацією його з організму, чи, можливо, персистенція продовжувалася в інших біотопах.

Особливу групу ризику становлять пацієнти з агамаглобулінемією. У США описано паралітичний поліомієліт у хворого, що отримав останнє щеплення ОПВ за 7 років до захворювання й за 2 роки до підтвердження діагнозу гіпоагамаглобулінемії [367]. Екскреція поліовірусу типу 1 спостерігалася протягом 189 днів. За результатами секвенування геному вірус на 10% відрізнявся від прототипного вакцинного. У 5-місячної дитини з аналогічною патологією виникла клінічна форма паралітичного поліомієліту [434]. Від пацієнта ізольовано 2 штами іПВВП типу 3 з генетичною відмінністю від штаму Себіна на 2,0–2,1%. Між собою ізоляти відрізнялися на 0,6%. Вони були рекомбінантами PV3/PV1 за 2С регіоном геному з реверсією основної детермінанти атенуації та температурної чутливості (U472 → C) у 5'-NTR. Хоча віруси антигенно відрізнялися від вакцинного PV3, лише одна амінокислотна заміна була визначена в антигенному

сайті нейтралізації (VP3: Ser059 → Asn у сайті 3). За рахунок застосування інтравенозного імуноглобуліну екскрецію вірусу було припинено, однак від важких наслідків паралічу через 11 міс. хворий помер.

У Китаї у процесі вірусологічного моніторингу за дитиною з таким діагнозом, що отримала 3 дози ОПВ у 2003 р., зафіксовано формування іПВВП з його екскрецією включно до кінця 2005 р. (період спостереження). Аналогічні ПВВП було визначено у 12 осіб, що контактували з цією дитиною. Від хворого з гіпогамаглобулінемією протягом 21–649 днів після прийому ОПВ було отримано 12 ізолятів PV1 [389]. Визначено групи вірусів з незалежними еволюційними змінами, об'єднані певними мутаціями. Проведено філогенетичний аналіз цих штамів та ізолятів, що походять з ОПВ, вивчених іншими дослідниками (рис. 30). Наведені дані свідчать про високий потенціал мінливості вакцинного PV1, починаючи з ранніх стадій репродукції в кишечнику реципієнта вакцини, особливо за умови наявності імунодефіцитного стану, можливість незалежних еволюційних змін, що відбуваються паралельно.

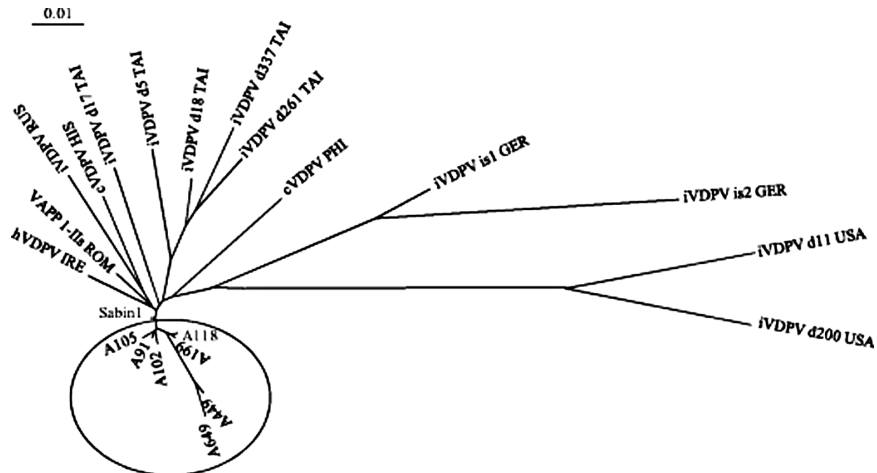


Рис. 30. Результати філогенетичного аналізу штамів ПВВП типу 1 (iVDPV – від імунодефіцитних осіб; hVDPV – від здорової дитини; cVDPV – цПВВП; VAPP – від хворих на ВАПП) [389]

Ураховуючи високу ймовірність подальшого розповсюдження цих вірусів, можна говорити про виражену гетерогенність популяції поліовірусів, що походять з ОПВ.

Від імунодефіцитної дитини в Китаї в 2005 р. ізольовано одночасно ПВВП типів 2 та 3. Показана генетична ідентичність ізолятів, виділених від імунодефіцитної дитини, осіб, що з нею контактували, та з проб місцевих стічних вод [264]. Віруси незначно відрізнялися між собою, належали до ПВВП та були рекомбінантами PV2/PV1. Штами мали декілька замін амінокислот у протеїні VP1, які асоціюються зі зниженням ступеня атенуації. Інші мутації в протеїні VP3 обумовлювали зміну імунологічних властивостей, що впливає на швидкість розповсюдження вірусу серед імунізованого населення.

У Нігерії, починаючи з 2005 р., зареєстровано 355 випадків ГВП, пов'язаних з цПВВП типу 2 з генетичними відмінностями в межах 0,7–6,2% [458]. Зазначене дозволяє говорити про ендемічність цієї країни щодо цього збудника. З 2006 р. має місце розповсюдження цього вірусу на територію Нігеру, де він є причиною спорадичних випадків поліомієліту.

На особливу увагу заслуговують випадки виділення аПВВП з об'єктів довкілля на тлі високого рівня охоплення 3 щепленнями ІПВ (93%, Ізраїль) з генетичними характеристиками, що наближають його до “дикого”. Натепер на території цієї країни циркулюють аПВВП типу 2, які віднесено до 2 різних груп. Одна з них з генетичними відмінностями 15,0–16,7% (циркуляція спостерігалася протягом 1998–2009 рр.), друга – 10,7–11,2% (циркуляція протягом 2006–2011 рр.). ПВВП типу 2, ізольовані зі стічної води в Естонії наприкінці 2010 р., також значно відрізнялися від вакцинного штаму (13,5–15,8%). У Фінляндії ПВВП трьох типів виділяли зі стічної води протягом липня 2009 – жовтня 2010 рр. Вони генетично були відмінними на 12,4–14,6% та не мали спорідненості зі штамми з Естонії. Таким чином, навіть у розвинутих країнах з високим рівнем охоплення щепленнями, зокрема ІПВ, має місце укорінення ПВВП, а відсутність випадків поліомієліту обумовлена достатнім рівнем як специфічного популяційного, так й індивідуального імунітету.

Загалом в останні роки повідомлення про циркуляцію ПВВП та пов'язані з ними спалахи з'являються усе частіше (табл. 38).

Таблиця 38. Циркуляція поліовірусу вакцинного походження у світі [271, 456, 457, 466]

Категорія ПВВП/ країна	Період	Об'єкт/число випадків	Тип р/у	Число позитивних проб	% генетичних відмінностей від штаму Себіна	% охоплення 3 дозами полівакцини	Строки репліка- ції ПВВП (як по- хідного з ОПВ)
цПВВП							
Єгипет	1988-1993	30 випадків поліомієліту	2	30	4,0-7,0	високий	10 років
Гаїті	2000-2001	Спалах/8	1	8	1,9-2,6	<30	2,5 роки
Домініканська Республіка	2000-2001	Спалах/13	1	13	1,9-2,6	<30	<0,5 років
Філіппіни	2001	Спалах/3	1	4	3,1-3,6		2,5 років
Мадаскар	2002	Спалах/4	2	6	2,5-3,0	<50	2,5 років
Китай	2004	Спалах/2	1	4	1,1-1,2	<50	1 рік
Мадаскар	2005	Спалах/3	2	3	1,1-1,8	<50	1 рік
Індонезія	2005	Спалах/46	1	46	1,1-3,0	<40	2 роки
Камбоджа	2005-2006	3 випадки	3	3	1,9-2,4	82	2 роки
Нігерія	2005-2006	Спалах/69	2	69	1,1-3,1	39	2 роки
ДР Конго	2005-2009	ГВП/20	2	2	1,1-2,0		
Нігер	2006	Завізні/2	2	2	1,2-2,5	89	—
Міанмар	2006-2007	Спалах/4	1	6	1,5-2,2	73	2 роки
Нігерія	2007	Спалах/68	2				
Нігерія	2008	Спалах/63	2				
Ефіопія	2008-2009	ГВП/4 випадки	2		1,1-1,2		
ДР Конго	2009	4	2				
Нігерія	1.01.-30.06. 2009	Спалах/140	2				Нащадки цПВВП 2004-2006 рр.

Гвінея	2009	ГВП/1 (завізний з Кот д'Івуар)	2		3,5		Подібний цПВВП у Нігерії в 2008- 2009 рр.
Індія	2009	Поліомієліт/1 Поліомієліт/15	1 2				
Сомалі	2009	4	2				
Нігерія	2010	21	2				
Афганістан	2010	4	2				
ДР Конго	2010	14	2				
Нігер	2010	1	2				
Ефіопія	2010	5	3				
Індія	2010	1	2				
іПВВП							
Велика Британія	1962	Гіпоамагло- булінемія (ПГ)	1 3				2,7 років 1,8 років
Японія	1977	X-залежна ага- маглобулінемія (ХЗАГГ)/ГВП	2		2,3		3,4 роки
США	1980	Агамаглобуліне- мія (АГГ)/ГВП	2				1 рік
США	1981	Загальний варіа- бельний імуноде- фіцит (ЗВІ)/ГВП	1		10,0		7,6 років
США	1986	ХЗАГГ/ГВП	2		2,0		0,4 роки
США	1986	ЗВІ/ГВП	1		5,4		9,6 років
Велика Британія	1987	ЗВІ	2		4,1		3,6 років
США	1989	АГГ/ГВП	1		1,1		
Німеччина	1990	ЗВІ/ГВП	1		8,3		9,5 років

Категорія ПВВП/країна	Період	Об'єкт/число випадків	Тип PV	Число позитивних проб	% генетичних відмінностей від штаму Себіна	% охоплення 3 дозами полівакцини	Строки реплікації ПВВП (як похідного з ОПВ)
США	1990	Тяжкий комбінований імунодефіцит (ТКІ)	2		1,9		0,8 років
США	1991	ЗВІ/ГВП	2		1,4		0,6 років
США	1992	ЗВІ/ГВП	2		11,8		
Іран	1995	Дефіцит антитіл (ДА)/ГВП	2		2,2		1,5 років
Велика Британія	1995	ЗВІ	2		12,9		20 років
США	1995	ТКІ/ГВП	2		2,1		3,7 років
Аргентина	1998	ХЗАГГ/ГВП	1		2,8		2 роки
Німеччина	2000	ДА/ГВП	1		3,5		1,5 років
Тайвань	2001	ЗВІ/ГВП	1		3,5		3 роки
Велика Британія	2002	ЗВІ	2		3,3		3,3 років
Казахстан	2002	Імунодефіцит	2		2,5		2,5 років
Кувейт	2002	ГПГ/ГВП	2		2,3		2 роки
Перу	2002	Імунодефіцит	2		2,0		0,4 років
Таїланд	2003	АГГ/ГВП	2		1,2		<1 року
	2003	ГПГ/ГВП	2		2,2		<0,5 року
Китай	2005-2006	ХЗАГГ	2	16	1,1-3,5	87	29 міс.
Марокко	2005	ТКІ/ГВП	3	9	2,7-3,0	98	
США	2006	ТКІ	2		2,5		1 рік
Туніс	2006	ТКІ	1		2,3		<0,5 року
	2006	ТКІ	2		2,0	98	невідомо

Категорія ПВВП/країна	Період	Об'єкт/число випадків	Тип PV	Число позитивних проб	% генетичних відмінностей від штаму Себіна	% охоплення 3 дозами полівакцини	Строки реплікації ПВВП (як похідного з ОПВ)
Сирія	2006	Імунодефіцит	2	2	2,2	99	7 міс.
Кувейт	2006	ТКІ	3	1	1,2	99	1 рік
Іран	2006	ТКІ	2	2	1,7-2,0	95	9 міс.
Іран	2006	ХЗАГГ	3	2	2,1	95	15 міс.
Іран	2007	ТКІ	1	2	1,7	95	5 міс.
			2		0,3-1,7		
Єгипет	2007	Імунодефіцит	3	2	1,1	98	5 міс.
Аргентина	2009	ХЗАГГ/ГВП	1		3,6-3,8		
США	2009	ТКІ (>20 років) / ГВП (2008 р.)	2		12,3		13 років
аПВВП							
Ізраїль	1998	Стічні води	2				
Румунія	2002	Хворий/1 Контактні/7	1				
Лаос	2004	Хворий/1 Контактні/2	2				
США	2005	ТКІ/1 Контактні/4	1				
Мадягаскар	2005	Поліомієліт/1 Контактні/7	3				
Міанмар	2006	Хворий/1 Контактні/6	1				
Китай	2006	Імунокомпетентний (ІК)	1	7	1,4-2,2	87	2 роки
Китай	2006	ІК	3	1	1,0	87	1рік
Ізраїль	1998-2007	Наволишне середовище (НС)	2	14	8,7-14,6	93 (ШВ)	>15 років
			2	7	6,3-7,6		

Категорія ПВВП/країна	Період	Об'єкт/число випадків	Тип РV	Число позитивних проб	% генетичних відмінностей від штаму Себіна	% охоплення 3 дозами поліовакцини	Строки реплікації ПВВП (як похідного з ОПВ)
Китай	2007	ПК	1	1	1,1	87	4 міс.
Естонія	2008	Стічні води	2		15,0		
Ізраїль	2008-2009	Стічні води/10	3		15,0		
Фінляндія	2008-2009	Стічні води	1		15,0		
			2		15,0		
			3		15,0		

Дані щодо розповсюдження ПВВП протягом 2008 р. – березня 2011 р. з узагальненням кількості випадків на територіях з постійною циркуляцією ПВВП, починаючи з 2005 р., надано на рис. 31, 32 [457].

Генетичні відмінності між поліовірусом типу 2 та поліовірусом типів 1 і 3 обумовлюють й різницю в їх фенотичних ознаках [203]. Навіть у довакцинальний період за умов епідемічного рівня захворюваності на поліомієліт “дикий” поліовірус типу 2 не був причиною великих епідемічних спалахів на відміну від поліовірусу двох інших типів. Так, якщо в той період загалом для “дикого” поліовірусу співвідношення паралітичних випадків до загальної кількості інфікованих осіб становило близько 1 на 100–1000, то для поліовірусу типу 2 цей показник був ще вищим. Циркуляція ПВВП типу 2 також обумовлює спорадичні випадки паралітичного поліомієліту, у той час, як ПВВП типу 1 неодноразово викликав спалахи в країнах з тропічним кліматом. Інтерферуючі та імуногенні властивості вакцинного поліовірусу типу 2 також є більш вираженими, що сприяє вищому рівню як післявакцинального імунітету у реципієнтів вакцини, так і в цілому специфічного популяційного імунітету. Саме останні ознаки сприяли достатньо швидкому припиненню циркуляції “дикого” по-

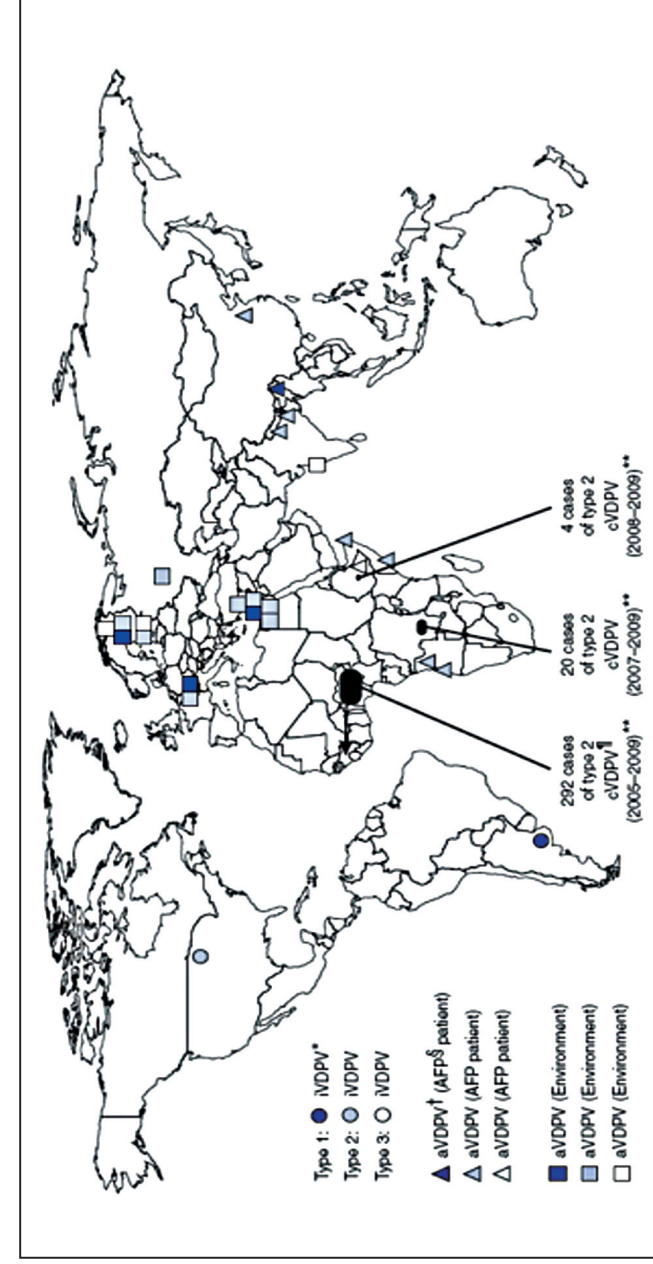


Рис. 31. Розповсюдження ПВВП протягом січня 2008 р. – червня 2009 р. [457, 458].

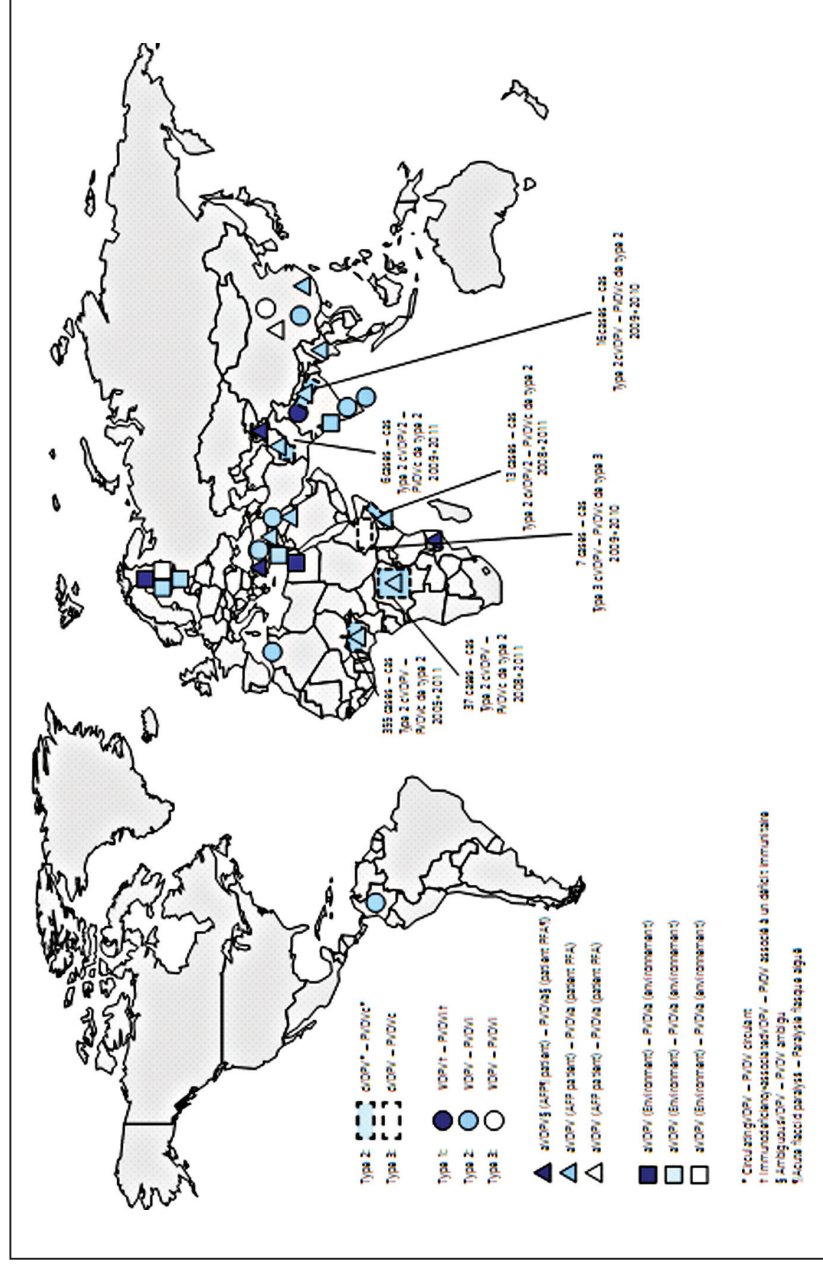


Рис. 32. Розповсюдження ПВВП протягом липня 2009 р. – березня 2011 р. [458]

ліовірусу типу 2 за умов реалізації широкомасштабної програми ерадикації поліомієліту. У той же час, для ПВВП типу 2 характерною є тривала, інколи навіть багаторічна персистенція на популяційному рівні, яку не завжди вдається блокувати навіть за умов турової імунізації ОПВ. На наш погляд, зазначене може бути пов'язано з антигенними відмінностями циркулюючих ПВВП цього типу від вакцинного поліовірусу, особливо, коли вони є похідними рекомбінантних варіантів з вірусами Коксакі А. Чим більше виражені такі відмінності, тим більше ймовірність паралельної циркуляції вакцинного поліовірусу та ПВВП, без суттєвого впливу рівня післявакцинального популяційного імунітету на інтенсивність поширення ПВВП. Таким чином, значним фактором ризику щодо формування ПВВП є одночасна циркуляція на певній території вакцинних поліовірусів та вірусів Коксакі А, що належать до групи С ентеровірусів людини. Крім того, не можна виключити можливості подальшої еволюції ПВВП рекомбінантного походження. Загалом феномен персистенції, що формувався в процесі еволюції паразитарної системи, є невід'ємною складовою інфекційного та епідемічного процесів. Саме удосконалення механізмів персистенції може стати для поліовірусу одним із напрямків його збереження як біологічного виду в умовах надзвичайно активного втручання людини до природного епідемічного процесу. У той же час, людина сама сприяла зазначеному процесу, використавши для боротьби з "диким" вірусом атенуйований, у якого початково адаптаційні можливості, у тому числі персистентні властивості, виражені значно більше. Оральне застосування живої вакцини, подальша екскреція вірусу з організму реципієнта вакцини сприяють реалізації механізму його передачі, підтримці безперервності епідемічного ланцюга та прискорюють формування ПВВП.

ІНАКТИВОВАНА ПОЛІОМІЄЛІТНА ВАКЦИНА

5.1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІПВ ТА ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ В КАЛЕНДАРЯХ ЩЕПЛЕНЬ РІЗНИХ КРАЇН

Автором ІПВ вважається доктор Джонас Солк. Ця вакцина була розроблена у 1950 р. і з 1955 р. почала застосовуватися для щеплення дітей у багатьох країнах. Для її виготовлення використовують штами поліовірусу типу 1 (штам *Mahoney*), типу 2 (штам *MEF-1*) та типу 3 (штам *Saukett*). Вона з самого початку вважалася безпечною за живу, однак її ефективність не відповідала встановленим вимогам.

Під час першого досвіду застосування ІПВ сталась єдина широкомасштабна трагедія, пов'язана з цією вакциною: у США було щеплено декілька сотень тисяч дітей, внаслідок чого у 61 реципієнта розвинувся паралітичний поліомієліт. Крім того, захворіло 80 осіб, що спілкувалися зі щепленими. Ці випадки були пов'язані з декількома серіями вакцини, в яких було знайдено невелику кількість живого вірулентного вірусу. Після удосконалення процесу інактивації жодного випадку щодо залишкової вірулентності збудника зареєстровано не було.

У 1970-х роках у Національному Інституті Охорони Здоров'я (Нідерланди) був створений новий удосконалений (підсилений) варіант вакцини Солка (пІПВ), який не поступався профілактичною ефективністю ОПВ за рахунок підвищення протективної активності D-антигену. Однією з переваг цієї вакцини стала можливість її використання у складі комбінованих вакцин для одночасної профілактики кашлюку, дифтерії, правця, Ніб-інфекції, гепатиту В.

Вакцину, інактивовану формальдегідом, спочатку готували з поліовірусу, накопиченого у первинній культурі клітин нирок мартішки. У 1987 р. перша ліцензована у США пІПВ

була отримана на культурі клітин MRC-5 (диплоїдна культура фібробластів людини), а з 1989 р. вакцина готується на клітинах Vero (перещеплювальна культура клітин нирок зелених африканських мартішок). Після інактивації з метою підвищення імуногенності антигени сорбують на адьюванті, яким є алюмінію фосфат або алюмінію гідроксид. 1 доза препарату містить 40 одиниць D-антигену PV1, 8 – PV2 та 32 – PV3. ІПВ стимулює утворення віруснейтралізуючих антитіл у крові, що запобігає проникненню поліовірусу до центральної нервової системи вакцинованих осіб. Однак напруженість специфічного місцевого імунітету в кишечнику реципієнтів ІПВ є низькою, що не завжди запобігає приживленню поліовірусу при інфікуванні. У той же час, експериментально підтверджено здатність ІПВ у певній мірі блокувати екскрецію поліовірусу з носоглотки та кишечника [395], що є опосередкованим підтвердженням наявності в цих біотопах специфічних IgA. У мавп, імунізованих попередньо 3 дозами ІПВ, спостерігався або зовсім низький рівень, або навіть відсутність екскреції вакцинного поліовірусу після введення ОПВ [365]. Протягом тривалого часу дискутувалося питання щодо впливу ІПВ на інтенсивність циркуляції як “дикого”, так і вакцинного поліовірусу. Наголошувалося на тому, що ця вакцина може забезпечити лише індивідуальний захист дитини, але майже не впливає на розповсюдження “дикого” поліовірусу. Однак натеper ефективність ІПВ, як імунологічна, так і епідеміологічна, не викликає сумніву, оскільки доведена багаторічним використанням у розвинутих країнах, де не тільки не реєструються випадки поліомієліту, але й припинена циркуляція вакцинних вірусів.

За даними окремих авторів імунна відповідь до PV1 та PV3 при імунізації ОПВ дещо нижча за ту, що спостерігається при ІПВ, хоча для PV2 іноді має місце зворотна картина.

Дослідження щодо імунологічної ефективності ІПВ проводилися в багатьох країнах світу. У Німеччині в 1997–1998 рр. при обстеженні 881 осіб віком до 17 років, імунізованих ІПВ, віруснейтралізуючі антитіла до поліовірусу типів 1, 2 та 3 визначались у 96,2%, 96,8% та 89,6% щеплених відповідно [397]. Після закінчення вакцинального комплексу 85% осіб мали анти-

тіла проти поліовірусу всіх типів. У дослідженнях, проведених у США (1025 дітей), кількість серопозитивних до РV3 через 30 днів після 4-го щеплення ІПВ зростає з 87,8% до 97,1%, а середній геометричний титр антитіл збільшився з 1:228 до 1:448 (Thoms M.L. et al., 1997).

У Канаді (1980–1988 рр.) до введення до календаря профілактичних щеплень ІПВ було проведено довготривале дослідження (8–9 років), протягом якого у дітей, щеплених ІПВ за схемою 2, 4, 6 та 18 місяців, 4–6 років, у віці 19 місяців рівень сероконверсії до поліовірусу всіх типів становив 100%. У віці 8–9 років цей показник до РV1 та РV2 залишився без змін, до РV3 знизився на 2% (рис. 33) (Roberson S.E. et al., 1988).

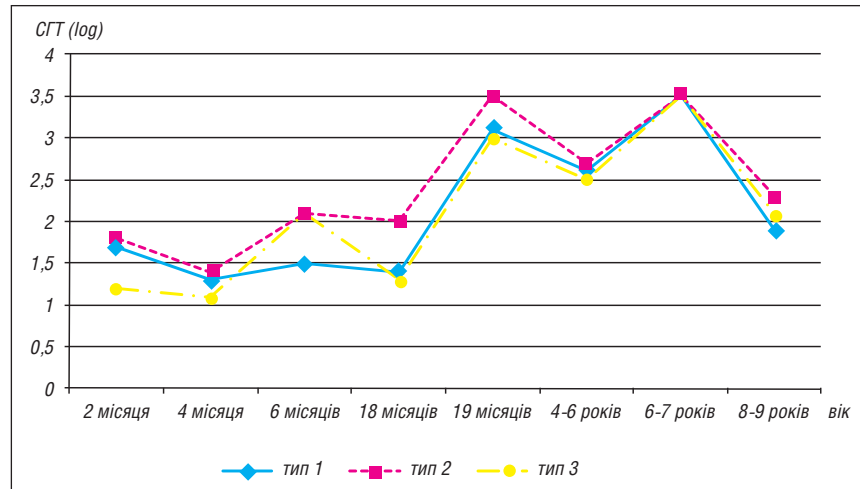


Рис. 33. Рівні СГТ антитіл до поліовірусу за даними досліджень проведених у Канаді в 1980–1988 рр.

З кожним роком збільшується кількість країн, в яких у календарі щеплень введено ІПВ. На початку 2000 р. було схвалено перехід до використання виключно ІПВ офіційними органами охорони здоров'я США. Рішення було прийняте у зв'язку з тим, що ризик виникнення ВАПП не був повністю усунений застосуванням комбінованої схеми імунізації ІПВ/ОПВ. У 2001 р. в Європі і Америці ІПВ застосовували для вакцинації і ревакци-

нації в 18 країнах (Австрія, Бельгія, Данія, Фінляндія, Франція, Німеччина, Ісландія, Ірландія, Італія, Люксембург, Нідерланди, Норвегія, Швеція, Швейцарія, Угорщина, Хорватія, Канада, США, Нова Зеландія).

У Нідерландах ІПВ використовується з 1957 р. Рівень охоплення вакцинацією є достатньо високим (близько 97%). Під час 2 спалахів, протягом 1970–1990-х років у цій країні було зареєстровано близько 200 випадків поліомієліту в протестантських сектах, члени яких відмовилися від вакцинації. Але не було жодного випадку поліомієліту серед людей, що мешкали біля релігійних сект та були вакциновані ІПВ. Серед імунізованої популяції нейтралізуючі антитіла до поліовірусу типів 1, 2 та 3 мали відповідно 96,6%, 93,4% та 89,7% вакцинованих. Серед популяції релігійних сект ці показники становили 65%, 59% та 68,7% [396, 464].

У Франції рутинну імунізацію ІПВ було розпочато в 1983 р., хоча на той час ще реєструвалися випадки поліомієліту, пов'язаного з "диким" поліовірусом. Починаючи з 1989 р., незважаючи на щорічну велику кількість емігрантів з північної і середньої Африки, у країні не було зареєстровано жодного випадку поліомієліту, що ще раз підтверджує високу ефективність ІПВ. Починаючи з 1998 р., у Новій Зеландії у зв'язку зі зростанням випадків ВАПП рекомендовано було використовувати виключно ІПВ.

Натепер ІПВ застосовується в календарях щеплень за повною схемою імунізації в 40 країнах світу, зокрема 4 – в Американському, 32 – в Європейському, 4 – у Західно-Тихоокеанському регіонах ВООЗ (табл. 39). У 2 країнах ІПВ введено на частині території. Первинна імунізація, як і для ОПВ, складається з 3 щеплень, які дитина отримує, головним чином, на 1-му році життя. Їх загальна кількість за схемою імунізації становить від 4 до 6. У деяких випадках раз на декілька років передбачається бустерна доза для підтримки імунного стану.

Таким чином, з кожним роком збільшується кількість країн, які переходять на імунізацію проти поліомієліту інактивованою вакциною, що повинно сприяти зниженню поширення вакцинних поліовірусів та тих ризиків для населення, що пов'язані з їх циркуляцією.

Таблиця 39. Країни, що використовують ІПВ, ІПВ+ОПВ, та схеми застосування вакцини [472]

Країна	Схема імунізації	Примітка
Американський регіон		
Аргентина	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців, 6 років)	Імунокомпроментовані діти та контакти
Багами	ІПВ (2, 4, 6 місяців; 4–6 років)	Спеціальні групи
Барбадос	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців)	ВІЛ+
Беліз	ІПВ (2, 4, 6 місяців; 4–5 років)	Спеціальні групи
Бразилія	ІПВ (2, 4, 6, 15 місяців): частина країни	Спеціальні групи
Гайана	ІПВ (2, 4, 6, 18, 45 місяців)	Спеціальні групи
Гондурас	ІПВ (2, 4, 6, 18, місяців)	Імунокомпроментовані діти
Канада	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців; 4–6 років)	
Колумбія	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців; 5 років)	Імунокомпроментовані діти
Коста-Ріка	ІПВ (2, 4, 6 місяців, 4 роки)	Введено з січня 2011 р.
Мексика	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців) + ОПВ (> 6 місяців; < 5 років)	
Панама	ІПВ (6 тижнів; 3, 5–6, 18 місяців; 4–6 років)	ВІЛ+
Парагвай	ІПВ (2, 4, 6 місяців)	Групи ризику
Перу	ІПВ (2, 4, 6 місяців)	Діти від ВІЛ+ матерів
Сальвадор	ІПВ (2, 4, 6 місяців)	Групи ризику
США	ІПВ (2, 4, 6–18 місяців; 4–6 років)	
Ямайка	ІПВ (6 тижнів; 3, 5–6, 18 місяців; 4–6 років)	Імунокомпроментовані діти
Тринідад і Тобаго	ІПВ (2, 4, 5, 18 місяців; 4–5 років)	ВІЛ+, імунокомпроментовані діти

Африканський регіон		
Південна Африка	ОПВ (при народженні, 6 тижнів) + ІПВ (10, 14 тижнів, 18 місяців)	Для високих груп ризику та тих, хто з ними контактує
Західно-Середньоземноморський регіон		
Бахрейн	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців; 5 років)	Імунокомпроментовані діти
Ірак	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців)	Імунокомпроментовані діти
Катар		Імунокомпроментовані діти
Оман	ІПВ (9 тижнів) + ОПВ (4, 6, 18 місяців, 6, 17 років)	
Саудівська Аравія	ІПВ (2 місяці) + ОПВ (4, 6, 12, 18 місяців, 4–6 років)	
Сирійська Арабська Республіка	ІПВ (3, 4 місяці) + ОПВ (5, 7, 12, 18 місяців, 6 років)	
Європейський регіон		
Австрія	ІПВ [(0–1 рік) x 3, 1–2 роки]	
Бельгія	ІПВ (8, 12, 16 тижнів, 15 місяців, 5–7 років)	
Білорусь	ІПВ (3, 4, 5 місяців) + ОПВ (18, 24 місяці, 7 років)	
Болгарія	ІПВ (2, 3, 4, 16 місяців, 6 років)	
Велика Британія	ІПВ (2, 3, 4 місяці, 3–5 років)	
Греція	ІПВ (2, 4, 6–18 місяців; 4–6 років)	
Данія	ІПВ (3, 5, 12 місяців, 5 років)	
Естонія	ІПВ (3, 4.5, 6 місяців; 2, 6–7 років)	
Ізраїль	ІПВ (2, 4, 6, 12 місяців, 7 років)	

Ісландія	ІПВ (3, 5, 12 місяців, 14 років)	
Іспанія	ІПВ (2, 4, 6, 15-18 місяців)	
Ірландія	ІПВ (2, 4, 6 місяців, 4–5 років)	
Італія	ІПВ (3, 5, 11–12 місяців; 5–6 років)	
Кіпр	ІПВ (2, 4, 6, 15–18 місяців; 4–6 років)	
Латвія	ІПВ (3, 4.5, 6, 18 місяців, 7, 14 років)	
Литва	ІПВ (3, 4.5, 6, 18 місяців, 6 років)	
Люксембург	ІПВ (2, 3, 4, 13 місяців, 5–6, 15–16 років)	+ Як бустер кожні 10 років, якщо є необхідність
Мальта	ІПВ (2, 3, 4 місяці) + ОПВ (3, 6 років)	
Монако	ІПВ (≥2 місяці)	
Нідерланди	ІПВ (2, 3, 4, 11 місяців, 4, 9 років)	
Німеччина	ІПВ (2, 3, 4, 11-14 місяців, 9–17 років)	
Норвегія	ІПВ (3, 5, 12 місяців, 7, 15 років)	
Польща	ІПВ (3–4, 5–6, 16–18 місяців)	
Португалія	ІПВ (2, 4, 6 місяців, 5–6 років)	+ Мандрівники
Російська Федерація	ІПВ (3, 4.5, 6 місяців) + ОПВ (18, 20 місяців, 14 років)	
Румунія	ІПВ (2, 4, 6, 12 місяців, 9 років)	
Сербія	ІПВ (>12 місяців)	Імунокомпроментовані діти
Словакія	ІПВ (2, 4, 10 місяців, 5 років)	

Словенія	ІПВ (3, 4.5, 6, 18 місяців)	
Туреччина	ІПВ (2, 4, 6, 18 місяців) + ОПВ (6, 18 місяців, 6 років)	
Угорщина	ІПВ (2, 3, 4, 18 місяців, 6 років)	
Україна	ІПВ (3, 4 місяці) + ОПВ (5, 18 місяців, 6, 14 років)	
Фінляндія	ІПВ (3, 5, 12 місяців, 4–6 років)	+ Для тих, хто подорожує до ендемічного регіону
Франція	ІПВ (2, 3, 4, 16–18 місяців, 6, 11–13 років)	
Хорватія	ІПВ (2, 4, 6 місяців, 1, 6, 14 років)	
Чеська Республіка	ІПВ (13, 17, 21 тиждень, 18 місяців, 10 років)	
Швейцарія	ІПВ (2, 4, 6, 15–24 місяців, 4–7 років)	
Швеція	ІПВ (3, 5, 12 місяців, 5–6 років)	
Південно-Східний Азіатський регіон		
Індонезія	ІПВ (2, 3, 4, 9 місяців): частина країни	
Західно-Тихоокеанський регіон		
Австралія	ІПВ (2, 4, 6 місяців, 4 роки)	
Малайзія	ІПВ (2, 3, 5, 18 місяців): частина країни	
Нова Зеландія	ІПВ (6 тижнів; 3, 5 місяців, 4 роки)	
Палау	ІПВ (6 тижнів, 4, 6 місяців, 4–6 років)	
Республіка Корея	ІПВ (2, 4, 6 місяців; 4-6 років)	

5.2. ВИКОРИСТАННЯ ІПВ У КОМБІНОВАНИХ СХЕМАХ ТА КОМБІНОВАНИХ ВАКЦИНАХ

5.2.1. Комбіновані схеми імунізації

Більшість країн, що використовують для профілактики поліомієліту лише ІПВ, проходили етап застосування комбінованої схеми імунізації (ІПВ+ОПВ), що передбачає отримання одного або декілька щеплень ІПВ, а потім ОПВ (табл. 39). Ще 10 років тому така схема використовувалася в провінції Принс-Едуард (Канада), Угорщині, Італії, Хорватії, Чехії, Литві, Естонії.

Деякі країни спочатку впроваджують такий спосіб вакцинації для дітей з груп ризику щодо ВАПП, у наступному розповсюджуючи ці рекомендації на все дитяче населення. Цей етап свого часу пройшла й Україна (початок 2000-х років). Комбінована імунізація (ІПВ+ОПВ) дозволяє не тільки захистити імунізованого від ВАПП, але й усунути дефекти в специфічному захисті організму, оскільки навіть після 4 доз ОПВ існує ймовірність відсутності антитіл до поліовірусів типів 1 і 3 у певної частки реципієнтів вакцини [284, 360, 442].

Натепер комбінована схема діє в 9 країнах (Україні, Російській Федерації, Білорусі, Туреччині, Мальті, Мексиці, Саудівській Аравії, Сирії, Омані). Україна була першою серед країн СНД, що включила ІПВ до календаря щеплень. У 17 країнах ІПВ отримують діти з груп ризику щодо ВАПП. Південна Африка є єдиною країною, в якій комбінованою схемою вакцинопрофілактики поліомієліту передбачаються спочатку щеплення ОПВ (при народженні та в 6 тижнів), а потім ІПВ.

Прикладом ефективності комбінованої схеми є результати, що отримані в Ізраїлі. Після спалаху поліомієліту, що спостерігався в цій країні в 1988 р., з 1989 р. в Ізраїлі був введений комбінований графік імунізації (ІПВ+ОПВ). З того часу не зареєстровано жодного випадку поліомієліту, незважаючи на постійну міграцію населення між сусідніми країнами.

Існує декілька варіантів схем комбінованої імунізації. Вони передбачають 1, 2 або 3 щеплення ІПВ з подальшою імунізацією ОПВ. Кожна країна обирає свою тактику в залежності від економічних можливостей, епідемічної ситуації в країні та в сусідніх

регіонах, результатів вивчення стану специфічного імунітету при обраних схемах імунізації.

Внаслідок застосування комбінованої схеми імунізації ймовірність виникнення ВАПП зменшується, але повністю не усувається. При усуненні ризику виникнення ВАПП у осіб, імунізованих за комбінованою схемою, небезпека існує для тих, хто контактує зі щепленими на етапі отримання ними ОПВ.

При розгляді позитивних сторін застосування комбінованої схеми імунізації слід відмітити, що повторна імунізація навіть однією дозою ОПВ осіб, що раніше отримали ІПВ, значно підвищує рівень імунної відповіді. Одне щеплення ІПВ з подальшим введенням ОПВ дозволяє отримати відповідь до поліовірусу типу 3 на рівні трьох доз ОПВ (Sutter R.W. et al., 1997, Wyatt H.V., 1997). Таким чином, компенсується низька здатність ІПВ до формування місцевого імунітету.

5.2.2. Впровадження ІПВ в Україні

Вперше імунізація ІПВ в Україні проводилась у 1957–1959 рр., коли було щеплено понад 2 млн. дітей віком до 7 років. Серед дітей, що були щеплені 2 і 3 рази, відмічалось зниження захворюваності відповідно в 2,6 та 3,7 разів. Однак ІПВ, що використовувалась у той час, значно відрізнялась від сучасної вакцини. Вперше обмежену кількість ІПВ, що надійшла по лінії гуманітарної допомоги, з підсиленою імуногенністю було використано в Україні в 1993 р. За нашими даними при дослідженні сироваток крові дітей, які отримали вакцинальний комплекс ІПВ, СТГ антитіл до поліовірусу трьох типів були значно вищими, ніж у дітей, щеплених ОПВ. Осіб з низькими титрами антитіл у дослідній групі було в 1,6–3 рази менше, ніж у контрольній.

Широкому впровадженню ІПВ в Україні передували проспективні когортні дослідження, на підставі яких було доведено доцільність її використання в умовах нашої країни.

Імунологічна ефективність ІПВ. Вибір схем вакцинального комплексу. Під спостереженням були діти, які отримували щеплення проти поліомієліту за наступними схемами вакцинального комплексу (3 щеплення) (табл. 40):

Таблиця 40. Схеми імунізації дітей ІПВ та ОПВ

Групи спостереження	Схема імунізації			
	Число щеплень ІПВ	Вік отримання щеплення	Число щеплень ОПВ	Вік отримання щеплення
1-а група	3	3, 4 і 5 міс.	—	—
2-а група	1	3 міс.	2	4 і 5 міс.
3-я (контрольна) група	—	—	3	3, 4 і 5 міс.

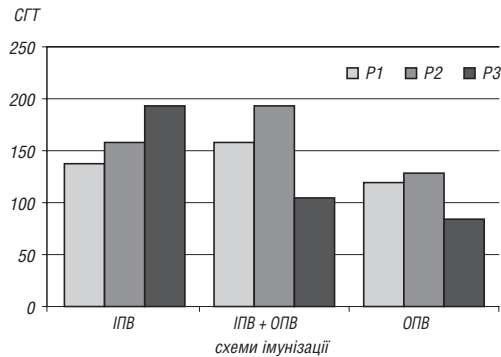


Рис. 34. Рівні СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів у сироватках крові, відібраних через 1 місяць при різних схемах імунізації

при 2-му обстеженні виявилися вищими порівняно із середніми показниками по Україні серед дітей віком 0–3 роки (відповідно 1:104,0–1:157,6 проти 1:37,0; 1:120,0–1:193,7 проти 1:37,0 та 1:59,7–1:193,7 проти 1:19,7). Це, у певній мірі, було пов'язано з відбором при формуванні дослідних та контрольної груп тільки здорових дітей, з їх серологічним обстеженням у досить короткі строки після отримання щеплень, зі значно вищою імунною відповіддю на щеплення вакцинального комплексу, ніж на ревакцинацію.

Через 1 місяць після 2-го щеплення СГТ антитіл до РV1 та РV2 були найвищими у тих дітей, що на момент обстеження отримали (1 ІПВ + 1 ОПВ) (2-а група), найнижчими — у дітей, що отримали 2 ОПВ (табл. 41, рис. 34), хоча загалом ці показники можна оцінити як задовільні.

Безпосередньо перед імунізацією проводився медичний огляд дитини (термометрія, загальний огляд, пальпація, перкусія, аускультация легенів і серця). Через 1 міс. після 2-го щеплення та через 6 міс. після 3-го щеплення діти були обстежені серологічно на наявність антитіл до поліовірусу трьох типів.

Рівні СГТ антитіл до РV1, РV2 та РV3 в усіх групах як при 1-му, так і

Таблиця 41. Стан імунітету проти поліомієліту у дітей при різних схемах імунізації

Групи дітей	Схема імунізації	Індекс	Титри антитіл до РV1						СГТ антитіл		
			Немає антитіл		Низькі (1:4–1:8)		Середні (1:16–1:32)			Високі (1:64 та >)	
			%	±m	%	±m	%	±m		%	±m
1-а група	2 ІПВ (1-е обстеження)	1	1,6	1,6	1,6	1,6	4,2	12,7	84,1	4,6	1:137,2
	3 ІПВ (2-е обстеження)	2	—	—	—	4,9	19,0	81,0	4,9	4,9	1:147,0
	1 ІПВ+1 ОПВ (1-е обстеження)	3	2,0	1,9	—	—	6,1	25,5	72,5	6,3	1:157,6
2-а група	1 ІПВ+2 ОПВ (2-е обстеження)	4	—	—	3,9	3,9	5,1	15,7	80,4	5,6	1:147,0
	2 ОПВ (1-е обстеження)	5	1,9	1,9	1,9	1,9	3,7	7,7	88,5	4,7	1:119,4
3-я група	3 ОПВ (2-е обстеження)	6	—	—	1,9	1,9	4,3	11,5	86,5	4,7	1:104,0

Для СГТ антитіл до РV1: $T_{1,2} = 0,3$; $T_{1,3} = -0,5$; $T_{2,4} = 0$; $T_{3,4} = 0,3$; $T_{2,6} = 1,9$; $T_{5,6} = 0,7$; $T_{3,5} = 1,1$; $T_{4,6} = 1,7$; $T_{1,5} = 0,7$.

Продовження табл. 41

Групи дітей	Схема імунізації	Індекс	Титри антитіл до РV2										СГТ антитіл
			Немає антитіл		Низькі (1:4-1:8)		Середні (1:16-1:32)		Високі (1:64 та >)		%	±m	
			%	±m	%	±m	%	±m	%	±m			
1-а група	2 ШВ (1-е обстеження)	1	—	—	3,2	2,2	6,3	3,1	90,5	3,7	1:157,6		
	3 ШВ (2-е обстеження)	2	—	—	—	—	14,3	4,5	85,7	3,5	1:182,0		
2-а група	1 ШВ+1 ОПВ (1-е обстеження)	3	—	—	2,0	1,9	7,8	3,8	90,2	4,2	1:193,7		
	1 ШВ+2 ОПВ (2-е обстеження)	4	—	—	—	—	7,8	3,8	92,2	3,8	1:182,0		
3-я група	2 ОПВ (1-е обстеження)	5	—	—	—	—	7,7	3,7	92,3	3,7	1:128,0		
	3 ОПВ (2-е обстеження)	6	—	—	—	—	9,6	4,1	90,4	4,1	1:128,0		

Для СГТ антитіл до РV2: $T_{3,5} = 3,0$; $T_{1,5} = 1,5$; $T_{4,6} = 2,2$; $T_{1,3} = -1,2$; $T_{2,4} = 0$; $T_{1,2} = -0,8$; $T_{2,6} = 2,0$; $T_{3,4} = 0,4$; $T_{5,6} = 0$.

Закінчення табл. 41

Групи дітей	Схема імунізації	Індекс	Титри антитіл до РV3										СГТ антитіл
			Немає антитіл		Низькі (1:4-1:8)		Середні (1:16-1:32)		Високі (1:64 та >)		%	±m	
			%	±m	%	±m	%	±m	%	±m			
1-а група	2 ШВ (1-е обстеження)	1	—	—	1,6	1,6	7,9	±3,4	90,5	±3,7	1:193,7		
	3 ШВ (2-е обстеження)	2	—	—	—	—	20,6	±5,1	79,4	±5,1	1:147,0		
2-а група	1 ШВ+1 ОПВ (1-е обстеження)	3	2,0	±1,9	2,0	±1,9	23,5	±5,9	72,5	±6,2	1:104,0		
	1 ШВ+2 ОПВ (2-е обстеження)	4	—	—	2,0	±1,9	19,6	±5,6	78,4	±5,8	1:137,2		
3-я група	2 ОПВ (1-е обстеження)	5	3,8	±2,7	1,9	±1,9	13,5	±4,7	80,8	±5,5	1:84,4		
	3 ОПВ (2-е обстеження)	6	—	—	3,8	±2,7	28,9	±6,3	67,3	±6,5	1:59,7		

Для СГТ антитіл до РV3: $T_{1,5} = 3,9$; $T_{1,2} = 1,5$; $T_{4,6} = 4,0$; $T_{2,6} = 4,3$; $T_{1,3} = 2,5$; $T_{2,4} = 0,3$; $T_{3,4} = -1,1$; $T_{5,6} = 1,7$; $T_{3,5} = 0,8$.

Частка серонегативних до PV1 серед усіх обстежених дітей становила 1,6–2,0% (табл. 41). Осіб з низькими титрами антитіл серед імунізованих за комбінованою схемою не виявлено. У 7,8% обстежених 1 та 2-ої груп титри антитіл дорівнювали 1:1024, у той час, як серед тих, хто отримував лише ОПВ, таких титрів антитіл не мала жодна дитина. У більшості обстежених усіх груп рівні нейтралізуючих антитіл визначали у високих титрах (>1:64) (72,5–88,5%).

Статистично вірогідну різницю рівнів СГТ антитіл до PV2 визначено лише між 2-ою та 3-ою схемами імунізації. Після першого обстеження в усіх дітей антитіла до PV2 виявлено в середніх та високих титрах. У 1-ій групі у більшості дітей антитіла до PV2 були у титрах 1:128 (30,2%). Частка обстежених з титрами 1:64, 1:256 та 1:512 становила 17,5–20,6%, а 1:1024 – 4,8%. У дітей 2-ої групи частіше визначали антитіла в титрах 1:128 та 1:256 (відповідно 31,4% та 25,5%). Титри антитіл дітей контрольної групи частіше дорівнювали 1:64–1:256 (21,2–38,5%). Антитіла в титрі 1:512 визначено лише в 1 дитини (1,9%), а в титрі 1:1024 – у жодного обстеженого. Незважаючи на те, що частка осіб з високими титрами антитіл серед усіх обстежених становила 90,2–92,3%, цей показник для титрів 1:512–1:1024 у 1 та 2-ій групах дорівнює 22,3–23,5%, а в 3-ій групі – лише 1,9%, що відбилося на рівнях СГТ антитіл.

До PV3 найвищі рівні СГТ антитіл спостерігалися через 1 місяць після 2-ої дози ІПВ (1:193,7) (рис. 34, табл. 41). При 2 інших схемах імунізації цей показник був значно нижчим і дорівнював після 2 щеплень ОПВ – 1:84,5, після 1 щеплення ІПВ і 1 щеплення ОПВ – 1:104,0. Рівні СГТ антитіл до PV3 статистично відрізнялися для схем імунізації, що включають лише ІПВ або ОПВ, та для схеми з ІПВ та комбінованої ($P < 0,05$).

Серед дітей, імунізованих ІПВ, серонегативних виявлено не було. В інших 2 групах їх частка становила 2,0–3,8%. Високі титри антитіл частіше мали діти, що отримали 2 щеплення ІПВ (90,5%), зокрема титри 1:1024 виявлено в 9,5% випадків. В інших групах частка дітей з високими титрами дорівнювала 72,5–80,8%. Такий задовільний стан як індивідуального, так і колективного захисту проти PV3 має велике значення в плані профілактики

ВАПП, етіологічно пов'язаного з PV3. Саме вікові категорії дітей, які підлягають 1 та 2-му щепленням, становлять особливу групу ризику щодо цього ускладнення. При комбінованій схемі імунізації більшість обстежених мали антитіла в титрах 1:64–1:256 (15,7–21,6%). Титри антитіл 1:512 та 1:1024 визначено відповідно у 11,8% і 7,8% обстежених. У вакцинованих лише ОПВ антитіла до PV3 частіше визначали в титрі 1:128 (38,5%). Значно нижчою, ніж у 2 інших групах, була частка осіб з титром 1:512 (5,8%), а дітей з титрами 1:1024 взагалі виявлено не було.

Таким чином, на тому етапі, коли діти повинні отримати останнє (3-є) щеплення вакцинального комплексу, ефективнішими виявилися обидві схеми, які включають ІПВ. Щодо зниження ризику ВАПП, пов'язаного з PV3, більш раціональною можна визнати схему з 2 щепленнями ІПВ.

Через 6 місяців після 3-го щеплення (завершеного вакцинального комплексу) найвищі значення СГТ антитіл в усіх групах обстежених спостерігали до PV2, найнижчі – PV3 (рис. 35, табл. 41). 3-я доза ОПВ у дітей, імунізованих лише цією вакциною, не призвела до зростання рівнів СГТ антитіл до поліовірусів усіх типів. До PV1 рівні СГТ антитіл мали близькі значення при комбінованій імунізації та при застосуванні 3 доз ІПВ (1:157,6). У тих дітей, які отримували тільки ОПВ, цей показник становив 1:104,0. Після завершення вакцинального комплексу серонегативних до PV1 не було виявлено в жодній групі.

Статистично достовірної різниці в показниках СГТ антитіл до PV1 як при різних схемах імунізації, так при 1-му та 2-му обстеженні не виявлено.

До PV2 через 6 місяців після 3-го щеплення зростання СГТ антитіл з

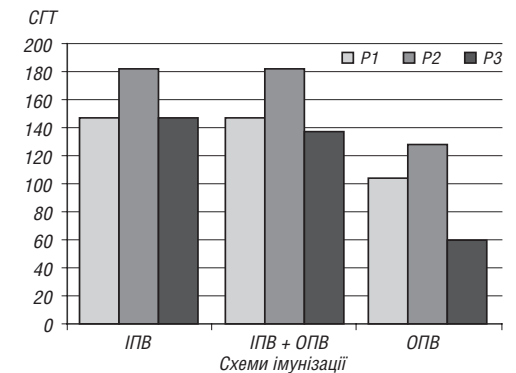


Рис. 35. Рівні СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів у сироватках крові, відібраних через 6 місяців після третього щеплення при різних схемах імунізації

1:157,6 до 1:182,0 відбулося тільки в групі дітей, що отримали 3-є щеплення ІПВ. Загалом стан імунітету до РV2 можна оцінити як задовільний при всіх наведених схемах імунізації, оскільки всі діти мали антитіла у титрах 1:32 і вище.

До РV3 рівні СГТ антитіл у дітей при імунізації за обома схемами, що включали ІПВ, були високими (1:137,2–1:147,0). При вакцинальному комплексі лише ОПВ цей показник становив 1:59,7 ($P < 0,05$). Серонегативних виявлено не було в жодній групі. Антитіла в низьких титрах мали лише одна дитина (2,0%), яка була щеплена згідно з комбінованою схемою, та 2 дітей (3,8%), що отримували ОПВ. Антитіла у високих титрах визначали у 67,3–79,4% обстежених. У 6,3% дітей, щеплених ІПВ, антитіла виявляли в титрах 1:1024, а при комбінованій схемі імунізації — у 7,8% обстежених. Серед щеплених тільки ОПВ таких дітей виявлено не було.

Отже, наведені результати досліджень доводять перевагу схем вакцинального комплексу проти поліомієліту, які передбачають застосування ІПВ, порівняно з традиційною схемою (ЗОПВ). Здійснення 2 перших щеплень ІПВ забезпечує досить високий захист, як індивідуальний, так і популяційний, проти поліовірусу типу 3. Зазначеним пояснюється профілактична дія 2 щеплень ІПВ щодо такого ускладнення, як ВАПП, при подальшій імунізації дітей ОПВ.

Оцінка імунологічної ефективності комбінованих схем та схеми ІПВ (вакцинальний комплекс + 1-а ревакцинація). З метою оцінки імунологічної ефективності комбінованих схем та схеми ІПВ (вакцинальний комплекс + 1-а ревакцинація) було проведено серологічне обстеження дітей у 18 місяців (перед 1-ою ревакцинацією) та через 6 місяців після ревакцинації [104, 156]. Діти були щеплені за наступними схемами: 4 ІПВ, 3 ІПВ + 1 ОПВ, 2 ІПВ + 2 ОПВ, 1 ІПВ + 3 ОПВ. Під час першого обстеження за рівнями СГТ антитіл стан специфічного імунітету в усіх групах дітей можна оцінити як задовільний. Ці показники коливалися в межах 1:69–1:147 до РV1; 1:91–1:194 до РV2; 1:30–1:52 до РV3 і в декілька разів перевищували аналогічні показники по країні в цілому серед дітей, що отримували лише

ОПВ. Через 6 місяців після ревакцинації серед обстежених дітей серонегативних виявлено не було. Найвищі значення СГТ антитіл спостерігалися до поліовірусу всіх типів у дітей, щеплених за схемами 2 ІПВ + 2 ОПВ та 1 ІПВ + 3 ОПВ (до РV1 — 1:256, до РV2 — 1:315–1:338, до РV3 — 1:128–1:147). Серед дітей цих груп спостерігалася й найвища частка осіб з високими титрами антитіл (1:64 та >) до всіх типів поліовірусу. При використанні схем 4 ІПВ та 3 ІПВ + 1 ОПВ рівні СГТ антитіл до РV1 та РV2 мали близькі значення (відповідно 1:158–1:169 та 1:239), однак до РV3 їх значення відрізнялися майже в 2 рази (відповідно 1:97 та 1:45).

Таким чином, 2 комбіновані схеми (2 ІПВ + 2 ОПВ; 1 ІПВ + 3 ОПВ) виявилися найбільш ефективними і близькими, як за рівнями СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів, так і часткою осіб з високим рівнем специфічних антитіл. Однак при застосуванні 1 дози ІПВ частка осіб з низькими титрами антитіл до РV3 становила 10,7 %, у той час, як при 2 дозах ІПВ осіб з низькими титрами антитіл взагалі не було виявлено. Це, у повній мірі, свідчить про перевагу схеми 2 ІПВ + 2 ОПВ. Крім того, СГТ антитіл при цій схемі були найвищі до поліовірусу всіх трьох типів (відповідно 1:256, 1:315, 1:128).

Схема, що включає 4 ІПВ, є також досить ефективною і має суттєву перевагу перед схемою 3 ІПВ + 1 ОПВ щодо рівнів віруснейтралізуючих антитіл до РV3.

5.2.3. Комбіновані вакцини з компонентом ІПВ

Натепер 2 головних недоліки ІПВ, які раніше були аргументами проти її застосування (парентеральне введення, що призводило до отримання дитиною додаткової ін'єкції, та вартість), усунуто за рахунок створення та широкого впровадження в медичну практику комбінованих вакцин. Дійсно, парентеральний шлях введення призводить до певних труднощів, оскільки щеплення проти поліомієліту згідно зі схемами календарів щеплень співпадає в часі з введенням вакцин групи АКДП (проти кашлюку, дифтерії та правця) і вакцини проти інфекції, викликаной *Haemophilus influenzae* типу b (Hib). На теперішній час створені

й успішно застосовуються комбіновані вакцини — проти кашлюку, дифтерії, правця та ІПВ в одній ін'єкції, ефективність яких є такою ж високою, як і при традиційній імунізації [244, 461, 464]. Спочатку це були вакцини з цільноклітинним кашлюковим компонентом (АКДП+ІПВ).

У сучасних умовах у світі широко застосовуються як комерційні препарати, ефективність яких доведено і відповідними дослідженнями, і часом, комбіновані вакцини, в які крім зазначених вище компонентів включено вакцини проти Ніб та гепатиту В (ГВ). Більшість цих препаратів містить ацелюлярний кашлюковий компонент (аК), що значно знижує їх реактогенність та дозволяє охопити щепленнями більш широкі контингенти дітей за рахунок зменшення числа протипоказів до імунізації, кількості ін'єкцій, що отримує дитина при проведенні щеплень протягом 1-го року життя (з 17 до 9) (без урахування вакцини проти ГВ), та візитів до лікаря. Такі комерційні препарати існують у різних комбінаціях: АаКДП+ІПВ; АаКДП+ІПВ+Ніб; АаКДП+ІПВ+ГВ; АаКДП+ІПВ+Ніб+ГВ [211, 244, 313, 376, 461]. Наявність комбінованих вакцин з ацелюлярним кашлюковим компонентом дозволяє використовувати їх для бустерних доз для дітей старшого віку [298].

Більшість країн світу, в яких до календаря щеплень введено ІПВ, застосовують її у складі комбінованих вакцин (табл. 42).

Натепер такими вакцинами імунізують в 41 країні світу, що входять до 4 із 6 регіонів ВООЗ. Кількість країн, що впроваджують ці препарати в національні календарі щеплень, з кожним роком збільшується. Це сприяє підвищенню ефективності імунізації не тільки проти поліомієліту, а й проти інших керованих інфекцій, для профілактики яких призначені ці вакцини.

В Україні на даний час зареєстровано 9 комбінованих вакцинних препаратів, до складу яких входить ІПВ (табл. 43).

Таблиця 42. Країни, що використовують комбіновані вакцини з ІПВ, та схеми їх застосування [472]

Країна	Схема імунізації	Вік
Американський регіон		
Багами	АаКДП+ІПВ+ГВ: Частина країни АаКДП+ІПВ+Ніб+ГВ: Частина країни АаКДП+ІПВ+Ніб: Частина країни	2, 4, 6 місяців
Канада	АаКДП+ІПВ+Ніб АКДП+ІПВ+Ніб АаКДП+ІПВ	2, 4, 6, 18 місяців 4–6 років
Мексика	АаКДП+ІПВ+Ніб	2, 4, 6, 18 місяців
Африканський регіон		
Південна Африка	АаКДП+ІПВ+Ніб	6, 10, 14 тижнів, 18 місяців
Європейський регіон		
Австрія	АаКДП+ІПВ+Ніб+ГВ	(0–1 рік)х3, 1–2 роки
Бельгія	АаКДП+ІПВ+Ніб+ГВ АаКДП+ІПВ	2, 3, 4, 15 місяців 5–7 років
Болгарія	АаКДП+ІПВ+Ніб (з 2010 р.) АаКДП+ІПВ	2, 3, 4, 16 місяців 6 років
Велика Британія	АаКДП+ІПВ+Ніб АаКДП+ІПВ	2, 3, 4 місяці 3–5 років
Данія	АаКДП+ІПВ+Ніб АаКДП+ІПВ	3, 5, 12 місяців 5 років
Естонія	АаКДП+ІПВ+Ніб АаКДП+ІПВ	3, 4.5, 6 місяців; 2 роки 6–7 років
Ізраїль	АаКДП+ІПВ+Ніб АаКДП+ІПВ	2, 4, 6, 12 місяців 7 років

Закінчення табл. 42

Ісландія	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	3, 5, 12 місяців 14 років
Іспанія	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ+НіВ	2, 4, 6, 15–18 місяців 2, 4, 6, 15–18 місяців
Ірландія	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ	2, 4, 6 місяців 4–5 років
Італія	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ+ГВ	3, 5, 11–12 місяців
Кіпр	АаКДП+ППВ+ГВ АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	2, 4 місяці 2, 4 місяці 2, 4, 6, 15–18 місяців 2, 4, 6, 15–18 місяців, 4–6 років
Латвія	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	2, 4, 6, 12–15 місяців 2, 4, 6 місяців 7 років
Литва	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	3, 4, 5, 6, 18 місяців 6 років
Люксембург	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	2, 3, 13 місяців 4 місяці 5–6, 15–16 років
Мальта	АаКДП+ППВ+НіВ (з червня 2010 р.)	
Монако	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ	≥2 місяці
Нідерланди	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ: Частина країни АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ АКДП+ППВ	2, 3, 4, 11 місяців 2, 3, 4, 11 місяців 4 роки 9 років
Німеччина	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ+НіВ	2, 3, 4, 11–14 місяців 2, 3, 4, 11–14 місяців

Норвегія	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	3, 5, 12 місяців 7 років
Португалія	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	2, 4, 6 місяців 5–6 років
Румунія	АаКДП+ППВ+НіВ (з березня 2010 р.) АаКДП+ППВ	2, 4, 6, 12 місяців
Словацьчина	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ	2, 4, 10 місяців 5 років
Словенія	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	3, 4, 5, 6, 18 місяців
Туреччина	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ+НіВ	2, 4, 6, 18 місяців 2, 3, 4 місяці
Угорщина	АаКДП+ППВ АаКДП+ППВ	18 місяців, 6 років 3, 4 місяці
Україна	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ+НіВ	3, 5, 12 місяців 4–6 років
Фінляндія	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	2, 3, 4, 16–18 місяців 6, 11–13 років
Франція	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	2, 4, 6 місяців, 1 рік 13, 17, 21 тижн., 18 місяців 10 років
Хорватія	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ	2, 4, 6, 15–24 місяців 4–7 років
Швейцарія	АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	3, 5, 12 місяців 3, 5, 12 місяців 5–6 років
Швеція	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ (групи ризику) АаКДП+ППВ+НіВ АаКДП+ППВ	
Західно-Тихоокеанський регіон		
Австралія	АаКДП+ППВ+ГВ: Частина країни АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ	2, 4, 6 місяців 2, 4, 6 місяців 4 роки
Малайзія	АаКДП+ППВ+НіВ: Частина країни	2, 3, 5, 18 місяців
Нова Зеландія	АаКДП+ППВ+НіВ+ГВ АаКДП+ППВ	6 тижнів, 3, 5 місяців 4 роки
Палау	АаКДП+ППВ+ГВ	6 тижнів, 4, 6 місяців

Таблиця 43. Комбіновані вакцини, до складу яких входить ІПВ, які зареєстровано в Україні

№	Назва вакцини	Виробник
1	ІНФАНРИКС ІПВ / Вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент) та поліомієліту	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
2	ІНФАНРИКС™ ІПВ Хіб / Infanrix™ IPV Hib / Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), поліомієліту та захворювань, збудником яких є <i>Haemophilus influenzae</i> (типу b)	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
3	ІНФАНРИКС™ ІПВ Хіб -IPV+Hib / Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), поліомієліту (інактивована вакцина) та інфекцій, що викликаються <i>Haemophilus influenzae</i> (типу b) in bulk	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
4	ІНФАНРИХ ПЕНТА / ІНФАНРИКС ПЕНТА / Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В та поліомієліту	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
5	ІНФАНРИКС ГЕКСА / INFANRIX HEXA / Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту та захворювань, збудником якого є <i>Haemophilus Influenzae</i> типу b	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
6	ІНФАНРИКС Гекса™ / Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), гепатиту В, поліомієліту та захворювань, збудником яких є <i>Haemophilus Influenzae</i> типу b, in bulk	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
7	БУСТРИКС™ ПОЛІО / BOOSTRIX™ POLIO / Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент) та поліомієліту	GlaxoSmithKline Biologicals s.a., Бельгія
8	ПЕНТАКСИМ / PENTAXIM / Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент), поліомієліту (інактивована вакцина) та вакцина для профілактики гемофільної інфекції типу b	Санofi пастер S.A., Франція
9	ТЕТРАКСИМ / TETRAXIM / Комбінована вакцина для профілактики дифтерії, правця, кашлюку (ацелюлярний компонент) та поліомієліту (інактивована вакцина)	Санofi Пастер S.A., Франція

5.2.4. Переваги та недоліки ІПВ

Узагальнюючи інформацію, наведену щодо ефективності ІПВ, слід відмітити, що в жодній країні, де вона введена до календаря щеплень, не відбувалося відновлення циркуляції “дикого” поліовірусу, що обумовлено її високою імуногенністю. Випадки ВАПП на таких територіях реєструються надзвичайно рідко у невакцинованих ІПВ осіб і лише за умови використання в країні комбінованої схеми імунопрофілактики (ІПВ+ОПВ). Відсутність живого вірусу у вакцині взагалі усуває ризик розвитку у її реципієнта поліовірусної інфекції як ускладнення після вакцинації. Таким чином, як найбільшу перевагу ІПВ над ОПВ слід відмітити її високу імуногенність і безпеку (табл. 44). Крім того, медичні протипоказання для введення ІПВ є значно обмеженішими, ніж для живої вакцини, що разом з можливістю її застосування в комбінованих препаратах сприяє підвищенню рівня охоплення щепленнями та впливає на стан специфічного популяційного імунітету.

Таблиця 44. Переваги та недоліки ІПВ

Переваги	Недоліки
Забезпечує достатній рівень гуморального імунітету після 3–4 доз вакцини.	Для підтримання достатнього рівня імунітету потрібні додаткові бустерні дози.
Не може бути причиною ВАПП.	Вводиться парентерально
Може бути введена в комбінації з іншими вакцинами.	Не викликає розвитку достатнього рівня місцевого імунітету.
Можливо використання для осіб з імунодефіцитами, зниженим імунним статусом та для тих, з ким вони спілкуються.	Має більш високу вартість.
Відсутність циркуляції поліовірусу в навколишньому середовищі.	Не відбувається підвищення рівня специфічного популяційного імунітету за рахунок циркуляції вакцинного поліовірусу
Має особливе значення для застосування в тропічних регіонах, де ОПВ виявилася низькоефективною у новонароджених дітей.	Використання вірулентних штамів поліовірусу в технологічному процесі одержання вакцини потребує дотримання жорстких вимог контейнменту.

Незважаючи на багаторічну реалізацію програми ліквідації поліомієліту та надзвичайні успіхи щодо контролю цієї інфекції, очевидно, що поліовірус не тільки не знищений, але й не буде знищений ще найближчим часом, навіть при наявності двох типів вакцин та ретельному виконанні всіх стратегій програми. Прийняття рішення щодо використання того чи іншого типу вакцини проти поліомієліту повинно базуватись на науково обґрунтованих даних щодо епідемічної ситуації в країні та її економічного потенціалу, зокрема у сфері охорони здоров'я.

Глава 6

ДОДАТКОВІ СТРАТЕГІЇ ІМУНІЗАЦІЇ НАСЕЛЕННЯ ПРОТИ ПОЛІОМІЄЛІТУ

Додаткові стратегії імунізації застосовуються в разі за-
везу “дикого” поліовірусу на вільну територію та для
припинення його циркуляції на ендемічних територіях.

Кожна країна регіону, що отримав статус вільного від циркуляції “дикого” поліовірусу, має затверджений план дій на випадок завезу на її територію “дикого” поліовірусу, спрямований на недопущення подальшого розповсюдження збудника. Головне місце в ньому посідає проведення кампанії масової імунізації, обсяг якої залежить від стану охоплення щепленнями різних вікових груп дитячого населення країни та існування певних груп ризику (особи, що не ведуть осілий спосіб життя — мігранти, цигани; релігійні угруповання, що відмовляються від рутинної імунізації тощо). Крім того, у разі досягнення ерадикації поліомієліту в масштабах світу постійно буде існувати загроза відновлення циркуляції вірулентного вірусу за рахунок недотримання вимог контейнменту при його зберіганні в лабораторіях, біотерористичних акцій, формування ПВВП тощо. У зв'язку з цим постійно повинен бути певний запас ОПВ для оперативного реагування при виникненні такої надзвичайної ситуації.

Оскільки натеper циркуляція “дикого” поліовірусу типу 2 у світі припинена, а типу 3 — значно обмежена, необхідним є мати в певному обсязі не тільки тривалентну ОПВ (тОПВ), але й ді- (дОПВ) та моновалентні (мОПВ), що дозволить більш швидко витіснити з циркуляції вірулентний вірус того чи іншого типу. Про значення мОПВ з цією метою було наголошено ще в 2000 р. при плануванні дій у випадкових критичних ситуаціях [175]. Натеper ця вакцина широко застосовується для локалізації спалахів і навіть епідемій при завозі “дикого” поліовірусу з ендемічних територій. Прикладом може бути епідемія в

Таджикистані, що виникла в 2010 р. у зв'язку з потраплянням на територію, де мали місце значні недоліки в імунопрофілактиці поліомієліту, індійського варіанту “дикого” поліовірусу типу 1.

У Таджикистані протягом травня – середини червня 2010 р. було проведено 4 тури НДІ мОПВ1 з інтервалом в 2 тижні (рис. 36) [469]. Під час перших 2 турів щепили дітей віком до 6 років, під час наступних – віком до 15 років. “Підчищаючу” імунізацію було здійснено також мОПВ у вересні в 34 регіонах країни. Ще 2 тури НДІ вже тОПВ із залученням дітей віком до 15 років проведено в жовтні – листопаді. НДІ з використання мОПВ також було організовано в сусідніх з Таджикистаном країнах, зокрема і в тих, де теж реєструвалися випадки поліомієліту – в Узбекистані (4 тури НДІ + “підчищаюча” імунізація), Туркменістані (3 тури НДІ + “підчищаюча” імунізація), Киргизстані та Казахстані (2 тури НДІ). У Російській Федерації 2 тури масової імунізації дітей віком 6 міс. – 14 років проведено за допомогою тОПВ.

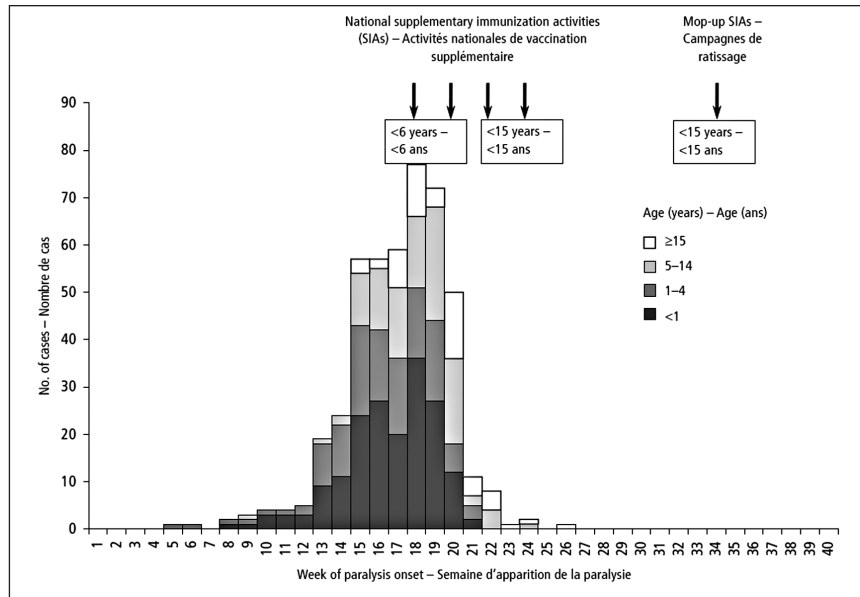


Рис. 36. Динаміка випадків поліомієліту, викликаних “диким” поліовірусом, в Таджикистані з урахуванням віку захворілих (тижні 2010 р.) та проведення НДІ [469]

На 9 листопада 2010 р. у Демократичній Республіці Конго (країна вважалася вільною від циркуляції “дикого” поліовірусу з 2000 р.) було зареєстровано 184 випадки ГВП під час спалаху поліомієліту, серед яких 85 закінчилися летально [411, 470]. Серед захворілих переважали особи старше 15 років. На кінець року лабораторно було підтверджено 96 випадків, штами ще від 78 пацієнтів знаходилися на дослідженні. Причиною захворюваності став “дикий” PV1, який було завезено із сусідньої Анголи. Зупинити епідемію до кінця року не вдалося навіть за рахунок 5 додаткових кампаній імунізації мОПВ.

У США, де ОПВ для планової імунізації не використовуються з 2000 р., пропонують також мати запас й ІПВ [339]. Хоча передбачувані кількісні запаси вакцини ОПВ раніше обговорювалися, до цього часу не зовсім вирішено, як урахувувати при оптимальному виборі вакцини різницю в імуногенності, несприятливих побічних ефектах, строки її придатності тощо. Було проаналізовано 8 варіантів стратегії реагування на спалахи поліомієліту: відсутність втручання; 1 або 2 дози ІПВ; 1 або 2 дози тОПВ; 1 або 2 дози мОПВ; послідовно 1 доза ІПВ та 1 доза мОПВ. В аналізі використовували історичні дані щодо спалахів у розвинутих країнах для оцінки ризику паралітичного поліомієліту після гіпотетичного припинення циркуляції “дикого” поліовірусу. Розраховано, що оптимальний контроль над спалахом забезпечувала мОПВ за рахунок високого рівня сероконверсії навіть після 1 дози. Однаковий ефект був від застосування тОПВ та ІПВ за умов високого рівня охоплення щепленнями.

Натепер у світі залишилося 4 ендемічні з поліомієліту країни, в яких, незважаючи на багаторічні зусилля, зокрема щорічні НДІ з охопленням по декілька млн. дітей віком до 5 років, продовжується постійна циркуляція “дикого” поліовірусу. Передбачається перехід у цих країнах на імунізацію ІПВ, але й у подальшому не виключено застосування мОПВ та дОПВ. В останні роки показана перевага застосування мОПВ над тОПВ у таких країнах. Так, епідеміологічна ефективність мОПВ у регіоні постійної передачі “дикого” поліовірусу типу 1 (штат Uttar Pradesh на півночі Індії) становила 30% (95% CI 19–41) проти 11% (95% CI 7–14) для тОПВ, а кількість серопозитивних до цього типу

вірусу серед дітей вікової групи 0–23 міс. зросла з 59% у 2004 р. до 76–82% у 2006 р. [312]. Саме застосування мОПВ та дОПВ в Індії протягом 2009–2010 рр. дозволило різко скоротити циркуляцію “дикого” поліовірусу типів 1 та 3 (рис. 37, 38), хоча за кількістю турів НДІ, масової імунізації на субрегіональному рівні та “підчищаючих” кампаній суттєвої різниці з попередніми роками не спостерігається [471].

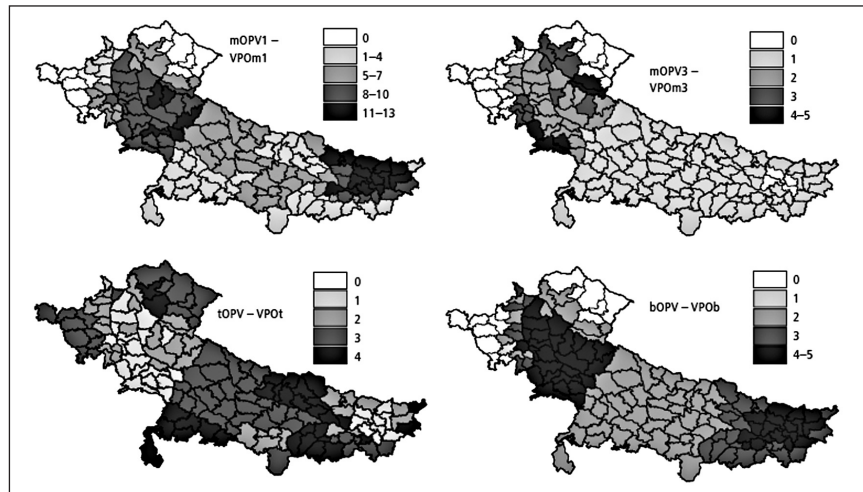


Рис. 37. Кількість додаткових турів імунізації в Індії в штатах Bihar, Uttar Pradesh та сусідніх регіонах (січень 2009 р. – жовтень 2010 р.) (mOPV – мОПВ, bOPV – дОПВ, tOPV – тОПВ) [471]

На підставі епідеміологічного нагляду за ГВП в Нігерії протягом 2001–2007 рр., коли було зареєстровано 27379 таких випадків, епідеміологічну ефективність 1 дози мОПВ було оцінено як 67% проти 16% – для тОПВ [338]. Для VP3 цей показник становив 18%. Протягом 2005–2007 рр. післявакцинальні антитіла мали 56% дітей віком до 5 років, а рівень охоплення 1 дозою вакцини зріс із 59% до 78%.

Дослідження доцільності використання мОПВ у новонароджених дітей (1 дозу вводили через 30 днів після народження), проведені в Єгипті, показали значну перевагу цієї вакцини над тОПВ щодо сероконверсії до поліовірусу типу 1 (55,4% проти

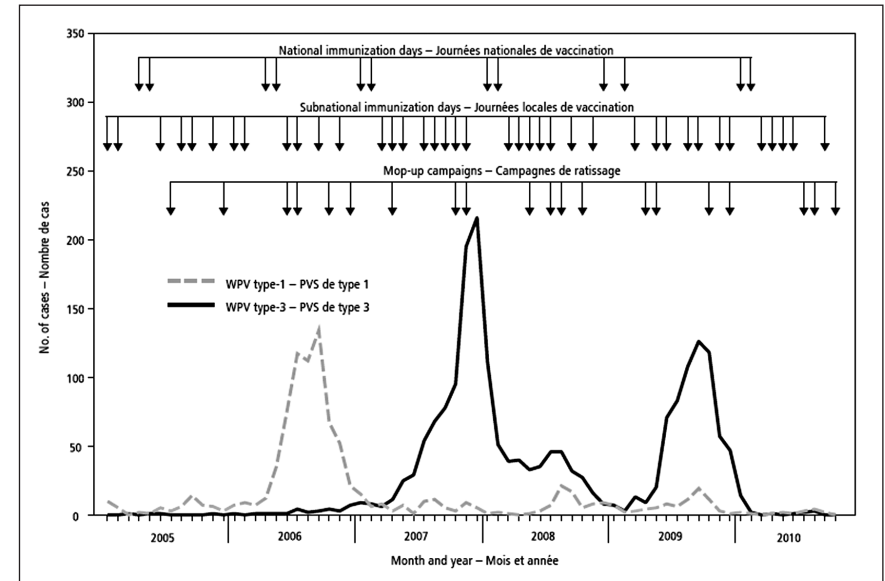


Рис. 38. Кількість випадків поліомієліту в Індії, пов’язаних з “диким” поліовірусом типів 1 та 3, помісячно протягом січня 2005 р. – жовтня 2010 р. з урахуванням додаткової імунізації [471]

32,1%) [431]. Серед дітей з високим початковим рівнем материнських антитіл до VP1 (>1:64) сероконверсія при щепленні мОПВ спостерігалася у 46% обстежених, у той час, як при імунізації тОПВ цей показник становив лише 21,3%. Перевага моновалентної вакцини полягала й в зменшенні терміну екскреції вакцинного вірусу. Через 7 днів після щеплення вакцинний VP1 визначали у 25,9% щеплених мОПВ проти 41,5% щеплених тОПВ (P=0.001). Даний факт можна розглядати як позитивний щодо зменшення ризику формування ПВВП.

Дівалентна ОПВ була застосована в усіх 4 ендемічних країнах, починаючи з Афганістану в 2009 р. [386, 410, 412, 418]. Її перевага полягає в тому, що вона індукує схожі рівні імунітету до VP1 та VP3. Це відбувається за рахунок відсутності VP2-компоненту, як вірусу з найсильніше вираженими інтерферуючими властивостями, який найчастіше приживляється після 1-го щеплення.

Вакцину дОПВ рекомендовано застосовувати в наступних ситуаціях [468]:

- на територіях, де імунізація тОПВ не призводить до вираженого ефекту (наприклад, Північна Індія) та необхідно перервати передачу “дикого” РV1; щорічні 2 тури тОПВ повинні бути продовжені;
- ті регіони, де одночасно необхідно перервати циркуляцію “дикого” РV1 та РV3 (наприклад, Нігерія, Пакистан, Афганістан); вакцина дОПВ повинна застосовуватися в доповнення до тОПВ; на субрегіональному рівні застосовують мОПВ;
- на територіях, де відбулося відновлення циркуляції “дикого” поліовірусу типів 1 та 3.

Таким чином, натеper у стратегії ерадикації поліомієліту продовжується використання ОПВ у наступних варіантах [386]:

- тОПВ у рутинній імунізації, під час НДІ та для запобігання спалахів, пов’язаних з ПВВП типу 2;
- дОПВ при масових кампаніях імунізації в ендемічних регіонах та при завізі вірусу двох типів на вільні території для припинення циркуляції “дикого” поліовірусу типів 1 та 3;
- мОПВ типу 1 або мОПВ типу 3 при масових кампаніях та при “підчищаючій” імунізації при завізі поліовірусу на вільні території.

ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ВАКЦИН 3-ГО ПОКОЛІННЯ ПРОТИ ПОЛІОМІЄЛІТУ

Існуючі ОПВ та ППВ довели свою надзвичайно високу ефективність у контролі над поліомієлітом. Не викликає сумніву й економічна ефективність їх застосування. Так, витрати на вакцинацію проти поліомієліту за розрахунками, проведеними в США, за період 1955–2005 рр. у цій країні становили близько 35 млрд. доларів [222, 450]. Передбачається, що протягом 2006–2015 рр. цей показник буде становити 1,4 млрд. доларів. Загалом на 1,7 млрд. щеплень попереджено близько 1,1 млн. випадків поліомієліту, зокрема понад 160 тис. летальних. При цьому економічна ефективність дорівнює 180 млрд. доларів.

Необхідність довгострокової імунізації населення навіть при досягненні глобального припинення циркуляції “дикого” поліовірусу обумовлена неможливістю на теперішній час ліквідувати поліовірус як біологічний вид, про що свідчать результати моніторингу ПВВП, та потенційною загрозою біотероризму з використанням цього збудника, який за сучасних біотехнологій можливо отримати *in vitro* навіть за умови відсутності його генетичного матеріалу [222, 247, 261]. Зафіксовано випадок контамінації ОПВ вірулентним штамом поліовірусу типу 2 (*MEF-1*) в Індії, коли на паралітичний поліомієліт протягом 2002–2003 рр. захворіло 7 осіб. Особливе занепокоєння такий факт викликає ще й у зв’язку з тим, що з 1999 р. у світі припинена циркуляція “дикого” поліовірусу типу 2. Натеper є очевидним той факт, що у разі припинення вакцинації виникне ризик пандемії, пов’язаної з ПВВП, “диким” або штучно синтезованим поліовірусом [269]. Зважаючи на це, підтримка достатньо високого рівня специфічного популяційного імунітету повинна бути завданням на осяжне майбутнє [270].

На початку XXI сторіччя більшість індустриальних країн уже перейшли на використання лише ІПВ. Схематично історію вакцинації проти поліомієліту та її перспективи надано на рис. 39 [269].

Ще в 2000 р. ВООЗ було розроблено документ, який визначав напрямки імунопрофілактики поліомієліту, зокрема з урахуванням нових вакцин, після його ліквідації [175]. Як один з найперспективніших способів отримання безпечної вакцини було визнано формування поліовірусного капсиду за допомогою неpoliovirusних експресуючих систем, наприклад ДНК-вакцини, однак дотепер не отримано позитивних результатів.

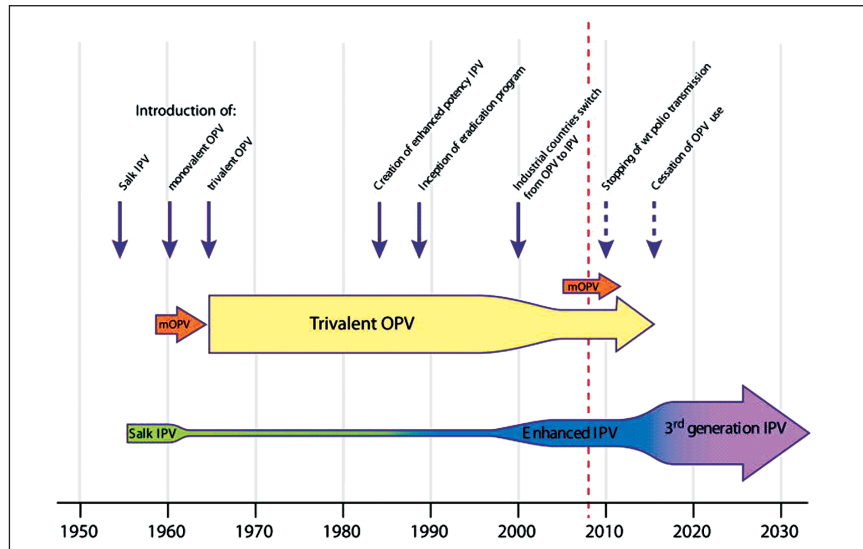


Рис. 39. Імунопрофілактика поліомієліту та її подальші перспективи [269]

Перехід на ІПВ є необхідним для виключення можливості виникнення ВАПП, зниження ймовірності, а в майбутньому припинення можливості формування ПВВП та уникнення пов'язаних з ними ризиків. У той же час, перспектива широкомасштабного використання ІПВ потребує значного розширення її виробництва, зокрема в країнах, що розвиваються. Ураховуючи вимоги контейменту, які стануть ще більш жорсткими в разі досягнення

ерадикації поліомієліту, та той факт, що для виробництва сучасної ІПВ застосовуються вірулентні штами поліовірусу типів 1, 2 та 3 (відповідно *Mahoney*, *MEF-1* та *Saukett*), що в подальшому інактивують формаліном, продовжується пошук технологій, які б дозволили отримувати безпечну та високоімуногенну вакцину в значному обсязі та яка б була менш кошовною.

На жаль, натепер поки що мети отримання нової ІПВ у повній мірі не досягнуто, хоча такі дослідження одночасно проводяться в наукових центрах різних країн за різними напрямками.

Застосування атенуйованих штамів Себіна у виробництві ІПВ. Одним із напрямків розв'язання цієї проблеми є застосування атенуйованих штамів Себіна у виробництві ІПВ [441].

Під впливом інактивації атенуйованих вірусів Себіна формаліном відбувається модифікація антигенних епітопів цих вірусів. При використанні типоспецифічних та антиген-сайт-специфічних моноклональних антитіл методом ELISA показано, що така модифікація головного антигенного сайту 1 атенуйованого PV1 сприяє підвищенню його імуногенності майже в 3 рази в порівнянні зі штамом цього типу, що застосовується при виробництві ІПВ [447, 346]. Антигенні сайти 1–3 штаму Себіна PV2 під дією сучасної формаліну змінювалися значно менше. Сайти 1 і 3 штаму Себіна PV3 також виявилися модифікованими, однак ці зміни відрізнялися від аналогічних у штаму *Saukett* ("дикого" варіанту), який використовується в сучасній ІПВ. Імуногенність інактивованих атенуйованих PV2 та PV3 за даними [447] виявилася нижчою ніж "дикого", у той час, як в інших дослідках цей показник для PV3 був однаковим для обох штамів, а для атенуйованого PV2 мав значення майже в 10 разів нижчі, ніж для вірулентного [346]. Автори пропонують у разі подальшої розробки ІПВ з використанням атенуйованих штамів Себіна розробити нові стандарти щодо антигенного вмісту вірусу кожного типу в одній дозі вакцини з урахуванням наведених вище даних. Загальним недоліком цього напрямку отримання ІПВ є менша стабільність штамів Себіна в порівнянні з вірулентними вірусами до дії формаліну [288, 422]. Це, у свою чергу,

не може гарантувати нейтралізації вірусіндукованими анти-тілами існуючого спектру циркулюючих поліовірусів, що відрізняються за антигенними властивостями, зокрема ПВВП та “диких”.

Існує 4 тактики підвищення імуногенності ІПВ зі штамів Себіна. Перша — це підвищення вмісту антигену до кількості, що забезпечить відповідний рівень сероконверсії [269]. Однак цей шлях призведе до підвищення обсягу необхідного вірусу та до підвищення ціни препарату. Друга тактика — це використання ад'ювантів. Третя — дослідити можливість використання альтернативних речовин для інактивації вірусу. Четверта — застосування для інактивації beta-пропіолактону, який використовується в технології одержання антирабічних вакцин. Ця речовина може швидко інактивувати вірус без пошкодження його протективних антигенів. Однак це питання для поліовірусу потребує подальшого вивчення.

Модифікація 5'NTR регіону геному. Інший напрямок одержання нової вакцини полягає в модифікації 5'NTR регіону геному поліовірусу. Роботи в цьому напрямку почалися кілька років тому, головним чином, для підвищення стабільності вірусів в ОПВ. Однією з важливих детермінант вірулентності є специфічний структурний елемент РНК, локалізований у ділянці IRES у межах 5'NTR (рис. 40). Часткове руйнування цієї структури асоціюється зі зниженням нейровірулентності. Реверсія вірулентності у штаму Себіна типу 3 частково відбувається за рахунок єдиної мутації, яка відновлює оригінальну базову нуклеотидну пару в IRES.

Заміна додаткових слабкіших базових пар також змінює структурну стабільність IRES, яку важко відновити, тому що це потребує багаторазових мутацій замість однієї. Оскільки ці зміни не стосуються кодуєчого регіону геному, вони не впливають на антигенні властивості вірусу. Цей принцип можна розглядати як перспективний для отримання штамів атенуєваних поліовірусів для подальшого їх використання як штамів-продуцентів для ІПВ.

Застосовували й інші шляхи втручання в IRES з метою атенуації вірусу. Наприклад, було отримано непатогенний рекомбінантний поліовірус, який у структурі геному мав IRES риновірусу людини типу 2 [269, 314, 451].

Делеції та інсерції в межах 5'NTR також можна використовувати для атенуації вірусу [453].

Стабільність функцій РНК-залежної РНК-полімерази.

Високий рівень мутаційних проявів РНК-містких вірусів у значній мірі обумовлений неточностями в реплікаційному циклі за рахунок РНК-залежної РНК-полімерази. Як результат, популяція вірусів складається з так званих quasi-видів, розмаїття яких обумовлює їх еволюцію, у тому числі набуття патогенних властивостей.

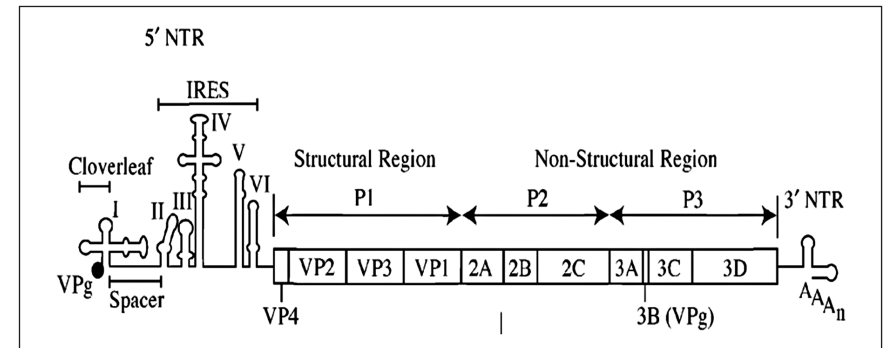


Рис. 40. Геном поліовірусу, який містить IRES.

Окремі точкові мутації в послідовності гену 3D поліовірусу, що кодує РНК-полімеразу, можуть призводити до підвищення реплікаційної точності та зменшення спектру quasi-видів серед його нащадків. Як результат, у таких вірусів спостерігається зниження проявів вірулентності та ураження центральної нервової системи [285, 405, 462]. Інші зміни в гені 3D призводять до зменшення реплікаційної точності, підвищення мутаційного рівня “помилкової катастрофи” та втрати вірусом життєздатності. Виходячи з вищенаведеного, можливість стабілізації процесу геномної реплікації в напрямку, обмеженому певними властивостями вірусу, а саме втратою нейровірулентності та збереженням

антигенних характеристик, може бути використана в розробках з одержання атенуйованого поліовірусу.

Використання кодону. Кодон (стосовно до РНК-містких вірусів) становить собою одиницю генетичного коду, що складається з трійки нуклеотидних залишків (триплету) в РНК вірусу, що зазвичай кодують включення однієї амінокислоти. Замінюючи послідовність нуклеотидів, можна варіювати набором кодонів, генетично змінюючи патогенність вірусу.

Широкий спектр генетичних кодових варіантів обумовлює той факт, що багато амінокислот кодуються більше ніж одним кодоном, але існують певні особливості щодо реалізації кодону в різних організмах і навіть у різних тканинах одного й того ж організму. Тому має місце так звана кодон-оптимізація протеїну, пов'язана з його експресією в організмі специфічного хазяїна. З іншого боку, можна припустити, що “деооптимізація” кодону може призводити до зниження експресії протеїну та позначитися на властивостях вірусу. Зниження рівня повноцінності поліовірусу було показано при наявності рідкісних кодонів у генах, що кодують капсидні протеїни. Визначено кореляційну залежність між кількістю “деооптимізуючих” кодонів та “повноцінністю” вірусу і, як наслідок, його вірулентністю [256, 381].

Перестановка різних, але синонімічних кодонів у межах певної послідовності призводить до утворення змінених пар кодонів, однак залишаючи їх реалізацію в повному обсязі та не впливаючи на амінокислотну послідовність. Для поліовірусу такі маніпуляції також супроводжувалися його атенуацією [273]. При цьому зростання інфекційного титру вірусу було значно меншим на тлі незмінної кількості вірусних часток. Таким способом можна отримати достатню концентрацію вірусного антигену, незважаючи на низьку інфекційну активність вірусу-продуценту. Такий атенуйований фенотип є достатньо стабільним, оскільки для реверсії початкових властивостей його геному необхідно багаторазово мутувати.

Інсерція послідовності мікроРНК (miRNA). Нещодавно виявлена активність miRNA еукаріотичних клітин, які є короткими РНК, що знижують експресію специфічних генів, впливаючи на їх РНК за рахунок руйнування або попередження їх трансляції.

Вбудова коротких відрізків РНК у вірусний геном, який є комплексним міRNA, що превалюють у тканинах, до яких вірус має тропність, може призвести до втрати вірусом патогенності та здатності до розмноження. У той же час, такі віруси можуть культивуватися на культурах клітин (*in vitro*), які не здатні до експресії цих специфічних miRNA [424].

Усі ці новітні підходи були перевірені в попередніх експериментах і показали перспективні результати для отримання атенуйованих поліовірусів зі збереженням антигенності “дикого” вірусу. Однак необхідні подальші дослідження для підтвердження відповідності отриманих штамів тим критеріям, які висуваються до вірусів-продуцентів вакцин з проведенням відповідних до- та клінічних досліджень, які б довели імунологічну ефективність та безпечність такого препарату. Імунологічна ефективність визначається, насамперед, за здатністю індукувати нейтралізуючі антитіла [409].

Можливо, доцільним є проведення подальших досліджень з комбінацією наведених вище підходів для отримання атенуйованих штамів поліовірусу.

Використання ад'ювантів. Ад'юванти у вакцинах застосовують для підвищення їх імуногенності. Також їх присутність у вакцині може сприяти індукції мукозальних антитіл, формуючи місцевий специфічний імунітет, навіть при введенні препарату парентерально. Попередні результати показали перспективність цього напрямку.

Для прискорення отримання безпечної та високоефективної вакцини майбутнього, парадигма створення якої вже достатньо визначена, необхідним є об'єднання зусиль міжнародних та національних організацій охорони здоров'я, академій, великих підприємств — постачальників вакцин, які мають розвинуту наукову структуру та матеріально-технічну базу. Натепер багато проектів фінансується за рахунок ВООЗ, зокрема проект в Джакарті (Індонезія) [269], спрямований на вирішення оперативних проблем, пов'язаних з переходом з використання ОПВ на ІПВ та визначення можливості запобігти таким чином формуванню ПВВП в тропічних країнах.

ОСНОВНІ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОЛІОМІЄЛІТУ

У цій главі наведено узагальнені дані щодо епідеміологічних особливостей поліомієліту, які в значній мірі обумовлені біологічними властивостями збудника.

За рангом ризику розвитку паралітичного поліомієліту при інфікуванні “диким” поліовірусом та інтенсивністю розповсюдження збудника цієї хвороби можна розташувати наступним чином: $PV1 > PV3 > PV2$. Співвідношення розвитку паралітичного поліомієліту при первинному інфікуванні людини, приблизно, становить 1:200 для PV1, 1:1000 – для PV2 та PV3 [347]. Сприйнятливість є вищою до PV1. Натепер розраховано більш точне співвідношення паралітичного випадку поліомієліту до кількості інфікованих осіб (табл. 45) [386].

Таблиця 45. Співвідношення між паралітичними випадками поліомієліту та числом інфікованих з урахуванням типу вірусу [386]

Тип поліовірусу	% паралітичних випадків	Число паралітичних випадків на 100 інфікованих	Число інфікованих на 1 паралітичний випадок
PV1	79	0,526	190
PV2	8	0,053	1886
PV3	13	0,087	1149
Загалом	100	0,667	150

Контагіозність також найбільш виражена в PV1 ($PV1 > PV2, PV3$).

Для поліовірусу взагалі характерні швидкі еволюційні зміни (приблизно 1% накопичення нуклеотидних замін за рік) [286, 347, 353]. Для повного геному спостерігається 1–2 заміни на тиждень, а для ділянки VP1 – 1 заміна протягом 6 тижнів. На підставі молекулярно-генетичних досліджень цієї ділянки та даних щодо швидкості нуклеотидних замін (так званий “моле-

кулярний годинник”) визначають тривалість та інтенсивність циркуляції певного вірусу, тривалість його персистенції в організмі певного індивідуума, простежують шляхи його передачі, філогенетичний зв’язок між ізолятами з різних територій тощо, тобто визначають молекулярно-епідеміологічні особливості поліовірусної інфекції, пов’язаної з даним варіантом вірусу.

“Дикі” поліовіруси за генетичними ознаками поділяються на генотипи та кластери. Різниця між генотипами в нуклеотидних відмінностях становить $>15\%$, між кластерами – близько 5% [347]. Поліовірус типу 2 мав 5 генотипів. Їх циркуляція була припинена в такій послідовності: Єгипет, 1979; Перу, 1989; В’єтнам, 1989; Кот д’Івуар, 1994; Індія, 1999. Для PV3 відомо 18 генотипів, 14 з яких уже не циркулюють, для PV1 – відповідно 22 та 5 генотипів.

Для атенуйованих поліовірусів зі штамів Себіна стабільність фенотипічних ознак найбільше виражена у PV1 ($PV1 > PV2, PV3$). Вищі реплікаційна активність у клітинах кишечника та імуногенність характерні для PV2 ($PV2 > PV1 > PV3$), при вторинному розповсюдженні превалює PV2 ($PV2 > PV3 > PV1$).

Молекулярні відмінності в геномах атенуйованих штамів Себіна в порівнянні з “дикими” поліовірусами надані на рис. 41 [347].

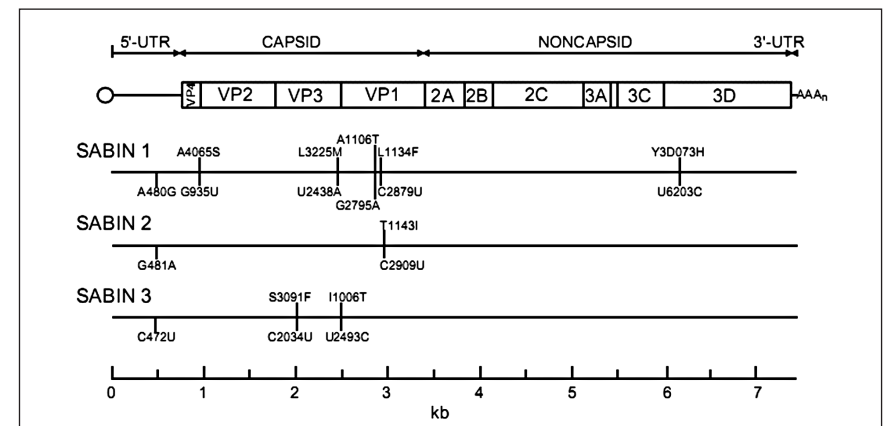


Рис. 41. Молекулярні відмінності в геномах атенуйованих штамів Себіна в порівнянні з “дикими” поліовірусами [347]

Що стосується ризику ВАПП, то узагальнюючи ті дані, які існують з цього питання з початку застосування ОПВ, можна визначити епідеміологічне значення вакцинного поліовірусу кожного типу та ПВВП. На підставі аналізу випадків ВАПП, проведеного на моделі Угорщини, показано ризик виникнення цього ускладнення при застосуванні живих моно- та дивакцин (Estivariz C.F. et al, 2011). Для мОПВ типу 1 цей показник становив 0,18 на 1 млн. доз, для мОПВ типу 3 — 2,96, для дОПВ (типів 1+3) — 12,82. Збільшення ризику ВАПП при використанні дОПВ опосередковано свідчить про більший потенціал до реверсії у рекомбінантних поліовірусів у порівнянні з поліовірусом типів 1 та 3, що потребує виваженого підходу до застосування дивакцини з урахуванням ризику/користі.

Як показано багаторічними дослідженнями, вакцинні поліовіруси можуть включатися до епідемічного процесу та змінюватися впродовж циркуляції, набуваючи гено- та фенотипічних ознак, що відрізняють їх від атенуйованих штамів. Вакцинні поліовіруси здатні зазнавати значних змін, набуваючи властивостей ПВВП навіть при циркуляції серед населення з високими рівнями специфічного популяційного імунітету. Ризик утворення цПВВП є значно більшим для VP2 (VP2 >> VP1 > VP3) [347].

Для іПВВП рангову схему можна представити наступним чином — VP2 > VP1, VP3. Поліовіруси, ізольовані зі стічних вод (11 штамів, Ізраїль), вивчали за даними секвенування, визначаючи гомологію зі штамми Себіна за фрагментом геному VP1 (табл. 46) [437]. Також досліджували нуклеотидні послідовності неструктурних генів 2С та 3D у позиціях від 4224 до 4412 та від 6425 до 6649 відповідно для поліовірусу типу 2, від 4284 до 4462 та від 6423 до 6650 — для поліовірусу типу 3. Показано, що хоча за гомологією гену VP1 досліджувані штамми не відрізнялися більше, ніж на 0,5% і за цим показником належали до вакцинних, за іншими ділянками геному для 6 з них встановлена рекомбінація з неполіомієлітними ентеровірусами або з вакцинними поліовірусами інших типів. Для одного з ізолятів визначено наявність подвійної рекомбінації (штам *PV3_5859-2T_ISR02*).

Таблиця 46. Рекомбінації у вакцинних поліовірусів на ранній стадії еволюції [437]

Ізоляти поліовірусу	% гомології за VP1	2С	3D
Поліовірус типу 2			
<i>PV2_5799-1T_ISR02</i>	99.4	—	—
<i>PV2_5807-1_ISR02</i>	99.5	—	—
<i>PV2_5807-4T_ISR02</i>	99.3	—	S1-like
<i>PV2_5853-2T_ISR02</i>	99.4	—	—
<i>PV2_5909-1T_ISR03</i>	99.4	—	НПЕВ
<i>PV2_5909-5T_ISR03</i>	99.3	НПЕВ	НПЕВ
<i>PV2_6042-30T_ISR04</i>	99.5	НПЕВ	НПЕВ
<i>PV2_6077-1T_ISR04</i>	99.6	—	S3-like
Поліовірус типу 3			
<i>PV3_5859-2T_ISR02</i>	99.4	НПЕВ	S2-like
<i>PV3_5957-1T_ISR03</i>	99.5	—	—
<i>PV3_6158-12T_ISR04</i>	99.4	—	—

Для додаткової диференціації антигенних відмінностей ПВВП, які циркулювали в період 1998–2005 рр. і для яких було доведено відновлення нейровірулентних властивостей, визначали СГТ антитіл до цих штамів (табл. 47).

Таблиця 47. Середні геометричні титри антитіл до штамів ПВВП у різних вікових групах (Ізраїль) [437]

Штами поліовірусу	Вікові когорти та кількість обстежених					
	1,25 ^a (n=28)	6 ^a (n=22)	14 ^a (n=20)	20–34 (n=75)	35–50 (n=75)	20–24 (n=15)
<i>Sabin 2</i>	9992	3829	2962	419	457	561
<i>MEF^b</i>	8949	4363	2788	334*	357**	268**
<i>VDPV-1998</i>	2758*	1082*	913*	114*	164*	нд
<i>VDPV-1999</i>	2743*	1399*	1209*	110*	127*	нд
<i>VDPV-2004</i>	4074*	1643*	840*	137*	180*	нд
<i>VDPV-2005</i>	нд	нд	нд	нд	нд	61*

Примітки: ^a — повністю вакциновані за віком (ОПВ та ІПВ); ^b — “дикий” поліовірус типу 2, використовується в ППВ (контроль); нд — не досліджували; * — підтверджено відмінність від штаму Себіна типу 2 та MEF; P < 0.05; ** — підтверджено відмінність від штаму Себіна типу 2; P < 0.05.

Попередньо при дослідженні ізолятів 1998, 1999, 2004 та 2005 рр. було виявлено відповідно 12, 13, 15 та 10 замін амінокислот в антигенному сайті нейтралізації антигін на ділянці, що складалася з 57 амінокислот. Рівні СГТ у дітей були приблизно в 3,3 рази нижчими до ПВВП, що підтверджує антигенну відмінність останніх від вакцинних штамів. У 7% осіб віком 20–50 років антитіла в мінімальних захисних титрах були відсутні принаймні до одного із штамів ПВВП.

Різниця у фенотипових ознаках поліовірусу типу 2 та поліовірусу типів 1 і 3 пов'язана з їх генетичними відмінностями. Циркуляція ПВВП типу 2, так само, як і “дикого” поліовірусу цього типу, обумовлює спорадичні випадки паралітичного поліомієліту, у той час, як ПВВП типу 1 частіше викликає спалахи в країнах з тропічним кліматом. Інтерферуючі та імуногенні властивості вакцинного поліовірусу типу 2 також є більш вираженими, що сприяє вищому рівню як післявакцинального імунітету у реципієнта вакцини, так і в цілому специфічного популяційного імунітету [203]. Саме останні ознаки сприяли достатньо швидкому припиненню циркуляції “дикого” PV2 за умов реалізації широкомасштабної програми ерадикації поліомієліту. У той же час, для ПВВП типу 2 характерною є тривала, інколи навіть багаторічна персистенція на популяційному рівні, яку не завжди вдається блокувати навіть за умов турової імунізації ОПВ. Так, серед загальної кількості штамів ПВВП, ізольованих у світі від хворих на паралітичний поліомієліт протягом 1988–2010 рр. (474 штами), 81,9% належало до PV2. На наш погляд, зазначене може бути пов'язано з антигенними відмінностями циркулюючих ПВВП цього типу від вакцинного поліовірусу, особливо, коли вони є похідними рекомбінантних варіантів з вірусами Коксаки А. Чим більше виражені такі відмінності, тим більша ймовірність паралельної циркуляції вакцинного поліовірусу та ПВВП, без суттєвого впливу рівня післявакцинального популяційного імунітету на інтенсивність поширення ПВВП. Таким чином, значним фактором ризику щодо формування ПВВП є одночасна циркуляція на певній території вакцинних поліовірусів та вірусів Коксаки А, що належать до групи С ентеровірусів людини. Крім того,

не можна виключити можливості подальшої еволюції ПВВП рекомбінантного походження.

На окремий розгляд заслуговує питання сезонності поліомієліту. Якщо припустити, що підвищення захворюваності пов'язано лише з активацією механізму передачі збудника, то ці показники повинні бути схожими для усіх вірусних інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі. У той же час, якщо порівнювати сезонність поліомієліту в довакцинальний період (1942–1951 рр.) та ротавірусної інфекції (1991–1997 рр.), як це вдало було зроблено N. Nathanson і O.M. Kew [386] (рис. 42), то для обох інфекційних хвороб є періоди вираженого підйому з піком захворюваності та подальшого спаду до поодиноких випадків або взагалі їх відсутності. Однак для цих інфекцій піки та спади припадають на різні сезони року, що дозволяє говорити про те, що сезонність обумовлена певними властивостями вірусів. Це підтверджується й при порівнянні сезонності поліомієліту в довакцинальний період у США (1942–1951 рр.) та на Гавайях (1938–1952 рр.) (рис. 43), де випадки цієї хвороби спостерігалися протягом року.

Співвідношення між максимальною та мінімальною захворюваністю для США становило 100:1, для Гавайїв — 4:1. По мірі наближення територій до екватору спостерігається нівелювання сезонності поліомієліту. Автори висувують гіпотезу про зв'язок сезонності зі здатністю поліовірусу триваліше зберігатися при підвищеній вологості, рівні якої корелюють з рівнями захворюваності. Хоча ще в 1962 р. J.H. Nemmes зі співав. показали низьке виживання поліовірусу при вологості нижче 40%, однак автори наголо-

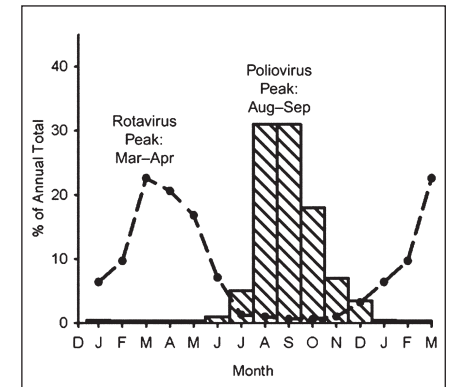


Рис. 42. Порівняльний аналіз довакцинальної сезонності поліомієліту у New England (США) (1942–1951 рр.) та ротавірусної інфекції у США (1991–1997 рр.) (за R.E. Serfling та I.L.Sherman, 1953 та Török T.J. et al., 1997) [386]

шують на тому, що ця гіпотеза потребує подальшого підтвердження.

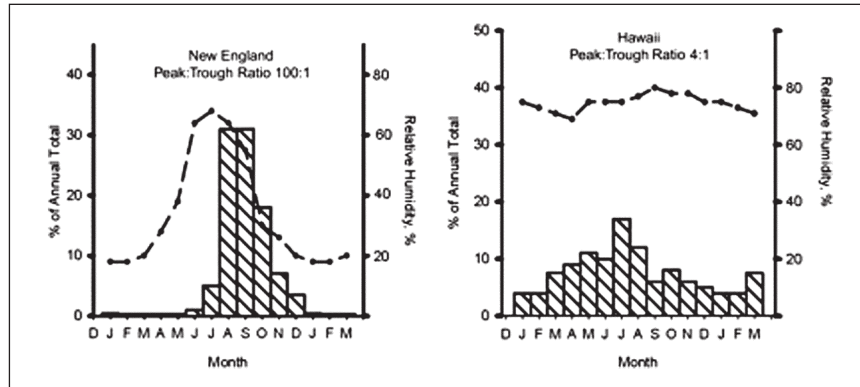


Рис. 43. Порівняльний аналіз довакцинальної сезонності поліомієліту у New England (США) (1942–1951 рр.) та на Гавайях (1938–1952 рр.) (за R.E. Serfling та I.L.Sherman, 1953 та J.R. Enright, 1954) [386]

Урахування такої епідеміологічної особливості, як сезонність, є необхідним при плануванні кампаній масової імунізації, оскільки інтенсифікація циркуляції поліовірусу співпадає з широким розповсюдженням неполіомієлітних ентеровірусів, що, у свою чергу, негативно впливає на ефективність імунізації. На жаль, на практиці ці явища не завжди бралися до уваги, зокрема й в Україні в 1996 р., коли ДІ було проведено у вересні місяці, незважаючи на попереднє наукове обґрунтування нераціональності цього заходу саме в цей час. Навпаки, “підчищаюча” імунізація в 1998 р., яку було здійснено навесні, за показниками стану специфічного популяційного імунітету виявилася більш ефективною, хоча завдяки меншій кількості територій (8 адміністративних регіонів України) та охоплення меншої вікової групи (до 2 років проти до 3 років у 1996 р.) було використано менше доз вакцини.

Також з урахуванням наведених вище даних щодо сезонності можна пояснити й той факт, що спочатку циркуляцію ендемічного поліовірусу було припинено саме в країнах з “холодним” кліматом, потім у країнах з помірними кліматичними умовами,

а в тропічних країнах досягти успіхів до цього часу неможливо навіть за умов багаторічного проведення НДІ (наприклад, Індія). У той же час, у такій країні з помірним кліматом, як Болівія, охоплення населення імунізацією ОПВ навіть на 50% сприяло припиненню циркуляції “дикого” поліовірусу [398].

Епідеміологічні особливості поліовірусної інфекції, що проявляються на всіх рівнях епідемічного процесу (від молекулярного до популяційного) та обумовлені взаємодією збудника і хазяїна на тлі впливу зовнішніх чинників, повинні всебічно ураховуватися в системі епідеміологічного нагляду для її повноцінного ефективного функціонування та обґрунтування стратегії та тактики ерадикації поліомієліту.

ПОЛІОВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ В УКРАЇНІ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ СПЕЦИФІЧНОГО ПОПУЛЯЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ

9.1. ДИНАМІКА ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ПОЛІОМІЄЛІТ ТА ЕТАПИ ЙОГО ЛІКВІДАЦІЇ

В Україні захворюваність у 1950–1953 рр. коливалася незначно і становила 0,9–1,3 на 100 тис. населення (рис. 44). У 1955 р. вона перевищила свій звичайний рівень у 6–7 разів, а в 1958 р. досягла найвищого показника — 8,9 на 100 тис. населення. Найбільш ураженими були промислові регіони. У м. Києві захворюваність на поліомієліт мала найвищі значення в 1957 р. (18,7 на 100 тис. населення) [110]. Звичайні санітарні та протиепідемічні заходи суттєво не впливали на розповсюдження поліомієліту. Лише вакцина могла стати єдиним діючим засобом у боротьбі з цією інфекцією.

Майже 65 років ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України” (до 1981 р.

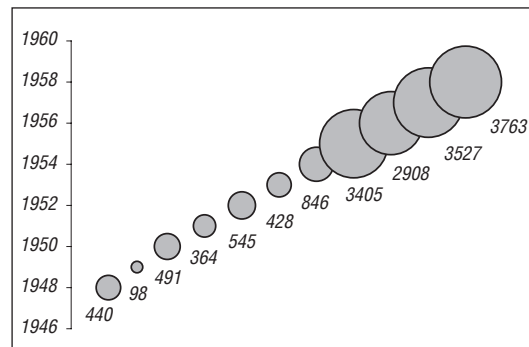


Рис. 44. Захворюваність на поліомієліт в Україні протягом 1948–1958 рр.

функціонувало 2 інститути — НДІ епідеміології, мікробіології та паразитології і НДІ інфекційних хвороб) був провідною установою країни, що займалася проблемою поліомієліту та внесла неоціненний вклад в боротьбу з цією хворобою, що в 2002 р. дозволило сертифікувати Україну у

складі ЄР ВООЗ як територію, вільну від “дикого” поліовірусу. В опублікованих наукових працях науковців Інституту відображені зміни, які відбулися в розповсюдженні поліомієліту та поліомієлітоподібних інфекцій.

Під керівництвом І.Л. Богданова в 1950–1960-х роках вийшло декілька збірників праць, присвячених епідеміології, етіології, патогенезу, клініці та терапії цих хвороб. Було показано, що у довакцинальний період діагноз поліомієліту підтверджувався вірусологічними та серологічними методами лише в 30% випадків [16].

Клінічному перебігу поліомієліту та лікуванню хворих присвячені роботи М.Я. Ващенко, Н.В. Петрівської, О.В. Голусової, М.А. Малук, Я.М. Балабана, Є.Т. Вайнтенкер, М.І. Киричинської, Г.А. Комарової, Г.П. Колесникова, Н.В. Алексєєвої. Велику увагу приділено розробці лабораторних методів дослідження (Т.Д. Дехтяренко, Л.Л. Громашевська, Н.А. Максимович, В.Ф. Бородай, М.І. Риченко, В.Ф. Барчук, Є.О. Суптель, Д.Т. Литвинов та інші). З’ясовано клініко-епідеміологічні особливості поліомієліту в різних вікових групах населення як у довакцинальний період, так і під час масової вакцинації, вивчено властивості збудника (М.С. Радолицька, М.А. Чепурська, І.М. Чернова та інші).

Детально охарактеризовано епідеміологію поліомієліту в Україні за 1948–1961 рр. (Л.М. Чудна, Н.І. Горегляд, В.І. Бурвикова, Т.Ф. Янченко, О.О. Данилейченко, Є.А. Дубінська, Н.В. Петрівська та інші). Виявлено деякі зміни, що відбулися у типовому складі збудника. Якщо в 1956 р. переважав поліовірус типу 1, то у 1961 р. відмічено перевагу типу 3. Циркуляція поліовірусу типу 2 не піддавалася значним коливанням. Було встановлено, що перебіг поліомієліту за тяжкістю не є однаковим при захворюваннях, викликаних поліовірусами різних типів. Атиповий перебіг хвороби та розповсюджена транзиторна персистенція поліовірусу значно ускладнювали виявлення зв’язку між окремими епідемічними осередками. Вивчено тривалість такої персистенції у хворих на поліомієліт.

У 1959 р. в окремих областях, а в 1960 р. на всій території України почалася масова імунізація населення ОПВ, що обумовило зниження захворюваності, яке спостерігалось і в наступні

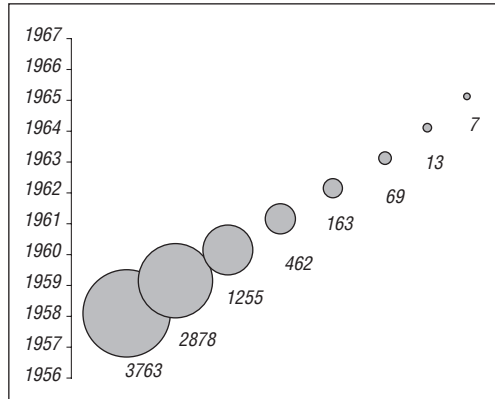


Рис. 45. Захворюваність на поліомієліт в Україні протягом 1958-1965 рр.

мієліту реєструвалися. До того ж, на тлі постійного проведення вакцинації за спадом захворюваності і навіть відсутністю випадків паралітичного поліомієліту в окремі роки відбувалося її підвищення в декілька разів, тобто імунізація на той момент призвела до різкого зниження захворюваності на поліомієліт, але була не в змозі усунути її природного зростання. І.Л. Богданов вважав, що гострі респіраторні захворювання, катаральні ангіни, лихоманки, які спостерігаються в осередках поліомієлітної інфекції, мали в більшості поліовірусну природу. Як показали Я.М. Балабан, В.Ф. Барчук, абортивні та стерті форми гострого поліомієліту, незважаючи на їх важливе епідеміологічне значення, не наводилися в офіційній статистиці. Такі форми інфекції становили 33% усіх випадків і характеризувалися ефемерністю, транзиторністю та повною оборотністю. Детально вивчали ефективність щеплень живою поліомієлітною вакциною на початку масової вакцинації С.М. Терехов, Л.М. Чудна, Т.Г. Філософова.

Протягом 1966–1972 рр. одиничні випадки поліомієліту були зареєстровані тільки в 4 областях країни. Збільшення випадків паралітичного поліомієліту — до 22, відбулося в Україні протягом 1979–1986 рр. Загалом протягом 27 років (1968–1994 рр.) було зареєстровано 71 випадок у 14 адміністративних регіонах країни (рис. 46). Найбільша кількість захворювань виникла в м. Києві —

роки. У 1963 р. мали місце тільки окремі випадки паралітичного поліомієліту [174, 218]. Таким чином, захворюваність на цю інфекцію набула характеру спорадичної (рис. 45).

Ще в 1964 р. І.Л. Богданов вказував на те, що поліомієліт у період масової імунізації став захворюванням, яке важко розпізнати. Це знаходило підтвердження і пізніше, коли не всі випадки поліомієліту



Рис. 46. Розподіл випадків поліомієліту за адміністративними регіонами (1968–1994 рр.)

20 випадків. Останній вірусологічно підтверджений випадок паралітичного поліомієліту, пов'язаного з “диким” поліовірусом, в Україні було зареєстровано в 1993 р. Усі випадки цієї хвороби в 1994 р. було діагностовано клінічно. Не реєструвалися випадки поліомієліту в 1970, 1973, 1978, 1987 і 1990 рр. (рис. 47).

Несприятливими роками були 1980, 1983, 1992, 1993 та 1994 рр. (6, 8, 12, 5 і 14 випадків відповідно) В інші роки цього періоду щорічно реєструвалося по 1–3 випадки. Серед захворілих 51 (73,9%) — мешканці міста, 18 (26,1%) — села. Поліомієліт до 1991 р. включно залишався інфекцією дитячого віку, але в 1992 р. виникло 6 (50%), в 1993 — 3 (60%), а в 1994 р. — 11 (78,6%) випадків захворювань у осіб старше 14 років. Як правило, мали місце осередки з 1 випадком захворювання. У 1992 р. спостерігали сімейний осередок з 2 випадками. У 1993 р. уперше, а у 1994 р. удруге за останні 10 років було зареєстровано летальні випадки поліомієліту.

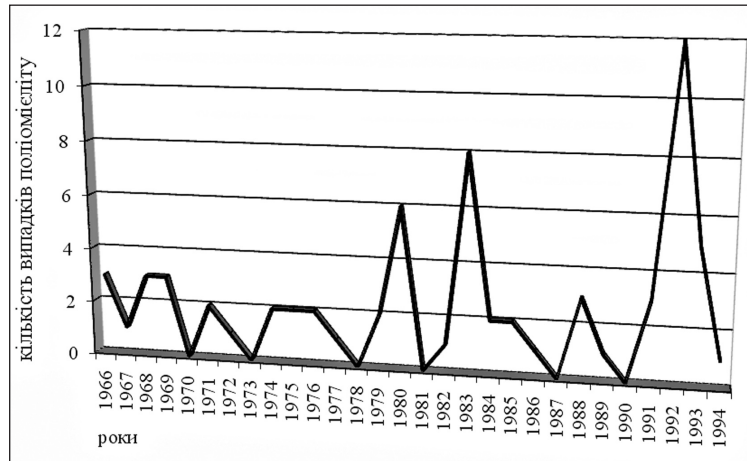


Рис. 47. Динаміка захворюваності на поліомієліт протягом 1966–1994 рр.

За період 1991–1993 рр. мали місце 22 підтверджені випадки, які спостерігалися в 6 адміністративних регіонах, з них 12 – зареєстровано в 2 областях Західного регіону. Серед захворілих частка дітей становила 59,1%. Більшість випадків серед дітей припадало на перші 4 роки життя (69,2%) (рис. 48).

Згідно з анамнезом щеплень 4 пацієнти щеплень ОПВ не отримували (рис. 49).

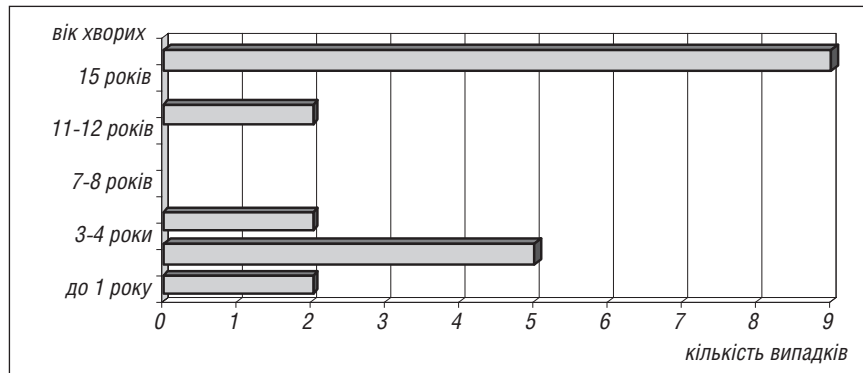


Рис. 48. Розподіл випадків паралітичного поліомієліту за віком хворих (1991–1993 рр.)

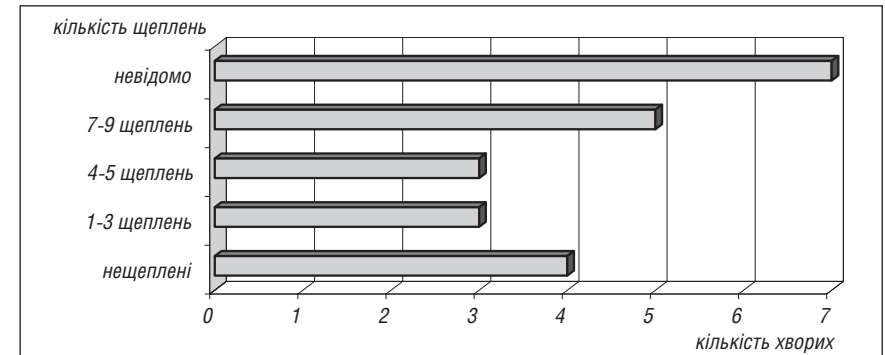


Рис. 49. Розподіл хворих на поліомієліт за анамнезом щеплень (1991–1993 рр.)

Відомості про щеплення відсутні у 7 захворілих, 1–3 щеплення отримали 3 особи, 4–5 щеплень – 3, 7–10 щеплень – 5. У всіх дітей мали місце порушення в календарі щеплень. У 3 пацієнтів захворювання почалося через 13–24 дні після отримання ОПВ. У 2 з них – після 1-го щеплення, у 1 – після 3-го. Етіологічною причиною захворювання у 19 осіб був поліовірус типу 1 (86,4%), у 2 – типу 2 (10,6%), у 1 – типу 3 (3,0%). У 12 пацієнтів діагноз було підтверджено вірусологічно й серологічно, у 10 – серологічно. У 2 хворих поліовіруси ізолювано з ліквору, у 10 – з фекалій.

Загалом мали місце 4 випадки ВАПП, з них 3 були пов'язані з прийомом ОПВ, 1 – спостерігався у нещепленої дитини. Захворювання після щеплень розвивалися у дітей, яким вакцинальний комплекс було розпочато в пізні строки у зв'язку з попередніми медичними протипоказами. 2 випадки етіологічно обумовлені поліовірусом типу 1, 2 – типу 2. Двоє дітей були віком до 1 року, двоє – 1–2 роки. ВАПП було зареєстровано в 3 адміністративних регіонах. Внутрішньотипова диференціація вірусів, яка показала їх приналежність до вакцинних, здійснена для штамів, які було виділено від 2 хворих. У дорослих клінічна картина захворювання відрізнялася важким перебігом. У 6 з 9 захворілих спостерігали або тетрапаралічі з попереднім діагнозом менінгомієлополірадикулоневриту, або енцефалопонтобульбарну форму інфекції. 1 випадок закінчився летально.

Спостерігалася літньо-осіння сезонність, яка є більш характерною для довакцинального періоду. 71,4% випадків припадало на червень-листопад. Питома вага захворювань, що мали місце в грудні і лютому місяцях, становила 9,5%, у квітні-травні — 19,1%. 50,0% випадків, що виникли в зимово-весняний період, були ВАПП. Не відмічено захворювань у січні, березні і серпні місяцях.

У вірусологічній лабораторії Національного інституту громадського здоров'я і охорони навколишнього середовища Голландії та в Інституті фізико-хімічної біології ім. А.Н. Білозерського при МДУ вивчено генетичні властивості 22 штамів поліовірусів, які виділено від хворих з діагнозами поліомієліту (9 штамів), полірадикулоневриту (1 штам), ентеровірусної інфекції (2 штамми), від осіб, які спілкувалися з хворими (5 штамів), здорових дітей (5 штамів). Було показано, що у 7 хворих на поліомієліт і хворого з діагнозом полірадикулоневриту захворювання були етіологічно пов'язані з вірулентними поліовірусами типу 1, які виявилися далекими нащадками себіновського штаму. Від однієї дитини одночасно ізольовано вірулентний і вакциноспоріднений поліовірус типу 1. Від 4 осіб, які спілкувалися із зазначеними хворими, виділено поліовіруси з характеристиками вірулентних, від 1 — атенуїтований поліовірус типу 1.

Вірусологічне обстеження 2 дітей, які спілкувалися з хворими на поліомієліт, було проведено через 2 дні після їх імунізації ОПВ за епідемічними показаннями. Незважаючи на це, від дітей ізольовано штами вірулентного поліовірусу типу 1, що є свідченням їх вищої інтерферуючої активності в порівнянні з атенуїтованими. За результатами молекулярно-генетичного аналізу причиною спалаху 1992–1993 рр. був поліовірус типу 1, що належав до генотипу Т та в попередні роки (1990–1991 рр.) циркулював на території Середньої Азії, де був причиною епідемічних спалахів [96, 209]. Розподіл поліовірусів на генотипи здійснювали на підставі порівняння нуклеотидних послідовностей (150 нуклеотидів) VP1–2А ділянки поліовірусного геному, вважаючи за критерій належності до одного з генотипів межу відмінностей у 15%. Було вибрано саме цей фрагмент геному, оскільки він містить як варіабельну ділянку (90 нуклеотидів 3'-області основного

капсидного білку), так і відносно консервативну послідовність функціонального домену вірусної протеази 2А (60 нуклеотидів 5-області гену 2А). Така сполука варіабельних та консервативних ділянок є характерною й для поліовірусного геному в цілому. Загалом ізоляти “дикого” поліовірусу типу 1, які були виділені на території країн СНД у період, що аналізувався, були віднесені до 3 генотипів (А, G та Т). У наступні роки в Україні реєстрували лише випадки ВАПП.

Основні дані щодо подій, пов'язаних з поліомієлітом в Україні, та етапи його ліквідації, починаючи з 1980-х років, наведено в табл. 48.

Таблиця 48. Поліомієліт в Україні та етапи його ліквідації

Роки	Етапи
1983	Спалахи поліомієліту у Волинській та Закарпатській областях
1988	Прийняття резолюції ВООЗ щодо глобальної ліквідації поліомієліту
1992–1994	Спалах поліомієліту в Україні (31 випадок)
1996	Проведення Днів імунізації. Близько 2 млн. дітей віком до 3 років отримали по 2 додаткові дози ОПВ
1998	Проведення “підчищаючої” імунізації. Близько 500 тис. дітей віком до 2 років у 8 адміністративних регіонах отримали по 2 додаткові дози ОПВ. Впровадження епідеміологічного нагляду за гострими в'ялими паралічами/поліомієлітом (накази МОЗ України від 15.04.98 за № 96 “Про удосконалення заходів щодо попередження захворювань на поліомієліт в Україні” та від 14.07.98 за № 196 “Про посилення заходів щодо попередження захворювань на поліомієліт в Україні”). Створення лабораторної мережі з діагностики поліомієліту та ГВП (наказ МОЗ України від 23.06.98 за № 168 “Про створення лабораторної мережі з діагностики поліомієліту та гострих в'ялих паралічів”). Затвердження “Плану основних заходів, спрямованих на ліквідацію поліомієліту на території України до 2000 р.” Затвердження “Оперативного плану дій з ліквідації поліомієліту і удосконалення нагляду за ГВП на 1998–1999 рр.”
1999	Проведення 3 міжрегіональних семінарів-нарад для провідних фахівців з впровадження епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом

Закінчення табл. 48

2002	21 червня Європейський регіон сертифіковано як територію, вільну від “дикого” поліовірусу
2003	Використано 400 тис. доз ІПВ для зниження інтенсивності циркуляції вакцинного поліовірусу та профілактики ВАПП
2004–2005	Впровадження перших 2 щеплень ІПВ
2006	Затверджено новий Календар щеплень (наказ МОЗ України за № 48 від 03. 02. 2006 р. (2 перші щеплення ІПВ стають обов’язковими)
2008	Затверджено “План заходів щодо підтримки статусу країни, вільної від поліомієліту: 2008–2010 рр., Україна” (21. 04. 2008 р.)
2010	Постанова Головного державного санітарного лікаря України від 13.05.2010 р. за № 15 “Про посилення профілактичних заходів щодо попередження заносу та розповсюдження дикого поліовірусу в Україні”
2011	Наказ Міністра охорони здоров’я від 19.08.2011 р. за № 522 “Про затвердження Плану заходів щодо підтримки статусу країни, вільної від поліомієліту: 2011–2013 рр., Україна”

У зв’язку з ускладненням епідемічної ситуації щодо поліомієліту і з метою проведення Днів імунізації (ДІ) дітей проти поліомієліту МОЗ України було створено Координаційний Комітет з питань організації та проведення в Україні ДІ [191]. У червні 1996 р. вийшло розпорядження Президента України “Про проведення імунізації дітей проти поліомієліту”, що стало додатковим підтвердженням важливості цього заходу. Робота по організації ДІ була кропіткою і напруженою. Майже 5 міс. тривала підготовка до ДІ, у ході яких передбачалося двічі щепити ОПВ близько 2 млн. дітей віком до 3 років. Особливі труднощі полягали в тому, що кожний тур імунізації повинен був тривати не більше 5 днів. Досить вагомою в проведенні цих заходів була підтримка ВООЗ, Поліо Плюс Ротарі Інтернешнл, ЮНІСЕФ, CDC тощо. Восени 1996 р. ДІ були успішно проведені. Протягом підготовки та здійснення ДІ з метою роз’яснення необхідності такого заходу постійно проводилися селекторні наради з медичною службою всіх адміністративних регіонів України, пресконференції з наступним висвітленням цього питання у засобах масової інформації. Показник охоплення щепленнями дітей тих

вікових груп, що підлягали масовій імунізації, становив 98,7% (1-й тур) та 99,1% (2-й тур).

Саме у цей період також проводилася робота по створенню нового Наказу МОЗ України щодо діагностики та профілактики поліомієліту.

У 1997 р. директором Української референс-лабораторії з поліомієліту, яку вирішено було створити на базі кафедри мікробіології, вірусології та імунології НМУ, було призначено завідувача кафедри, д. мед. наук, академіка В.П. Широбокова. Лабораторія працювала протягом 2 років, здійснювала ідентифікацію всіх штамів ентеровірусів що виділяли в цей період на території України, внутрішньотипову диференціацію всіх штамів поліовірусів.

У квітні 1998 р. було затверджено Наказ МОЗ України, над яким працювали майже 2 роки (№ 96 “Про удосконалення заходів щодо попередження захворювань на поліомієліт в Україні ” від 15.04.98 р.). До його складу входили методичні рекомендації “Організація епідеміологічного нагляду за поліомієлітом”, “Вірусологічна діагностика поліомієліту”, “Клінічна діагностика поліомієліту”. У цьому наказі вперше було рекомендовано використання мікрометоду для ідентифікації ентеровірусів. Документ також затверджував склад 2 постійно діючих комісій МОЗ України, а саме Комісії для заключної оцінки випадків гострих в’ялих паралічів та Комісії по сертифікації України як території, вільної від поліомієліту.

У квітні того ж року було проведено такий важливий захід, як заміна вірулентних референс-штамів поліовірусу, що застосовувалися в практичних вірусологічних лабораторіях країни для реакції віруснейтралізації з метою оцінки стану популяційного імунітету проти поліомієліту, на атенуйовані штами Себіна. Зазначене було пов’язано з вимогами контейнменту, оскільки на тлі припинення циркуляції місцевого “дикого” поліовірусу використання в лабораторних умовах вірулентних поліовірусів становило потенційну загрозу потрапляння їх за межі лабораторій.

У травні 1998 р. ЄРБ ВООЗ було здійснено оцінку якості епідеміологічного нагляду за ГВП в Україні. У заключному документі ЄРБ ВООЗ, як досягнення, було відмічено, що протягом

2 останніх років в Україні на ентеровіруси було обстежено майже 20 тис. інфекційних хворих, і що ця інформація може бути використана в подальшому для сертифікації України як вільної від поліомієліту. У цей же період було розроблено “План основних заходів, спрямованих на ліквідацію поліомієліту на території України до 2000 року”.

Навесні 1998 р. на територіях підвищеного ризику щодо поліомієліту (8 адміністративних регіонів) було здійснено “підчищаючу” імунізацію. По 2 дози ОПВ отримали близько 500 тис. дітей віком до 2 років.

Високі показники якості епідеміологічного нагляду за ГВП, високий відсоток охоплення щепленнями дітей декретованих вікових груп, відсутність циркуляції “дикого” поліовірусу були підставою для ЄРБ ВООЗ розглянути можливість визнання України як території, вільної від поліомієліту, та сертифікації її у складі Європейського регіону ВООЗ. Наприкінці 2000 р. було підготовлено пакет документів (“Документація, що надається Україною для сертифікації ліквідації поліомієліту”), що складався з 6 розділів:

1. Основна інформація про країну;
2. Історія підтверджених випадків поліомієліту та виділення “дикого” поліовірусу;
3. Проведення епіднагляду за ліквідацією поліомієліту;
4. Діяльність лабораторій у програмі по ліквідації поліомієліту;
5. Імунізаційні заходи по ліквідації поліомієліту;
6. Висновок Національного комітету по сертифікації.

Головою Комісії по сертифікації України як території, вільної від поліомієліту, академіком В.П. Широбоковим 16 лютого 2001 р. було здійснено презентацію національної документації по ліквідації поліомієліту на нараді Регіональної сертифікаційної комісії в Копенгагені (Данія), яка одержала позитивну оцінку. Наприкінці 2001 р. відповідно до рекомендацій ЄРБ ВООЗ для всіх європейських країн було підготовлено додатковий пакет документації, яка містила інформацію за 2001 р. згідно з вищенаведеними розділами. Цю документацію було направлено

до ЄРБ ВООЗ для заключного висновку щодо сертифікації Європейського регіону загалом.

21 червня 2002 р. Україну у складі ЄР ВООЗ було сертифіковано як територію, вільну від циркуляції “дикого” поліовірусу.

Ця перемога над страшною недугою стала можливою завдяки зусиллям як науковців декількох поколінь, організаторів охорони здоров'я, так і практичних лікарів — епідеміологів, вірусологів, імунологів, інфекціоністів, педіатрів тощо. Окремо слід виразити щиру подяку всім фахівцям охорони здоров'я обласних, міських та районних адміністративних рівнів, які брали на себе виконання тих нормативних документів, в яких були викладені стратегія та тактика дій, спрямованих на ліквідацію поліомієліту та подальший контроль над епідемічною ситуацією.

9.2. ЦИРКУЛЯЦІЯ ПОЛІОВІРУСУ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ТА В ОБ'ЄКТАХ ДОВКІЛЛЯ НА ТЕРИТОРІЇ УКРАЇНИ

Моніторинг за циркуляцією поліовірусу в Україні здійснювався нами, починаючи з 1980 р., і проводився в трьох напрямках: виділення поліовірусу від інфекційних хворих та оцінка його етіологічної ролі; циркуляція серед здорових контингентів; рівень контамінації об'єктів довкілля. Дані, наведені в цьому розділі, є узагальненим результатом 30-річної співпраці лабораторії поліомієліту та інших ентеровірусних інфекцій ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України”, яка існувала до 2009 р., та вірусологічних лабораторій Центральних СЕС МОЗ України, АР Крим, обласних СЕС та СЕС мм. Києва та Севастополя.

9.2.1. Роль поліовірусу в інфекційній патології

Ураховуючи поліморфізм клінічних проявів поліовірусної інфекції та широке багаторічне застосування ОПВ, проведено аналіз виділення поліовірусу, починаючи з 1980 р., від інфекційних хворих, обстежених у зв'язку з підозрою на ентеровірусну етіологію захворювання (діагнози: нейроінфекція, серозний менингіт, ГКІ, ГРВІ, інші) (табл. 49) (рис. 50).

Таблиця 49. Частота виділення поліовірусу від інфекційних хворих з різними діагнозами (1980–2009 рр.)

Діагнози	Обстежено пацієнтів	Виділено штамів ентеровірусів загалом			Виділено штамів поліовірусу		
		абс.	%	±m	абс.	%	±m
нейроінфекції	54611	2787	5,10	0,094	374	0,68	0,035
серозні менінгіти	6287	637	10,13	0,381	18	0,29	0,067
ГКІ	125245	4557	3,64	0,053	457	0,36	0,017
ГРВІ	221738	2426	1,09	0,022	437	0,20	0,009
інші	149226	3745	2,51	0,040	507	0,34	0,015
Всього	557107	14152	2,54	0,021	1793	0,32	0,008

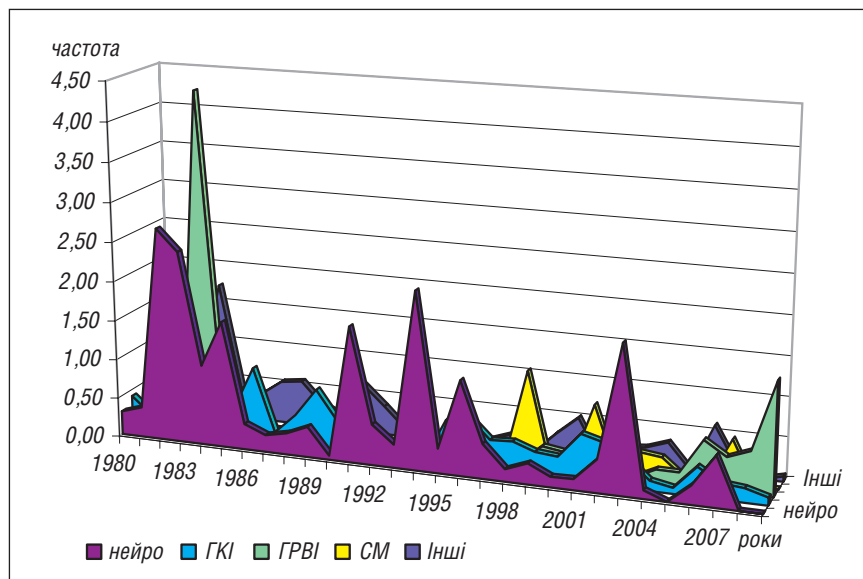


Рис. 50. Динаміка виділення поліовірусу від інфекційних хворих з різними діагнозами (у %) (1980–2009 рр.)

Щорічно обстежували від 10 тис. до понад 20 тис. інфекційних хворих. Загалом було обстежено 557107 пацієнтів, ізолювано 14152 штамів ентеровірусів, зокрема 1793 – поліовірусу, що становило 0,32% від числа обстежених. Починаючи з 1998

р., було введено реєстрацію серозних менінгітів (СМ), тому з цього періоду до рубрики “нейроінфекція” не включено серозні менінгіти. Усі штами поліовірусу, що були ізолювані після 1993 р., належали до вакцинних.

Частота виділення поліовірусу від інфекційних хворих з різними діагнозами коливалася в межах 0,2–0,68%.

Оскільки до 1993 р. включно на території України мала місце циркуляція “дикого” поліовірусу, можна говорити про те, що певна частина випадків захворювань, при яких було виділено поліовіруси, у цей час була пов’язана з такими вірусами, що підтверджується наведеними нижче результатами вивчення біологічних властивостей частки ізолятів поліовірусу того періоду (табл. 50). Підйоми виділення поліовірусу від хворих з нейроінфекціями за роками співпадали з погіршеннями епідемічної ситуації з паралітичного поліомієліту (1982–1985 рр. та 1991–1994 рр.) (рис. 51). Можна припустити, що різкий підйом щодо визначення поліовірусу у хворих з діагнозом ГРВІ в 1983 р. також обумовлений інтенсифікацією циркуляції “дикого” поліовірусу або поліовірусу вакцинного походження зі зміненими властивостями. Частка пацієнтів з діагнозом нейроінфекції, від яких ізолювано поліовірус, у 2 та більше разів перевищувала аналогічний показник для хворих з іншими діагнозами ($P < 0,05$). Частота визначення поліовірусу у хворих на ГКІ протягом усього періоду спостереження мала близькі значення і коливалася несуттєво, що дозволяє думати про їх вакцинне походження та відсутність причетності до цієї патології.

164 штами поліовірусу, що виділяли на території України протягом 1982–1993 рр., були досліджені за маркуючими ознаками, які асоціюються з нейровірулентністю – rst_{40} (здатність до розмноження при температурі $+40^{\circ}\text{C}$), Т (терморезистентність), S (розмір вірусних бляшок), $A_{\text{бент}}$ (бентонітовий маркер). Із загальної кількості досліджених штамів, виділених від людей, 37,0% були притаманні властивості вірулентних, 22,1% – проміжних, 40,9% – атенуєваних (табл. 50). Штами PV1, ізолювані від людей, частіше мали характеристики вірулентних (35,5%). Серед PV2 ізолятів з подібними властивостями не виявлено. Проте, віруси даного типу з характеристиками вакцинних були

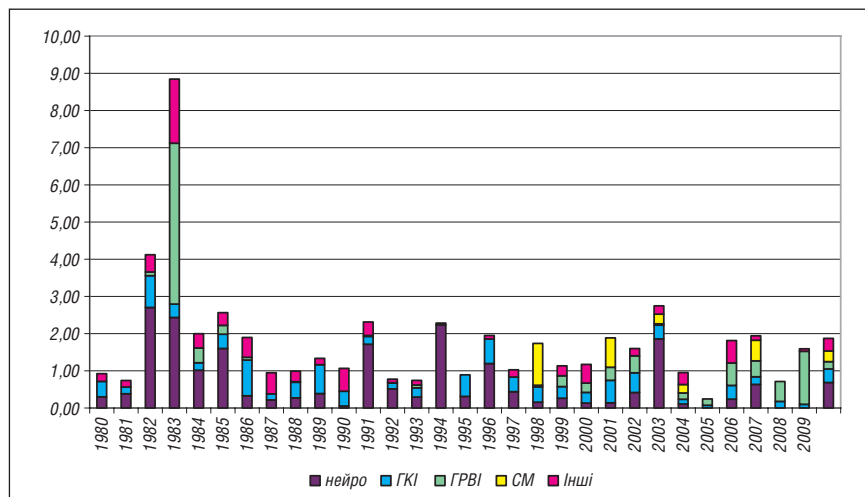


Рис. 51. Розподіл частоти виділення поліовірусу від інфекційних хворих у залежності від діагнозу (у %)

етіологічним фактором паралітичних і непаралітичних форм поліомієліту (6 випадків). Питома вага вірулентних PV3 була дуже низькою (1,5%). У поствакцинальному періоді на території України вони не відігравали значної ролі у підтримці епідемічного процесу.

Таблиця 50. Біологічні властивості штамів поліовірусу, ізольованих від людей протягом 1982–1993 рр. (за маркерами g_{c40} , T, S, A_{benT}) (у %)

Тип вірусу	Всього		Вірулентні		Проміжні		Вакцинні	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
PV1	92	72,4±4,0	45	35,5±4,3	18	14,2±3,1	29	22,7±3,7
PV2	22	17,3±3,6	—	—	7	5,5±2,0	15	11,8±2,9
PV3	13	10,3±2,3	2	1,5±1,5	3	2,4±1,3	8	6,4±2,2
Всього	127	100,0	47	37,0±4,3	28	22,1±3,7	52	40,9±4,4

Слід зазначити, що натеper при застосуванні сучасних молекулярно-генетичних методів диференціації походження ізолятів поліовірусу спостерігається кореляція між наявністю ознаки g_{c40+} та генетичної відмінності 1% та більше в гені, що кодує

білок VP1 [434, 478]. Таким чином, ретроспективно можна припустити циркуляцію не тільки “дикого” поліовірусу, але й поліовірусу вакцинного походження, у тому числі рекомбінантів з вірулентними поліовірусами та НПЕВ.

У період після припинення циркуляції “дикого” поліовірусу суттєве зростання ролі вакцинного поліовірусу при нейроінфекціях, у тому числі серозних менінгітах, спостерігалось в роки проведення додаткових кампаній масової імунізації (ДІ у 1996 р. та “підчищаюча” імунізація в 1998 р.). Загалом той факт, що значну частку ізолятів вакцинного поліовірусу виділено від хворих з нейроінфекціями свідчить про його участь в епідемічному процесі.

У той же час, усі штами поліовірусу, що виділені на території України, проходять внутрішньотипову диференціацію в Регіональній референс-лабораторії ВООЗ на базі Інституту поліомієліту та вірусних енцефалітів ім. М.П. Чумакова РАМН. Внутрішньотипова диференціація проводиться згідно з вимогами ВООЗ з обов’язковим застосуванням двох методів — антигенного (ІФА) та молекулярно-генетичного (ПЛР). Дотепер штамів ПВВП на території України виявлено не було.

З метою визначення епідеміологічних особливостей поліовірусної інфекції, пов’язаної з атенуйованим поліовірусом, було проведено поглиблений аналіз за період 1998–2005 рр. Щодо вікового розподілу інфекційних хворих за віком, від яких ізольовано поліовірус, то переважну більшість становили діти перших 2 років життя (77,6%), частка пацієнтів вікової групи 2–3 років включно дорівнювала 12,4% (рис. 52). Зазначене можна пояснити, з одного боку, більшою кількістю доз ОПВ, що діти отримують саме в цьому віці, з іншого — більшою ймовірністю відсутності специфічних антитіл до того чи іншого типу поліовірусу, його репродукцією в організмі реципієнта вакцини або дитини, що з нею спілкувалася, та можливістю певних реверсійних змін. Серед осіб старших вікових груп поліовірус виділяли в поодиноких випадках.

Динаміка виділення поліовірусу від інфекційних хворих протягом року за цей період характеризувалася чотирма підйомами — у березні (0,37%), червні (0,51%), вересні (0,40%) та листопаді-грудні (0,51–0,40%) (рис. 53).

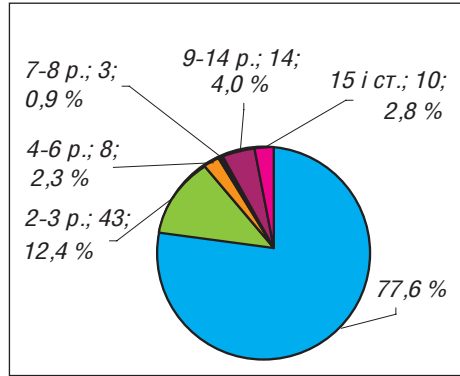


Рис. 52. Віковий розподіл обстежених інфекційних хворих, від яких виділено поліовірус типів 1, 2 та 3 (1998–2005 рр.)

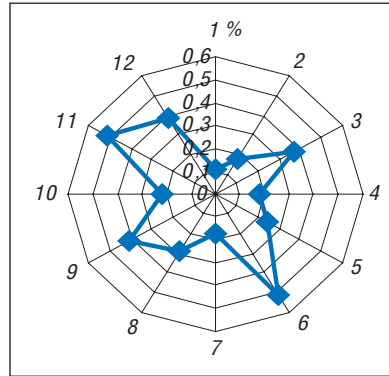


Рис. 53. Річна динаміка виділення поліовірусу від інфекційних хворих (1998–2005 рр.)

Ці підйоми співпадають у часі з активізацією вакцинопрофілактики серед дітей після зимового періоду, коли збільшена кількість протипоказань, у літньо-осінній період – вакцинні поліовіруси включаються до сезонної циркуляції ентеровірусів загалом. Зростання частоти виділення наприкінці осені – початку зими може бути наслідком активізації механізмів передачі за рахунок приєднання крапельного механізму при мікст-інфекціях.

Загальна частота виділення поліовірусу від усіх хворих з інфекційною патологією становила 0,29% (табл. 51). За роками досліджень спостерігалось коливання цього показника від 0,10% (2005 р.) до 0,57% (2006 р.) ($P < 0,05$). Можна припустити, що коливання частоти виділення поліовірусу від інфекційних хворих загалом, у певній мірі, пов'язано з формуванням у процесі циркуляції варіантів поліовірусу, які за загальноновживаними імунологічними та молекулярно-генетичними критеріями ще відносяться до вакцинних, але за фенотипічними ознаками вже наближуються до ПВВП.

Частота виділення поліовірусу від хворих з діагнозами нейроінфекції та ГКІ перевищували загальний показник для хворих з інфекційною патологією в цілому ($P < 0,05$). Спостерігається рівномірний розподіл серед ізолятів (503 штами) частки по-

Таблиця 51. Частота виділення поліовірусу різних типів від інфекційних хворих за роками дослідження (у %)

Роки	Кількість обстежених осіб	у тому числі							
		Виділено поліовірусів всього		PV1		PV2		PV3	
		Абс.ч.	М±m	Абс.ч.	М±m	Абс.ч.	М±m	Абс.ч.	М±m
1998	20 361	49	0,24±0,03	9	0,03±0,01	21	0,11±0,03	19	0,10±0,03
1999	18 117	51	0,28±0,04	14	0,08±0,02	8	0,04±0,01	29	0,16±0,03
2000	19 898	53	0,27±0,03	25	0,13±0,03	16	0,08±0,02	12	0,06±0,02
2001	16 326	78	0,48±0,05	19	0,12±0,03	34	0,21±0,03	25	0,15±0,03
2002	11 824	52	0,44±0,06	10	0,09±0,03	18	0,15±0,03	24	0,20±0,04
2003	11 108	35	0,32±0,05	22	0,20±0,04	5	0,05±0,03	8	0,07±0,03
2004	10 559	19	0,18±0,04	6	0,06±0,03	8	0,08±0,03	5	0,04±0,02
2005	11 792	11	0,10±0,03	2	0,03±0,02	2	0,03±0,02	7	0,04±0,02
2006	11 749	67	0,57±0,07	35	0,30±0,05	17	0,15±0,04	15	0,12±0,03
2007	18 334	43	0,23±0,04	20	0,11±0,02	10	0,05±0,017	13	0,07±0,02
2008	19 879	26	0,14±0,03	9	0,05±0,016	8	0,04±0,014	9	0,05±0,016
2009	6 890	19	0,28±0,06	9	0,13±0,04	8	0,12±0,04	2	0,03±0,02
Всього	17 6837	503	0,29±0,01	180	0,10±0,007	155	0,09±0,007	168	0,10±0,007

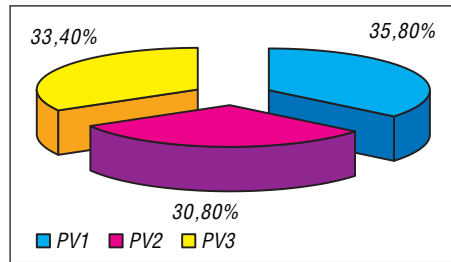


Рис. 54. Частка штамів поліовірусу типів 1, 2 та 3, виділених від хворих з інфекційною патологією (1998–2009 рр.)

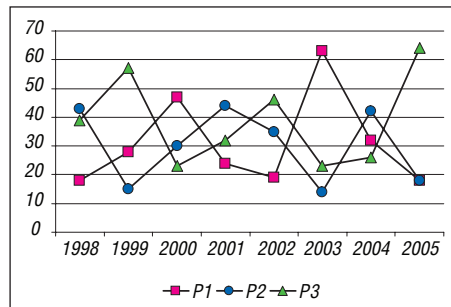


Рис. 55. Частка штамів поліовірусу типів 1, 2 та 3, виділених від хворих з інфекційною патологією (1998–2005 рр.)

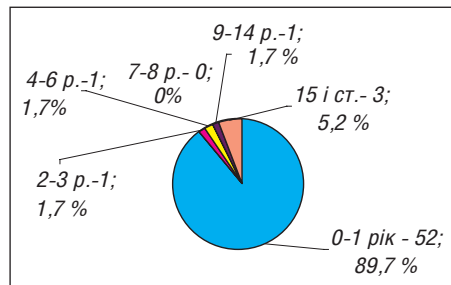


Рис. 56. Віковий розподіл хворих з діагнозом "нейроінфекція", від яких виділено поліовірус типів 1, 2 та 3 (1998–2005 рр.)

ліовірусу різних типів: PV1 – 35,8%, PV2 – 30,8% та PV3 – 33,4% (рис. 54).

Виявлено періодичне чергування домінуючих серотипів поліовірусу (PV1–PV2–PV3) протягом 1998–2006 рр. (табл. 51). Воно спостерігалося до моменту введення до схеми імунізації 2 перших щеплень ІПВ. Починаючи з 2006 р., має місце превалювання PV1 як монотипу або одночасно з PV3.

Встановлена зміна епідемічної актуальності різних типів поліовірусу підтверджує явище персистенції вакцинного поліовірусу загалом та надає можливість прогнозування ролі того чи іншого серотипу в інфекційній патології, зокрема при неврологічних захворюваннях (рис. 55). Останнє, ймовірно, відіграватиме певну роль при переході до довгострокової програми імунізації із застосуванням мовалентних ОПВ. Максимальною частотою виділення поліовірусу за зазначений період була в 2006 р. (0,57 %).

Пацієнти з нейроінфекцією становили 10,8% (19154 особи) від числа інфекційних хворих, обстежених на поліовірус. Серед хворих на ней-

роінфекцію, від яких ізолювано поліовірус, переважали діти перших 2 років життя, частка яких становила 89,7% (рис. 56).

Протягом року спостерігалось два підйоми виділення поліовірусів від хворих з нейроінфекцією – у лютому-березні та восени, з піком у листопаді, коли цей показник був найвищим – 0,69% від числа обстежених (рис. 57).

Серед 58 штамів, ізолюваних від цих хворих, 43,1% належали до PV3 (рис. 58). Превалювання PV3 серед поліовірусів, виділених від пацієнтів з нейроінфекцією, підтверджує їх роль в етіології цих захворювань.

Основною групою ризику щодо серозних менингітів поліовірусної етіології також були діти перших 2 років життя, частка яких серед хворих з підтвердженим етіологічним діагнозом складала 73,3% (рис. 59). На вікову групу 9–14 років припадало 13,3% хворих, 4–6 років та 15 і старше – по 6,7%.

На відміну від інфекційних хворих з іншими діагнозами, серед хворих з серозними менингітами визначено

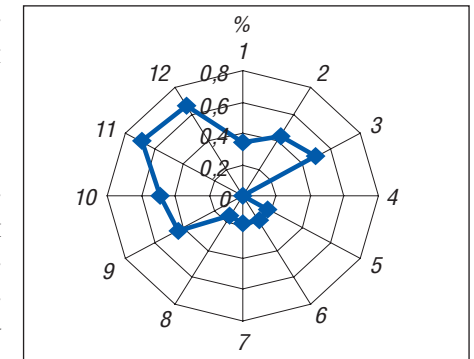


Рис. 57. Сезонність виділення поліовірусу від хворих з діагнозом нейроінфекції (1998–2005 рр.)

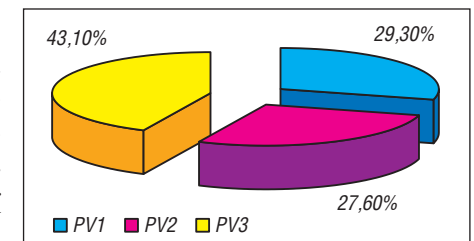


Рис. 58. Частка поліовірусу типів 1, 2 та 3, виділених від хворих з діагнозом нейроінфекції (1998–2005 рр.)

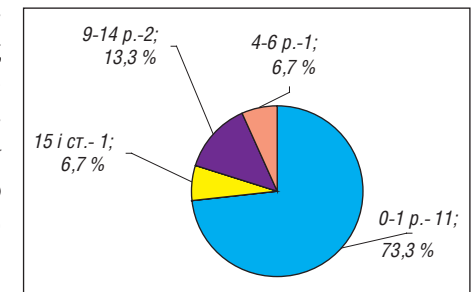


Рис. 59. Віковий розподіл хворих з діагнозом серозного менингіту, від яких виділено поліовірус (1998–2005 рр.)

лише один підйом виділення поліовірусу – у листопаді (1,97%) (рис. 60).

Зазначений підйом відбувся за рахунок максимального показника у листопаді 1998 р. (13,6%). Це могло бути пов'язано з проведенням навесні 1998 р. “підчищаючої” імунізації та наступним включенням вакцинних поліовірусів до епідемічного процесу. Загалом поліовірус було виділено від 18 хворих. Серед них PV1, PV2 та PV3 виділяли з однаковою частотою (по 33,33%).

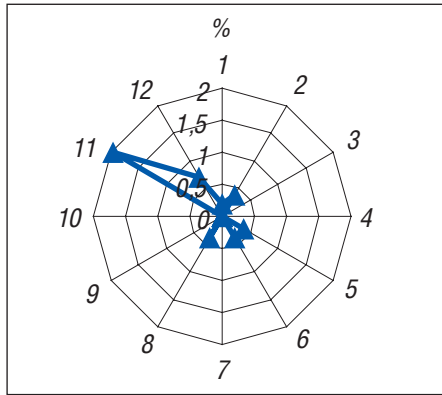


Рис. 60. Сезонність виділення поліовірусу від хворих з діагнозом серозного менінгіту (1998–2005 рр.)

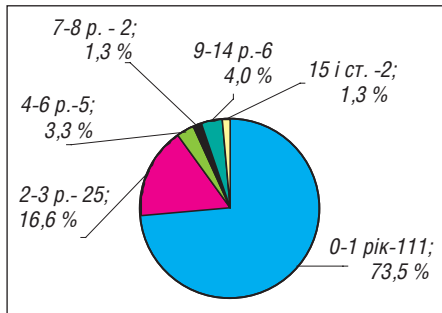


Рис. 61. Віковий розподіл обстежених хворих з діагнозом ГКІ, від яких виділено поліовірус (1998–2005 рр.)

Всього за 1998–2009 рр. обстежено 6661 пацієнтів з діагнозом серозного менінгіту (3,8% від загальної кількості обстежених інфекційних хворих). Максимальну частоту виділення поліовірусу від хворих з цим діагнозом зареєстровано в 1998 р. (1,12%). Протягом наступних років спостерігалася тенденція до зниження зазначеного показника, який у 2004 р. дорівнював 0,23% (зниження в 4,8 разів, $P < 0,05$), а в 2007 р. – 0,55%. Протягом 2002, 2005, 2006, 2008 та 2009 рр. поліовіруси від хворих на серозні менінгіти ізолювані не були.

Пацієнти з ГКІ становили найбільшу групу серед інфекційних хворих, обстежених на поліовірус (37,6%, 57610 осіб). Переважна більшість осіб з діагнозом ГКІ, від яких виділено поліовірус (73,5%), також припадала на дітей перших 2 років життя (рис. 61). Частка дітей віком

2–3 років дорівнювала 16,6%, 4–6 років та 9–14 років – 3,3% та 4,0% відповідно.

На підставі визначення річної динаміки виділення поліовірусу від хворих з діагнозом ГКІ показано, що цей показник мав максимальні значення в березні (0,57%) та червні (0,69%). У квітні та травні він дорівнював 0,24–0,25%, у серпні та вересні – 0,43–0,44% (рис. 62).

Ці підйоми співпадали з аналогічними, що спостерігалися при визначенні частоти виділення поліовірусу від інфекційних хворих загалом і можуть бути пояснені впливом зазначених вище чинників.

Можна припустити, що поліовірус у цих дітей не був етіологічним чинником ГКІ, а його наявність відбиває процес персистенції вакцинного поліовірусу внаслідок імунізації ОПВ. Більша частка ізольованих штамів поліовірусу належала до PV3 – 38,4%, у 29,8% та 31,8% визначалися PV1 та PV2 відповідно (рис. 63).

Ураховуючи кількість обстежених хворих на ГКІ та той факт, що середня частота визначення поліовірусу серед них становила 0,3% (1 випадок виділення поліовірусу на 300 обстежених), можна говорити про недоцільність такого обстеження як з епідеміологічних, так і з економічних позицій.

Серед пацієнтів з ГРВІ, від яких виділено поліовірус, частка дітей перших 2 років життя була самою високою (81,8%). Цей

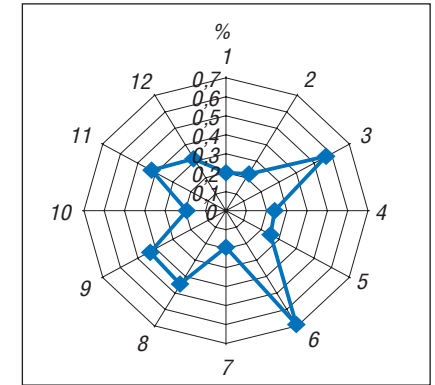


Рис. 62. Сезонність виділення поліовірусу від хворих з діагнозом “ГКІ” (1998–2005 рр.)

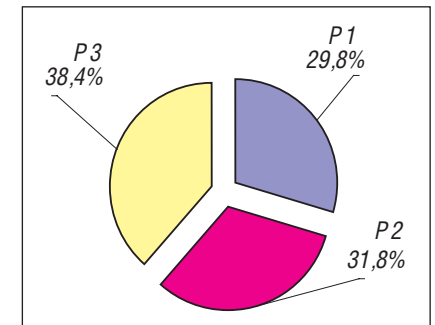


Рис. 63. Частка поліовірусу типів 1, 2 та 3, виділених від хворих з діагнозом “ГКІ” (1998–2005 рр.)

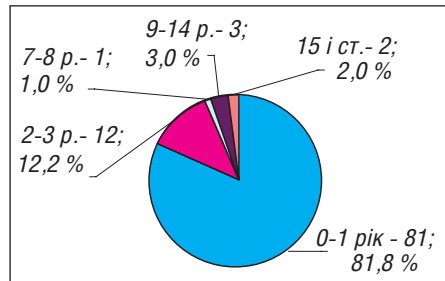


Рис. 64. Віковий розподіл хворих з діагнозом ГРВІ, від яких виділено поліовірус (1998–2005 рр.)

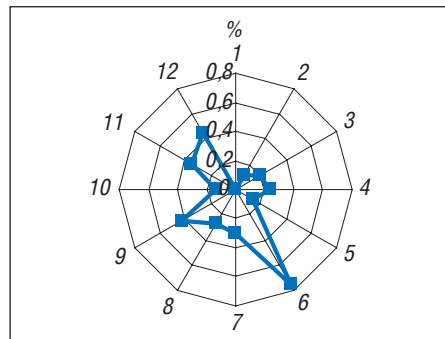


Рис. 65. Частота виділення поліовірусу від хворих з діагнозом ГРВІ протягом року (1998–2005 рр.)

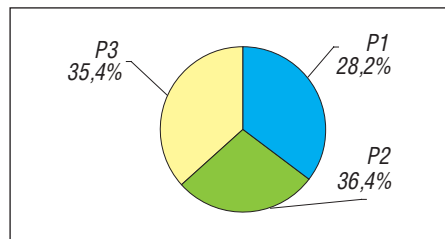


Рис. 66. Частка поліовірусу типів 1, 2 та 3 серед загальної кількості штамів поліовірусів, виділених від хворих з діагнозом ГРВІ (1998 – 2005 рр.)

показник для дітей віком 2–3 роки становив 12,2%, 7–14 років – 6,0% (рис. 64).

При аналізі частоти виділення поліовірусу протягом року визначено три її підйоми: у червні (0,75%), вересні (0,43%), листопаді – грудні (0,35% – 0,45%) (рис. 65), що співпадають з літне-осінньою сезонністю поліовірусної інфекції та ентеровірусних інфекцій загалом. Однак той факт, що серед проб, які відбиралися у хворих на ГРВІ, лише 3,0% склали носоглоткові змиви, не дозволяє з вірогідністю говорити про етіологічну роль поліовірусу у всіх випадках їх визначення при даній патології. Оскільки переважна більшість проб – фекалії, та ураховуючи вік пацієнтів, можна припустити, що певна кількість ізольованих штамів поліовірусу обумовлена персистенцією вакцинного вірусу після щеплень ОПВ.

Середня частота визначення поліовірусу від пацієнтів з ГРВІ становила 0,25%. Серед ізолятів переважали PV2 (36,4%), PV1 та PV3 склали 28,2% та 35,4% відповідно (рис. 66).

За термін, що вивчався, вірусологічно обстежено 39931 особу. Кількість обстежених в Україні коливалася від 2266 (1998 р.) до 7603 (2000 р.) осіб. Максимальна частота виділення поліовірусу зареєстрована у 2002 р. (0,51%), мінімальна – у 2003 р. (0,03%).

Хворі з ГРВІ вірусологічно обстежувалися майже на всіх адміністративних територіях України.

Найбільша кількість позитивних знахідок зареєстрована у 2002 р. (23 штами). Характеризуючи послідовність змін превалюючих типів поліовірусу, що виділяли від хворих на ГРВІ, відмічена та ж сама послідовність: тип 2 – тип 3 – тип 1, що й у групі хворих з діагнозом “ГКІ”. Таким чином, має місце наявність однакової циклічності змін превалюючих типів поліовірусів як серед хворих на ГКІ, так і серед хворих на ГРВІ, що характеризує інтенсивність циркуляції вірусу кожного типу за роками.

9.2.2. Поширення поліовірусу серед здорового населення та в об'єктах довкілля

В умовах ерадикації поліомієліту вірусологічний моніторинг здорових дітей та об'єктів довкілля з обов'язковим проведенням внутрішньотипової диференціації всіх виділених штамів поліовірусу є додатковим елементом епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом, який дозволяє підтвердити статус країни, вільної від циркуляції “дикого” поліовірусу, або виявити такий вірус у разі його завозу з ендемічних територій. Також ці дослідження дозволяють стежити за появою варіантів вірусу зі зміненими генетичними властивостями та проводити оперативні заходи щодо припинення циркуляції цих вірусів. Результати цього додаткового елементу епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом щорічно надаються у складі загального пакету документів до Регіональної сертифікаційної комісії ЄРБ ВООЗ.

Здорове населення. В Україні протягом 30 останніх років простежується тенденція до зниження інтенсивності циркуляції поліовірусу серед населення (рис. 67).

Це пов'язано з декількома чинниками. По-перше, припинено циркуляцію “дикого” поліовірусу. По-друге, поступово зменшується кількість доз ОПВ, що дитина отримує протягом курсу імунізації

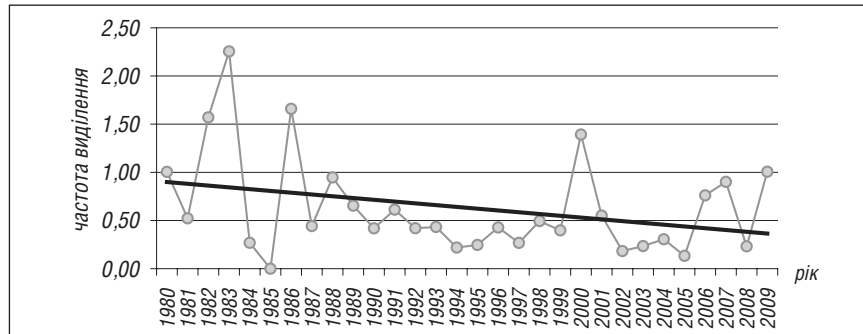


Рис. 67. Частота виділення поліовірусу від здорових осіб

(з 9–12 доз у 1980-х роках до 4 — починаючи з 1996 р.). По-третє, відбувається поліпшення соціально-економічних умов населення, що впливає на механізм передачі вакцинного поліовірусу.

Персистенція поліовірусу, зокрема вакцинного, відіграє важливу роль щодо його подальшого розповсюдження. Перевага під час відбору обстежуваних контингентів повинна надаватися дітям організованих колективів (дитячі дошкільні установи, будинки дитини), а також дітям з невідомим анамнезом щеплень та щепленим з порушенням календаря.

За період 1998–2005 рр. було проаналізовано вікову структуру здорових осіб, що виділяли поліовірус. Серед них 41,3%

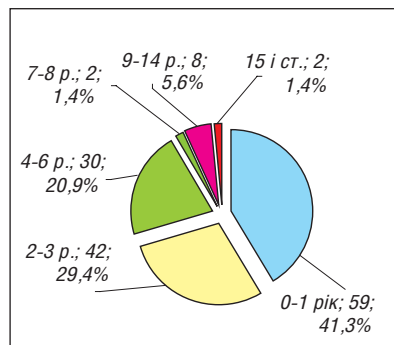


Рис. 68. Віковий розподіл обстежених здорових дітей, від яких виділено поліовірус типів 1, 2 та 3 (1998–2005 рр.)

складала діти від народження до 2 років, 29,4% — діти 2–3 років, 20,9% — діти 4–6 років включно (рис. 68). Таким чином, переважна більшість дітей, від яких було ізолювано вакцинний поліовірус, належала до вікової групи перших 6 років (91,6%). Зазначене підтверджує той факт, що саме діти цього віку повинні бути об'єктом обстеження для отримання інформативних показників.

Зі 143 штамів поліовірусу (0,46% від числа обстежених), ви-

ділених від здорових дітей, переважав вірус типу 3 (56 штамів, 39,2%), поліовіруси типів 1 та 2 визначали у 34,3 та 26,5% відповідно (рис. 69). Такий розподіл співпадає із загальними тенденціями стану популяційного імунітету проти поліомієліту, рівні якого є найвищими до поліовірусу типу 2, а найнижчими — до типу 3.

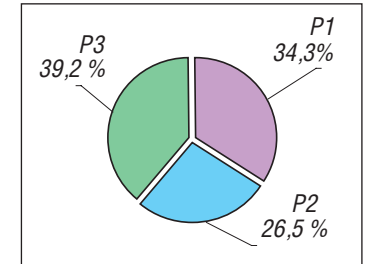


Рис. 69. Розподіл штамів поліовірусу, виділених від здорових дітей, за типами (1998–2005 рр.)

Об'єкти довкілля. Протягом 1982–2009 рр. з проб, відібраних з об'єктів довкілля (стічні води, вода відкритих водойм, питна вода), було ізолювано 823 штами поліовірусу, що становило 10,9% від загальної кількості виділених штамів ентеровірусів (7532 штами). За роками дослідження спостерігається тенденція до зниження інтенсивності циркуляції поліовірусу (рис. 70), що пов'язано з тими ж самими чинниками, що вплинули на розповсюдженість цього вірусу серед здорового населення. Крім того, необхідно враховувати зростаючий обсяг використання засобів побутової хімії, які потрапляють у стічні води та впливають на життєздатність ентеровірусів.

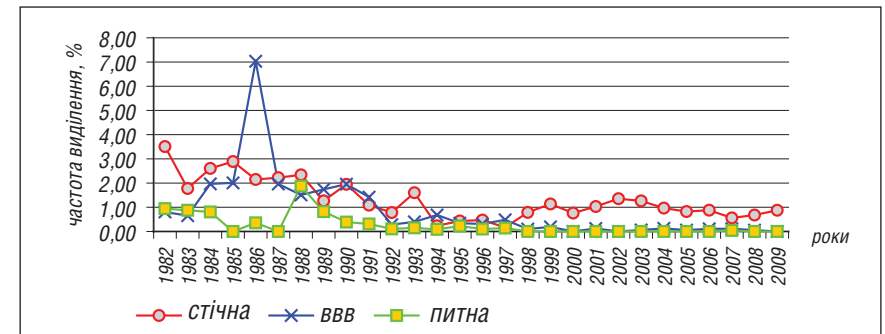


Рис. 70. Динаміка циркуляції поліовірусу в об'єктах навколишнього середовища (стічні води, вода відкритих водойм, питна вода) (1982–2009 рр.)

Частка штамів PV, ізолюваних із стічних вод, становила 77% від загальної кількості виділених штамів поліовірусу, а ентеро-

вірусів загалом — 66% (рис. 71), що свідчить про значно вищу інформативність дослідження цього об'єкту в системі епідеміологічного нагляду в порівнянні з водою відкритих водойм, а тим більш питною водою, для яких цей показник щодо поліовірусу становив відповідно 17% та 6%, а для ентеровірусів — 22% та 12%.

Крім того, частота виділення ентеро- та поліовірусів від загальної кількості досліджених проб також була відповідно в 6,2 та 14,3 разів вищою при дослідженні стічних вод у порівнянні з питною водою (рис. 72). У той же час, протягом 2000–2009 рр. цей показник для ентеровірусів загалом у стічних водах становив

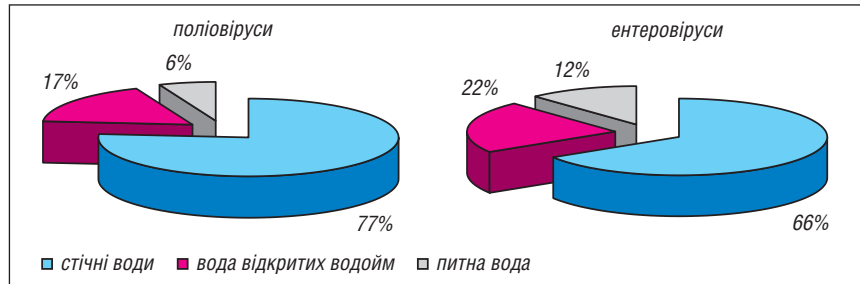


Рис. 71. Розподіл штамів ентеровірусів, у тому числі поліовірусу, виділених з окремих об'єктів довкілля (узагальнені дані 1982–2009 рр.)

лише 3,8–6,8%, а для поліовірусу — 0,6–1,4%. Такі результати свідчать про необхідність класифікації методологічних підходів щодо цих досліджень, а саме перегляду місць відбору проб стічних вод, зосереджуючи увагу на воді інфекційних лікарень на етапі, що передє дезінфекції, соматичних лікарень, колекторів дитячих садків, закритих дитячих закладів тощо. При плануванні обсягу цих досліджень слід урахувувати сезонні підйоми ентеровірусних інфекцій та інтенсифікацію циркуляції НПЕВ.

Серед ізолятів з об'єктів довкілля (1982–1993 рр.) до вакцинних віднесено 75,6%, до проміжних — 14,6%, до вірулентних — 9,8% (табл. 52). Основна кількість досліджених штамів належала до атенуйованих (80,0% PV1, 75,0% PV2 і 69,2% PV3 від кількості штамів відповідного типу). Проміжними були 12,0%, 11,4% та 30,8% штамів відповідно. Серед PV3 вірулентні варіанти не ви-

значені. Для PV1 та PV2 частка вірулентних штамів становила 8,0% та 13,6%. У 1990 р. штам вірулентного PV1 було виділено з водопровідної води. Віруси, що були ізольовані в 1993 р. (11 штамів: 1 — PV1, 8 — PV2, 2 — PV3), зокрема зі стічних вод (7 штамів), води відкритих водоймищ (3 штами), водопровідної води (1 штам), мали характеристики вакцинних. Це свідчить про достатньо високу активність епідемічного процесу поліовірусної інфекції протягом 1980-х — початку 1990-х років на тлі її багаторічної вакцинопрофілактики та низької захворюваності на паралітичний поліомієліт.

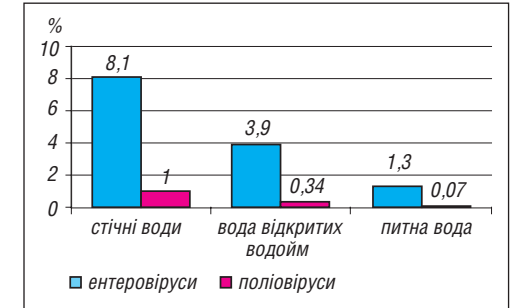


Рис. 72. Частота виділення ентеровірусів, у тому числі поліовірусу, з абіотичних проб (1982–2009 рр.)

Таблиця 52. Біологічні властивості PV, ізольованих з об'єктів довкілля протягом 1982–1993 рр. (за маркерами rct₄₀, T, S, A_{бент}) (у %)

Тип вірусу	Всього		Вірулентні		Проміжні		Вакцинні	
	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m	абс.	M±m
PV1	25	30,5±5,1	2	2,5±1,7	3	3,6±2,1	20	24,4±7,4
PV2	44	53,7±5,5	6	7,3±2,9	5	6,2±2,6	33	40,2±5,4
PV3	13	15,8±4,0	—	—	4	4,8±2,4	9	11,0±3,5
Всього	82	100,0	8	9,8±3,3	12	14,6±3,9	62	75,6±4,7

Натепер, коли припинено циркуляцію “дикого” поліовірусу та зменшено число щеплень ОПВ, поширеність вакцинного поліовірусу продовжує залишатися достатньо високою, що потребує додаткової уваги до проблеми ПБВП, особливо, якщо урахувувати тенденцію останніх років до збільшення їх кількості в інших країнах та пов'язаних з ними випадків паралітичного поліомієліту.

9.3. ПРОБЛЕМА ВАКЦИНОАСОЦІЙОВАНОГО ПАРАЛІТИЧНОГО ПОЛІОМІЄЛІТУ ТА ГВП, ПОВ'ЯЗАНИХ У ЧАСІ З ІМУНІЗАЦІЄЮ

З метою оцінки ефективності застосування ІПВ щодо запобігання виникнення ВАПП проаналізовано випадки ВАПП та ГВП, пов'язані у часі з прийомом ОПВ, починаючи з 1998 р., коли було введено їх реєстрацію в Україні.

Протягом 1998–2010 рр. зареєстровано 27 випадків ВАПП (рис. 73).

Найбільше їх число спостерігалось в 1999 р. (8 випадків), коли розрахунковий показник дорівнював 1 випадок на 430 тис. використаних доз ОПВ. В інші роки частота ВАПП становила від 1 на 3 млн. 450 тис. доз вакцини до 1 на 690 тис. Тенденція щодо зростання захворюваності на ВАПП у значній мірі обумовлена налагодженням системи епідеміологічного нагляду за ГВП, яка дозволяє своєчасно виявляти й вірусологічно обстежувати такі випадки. Це, у свою чергу, сприяє підвищенню позитивних знахідок поліовірусу, без чого за критеріями ВООЗ діагноз ВАПП поставлений бути не може.

Протягом 1998–2005 рр. випадки ВАПП зареєстровано в 13 з 27 адміністративних регіонів України.

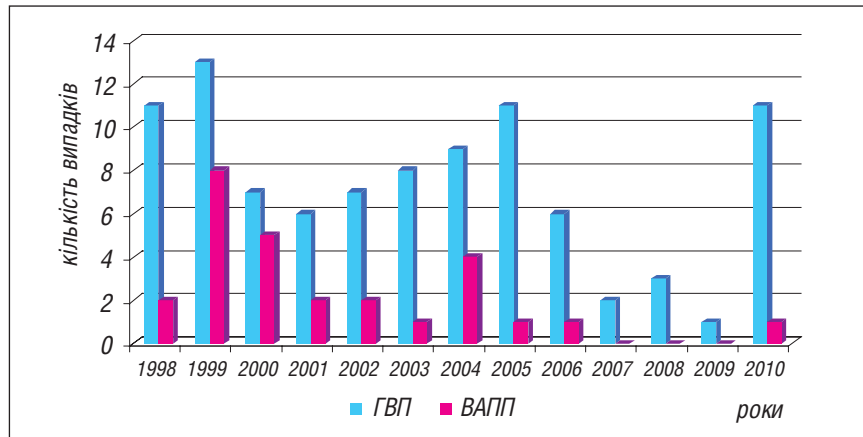


Рис. 73. Розподіл випадків ГВП, пов'язаних у часі з вакцинацією ОПВ, та ВАПП за роками (1998–2010 рр.)

Систему епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом було впроваджено з другої половини 1998 р., тому кількість ВАПП за цей рік не є достовірною величиною. Той факт, що в 1999 р. було зареєстровано 8 випадків, був вирішальним у прийнятті рішення щодо швидкого впровадження ІПВ до календаря щеплень. Протягом 2000–2001 рр. було використано близько 400 тис. доз вакцини дітям з груп ризику щодо ВАПП, які були нами визначені на підставі епідеміологічного аналізу випадків ВАПП, що мали місце в Україні в попередні роки.

Такі заходи призвели до того, що в 2000 р. кількість випадків ВАПП зменшилася до 5, а в 2001 р. цей показник вже дорівнював 2. Протягом 2002 р. та 2003 р. було зареєстровано відповідно 2 та 1 випадок. У 2004 р. їх кількість збільшилася до 4.

Починаючи з моменту введення до вакцинального комплексу ІПВ, жодна дитина, що отримала 1 або 2 перших щеплення ІПВ, при подальшому переході на ОПВ не захворіла на ВАПП. Усі випадки ВАПП, починаючи з 2001 р., мали місце або при порушенні схеми імунізації (щеплення ОПВ замість ІПВ), або у невакцинованих дітей чи тих, що за віком усі щеплення отримували ОПВ. Так, захворювання спостерігали у 3 дітей, які взагалі не були щеплені проти поліомієліту (діти віком 1 рік, 1 рік 3 міс., 2 роки).

Щодо сезонного розподілу ВАПП та ГВП, пов'язаних у часі з вакцинацією, то найбільше випадків виникло навесні (45,8%) (рис. 74).

Зазначене можна пояснити збільшенням транзиторних імунодефіцитних станів у дітей саме в цей період (перенесені напередодні респіраторні вірусні інфекції, нестача в їжі вітамінів тощо) та збільшенням обсягу щеплень за рахунок імунізації дітей, що мали

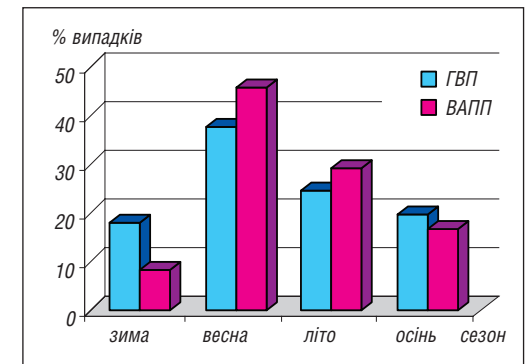


Рис. 74. Сезонний розподіл випадків ВАПП та ГВП, пов'язаних у часі з вакцинацією ОПВ (1998–2004 рр.)

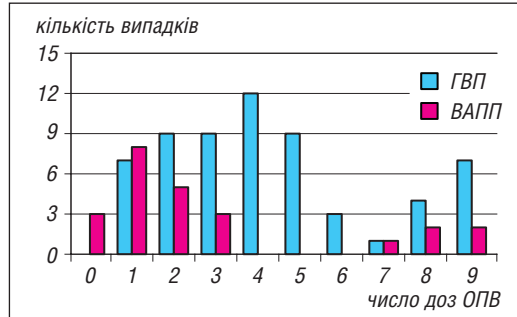


Рис. 75. Розподіл випадків ВАПП та ГВП, пов'язаних у часі з вакцинацією, за кількістю отриманих доз ОПВ

Виходячи з цих даних та аналізу випадків ВАПП, що мали місце в Україні, застосування ИПВ для перших 2 щеплень не тільки зменшує кількість ВАПП, але й запобігає ймовірності їх виникнення при подальшому щепленні таких дітей ОПВ. Останнє, у значній мірі, можна пояснити, тим, що 51,6% проаналізованих випадків були етіологічно пов'язані з вакцинним поліовірусом типу 3. Перші 2 щеплення ИПВ, як було нами показано, призводять до формування специфічної імунної відповіді достатнього рівня, зокрема до поліовірусу типу 3, до якого як індивідуальний, так і популяційний імунітет при застосуванні лише ОПВ є найнижчим. Це, з одного боку, сприяє зниженню інтенсивності циркуляції вірусу даного типу на тлі високого рівня специфічного популяційного імунітету, з іншого боку, у перспективі захищає кожного такого індивідуума при подальшій імунізації ОПВ.

Що стосується ГВП, пов'язаних у часі зі щепленням ОПВ, то їх щорічна кількість протягом 2000–2005 рр. дорівнювала 6–11 випадків. Ці випадки, хоча й співпадали в часі з прийомом ОПВ, але згідно з критеріями ВООЗ, не могли бути класифіковані як ВАПП (частіше з-за відсутності залишкових явищ паралічу через 60 днів від його початку та/або відсутності виділення вакцинного поліовірусу). Такі випадки, за умови відсутності будь-якого іншого етіологічного фактору ГВП, розглядаються нами як післявакцинальне ускладнення. Починаючи з 2001 р., мала місце тенденція до зростання їх кількості. Зазначене опо-

протипоказання в зимовий період. На жаль, ці фактори взагалі не враховуються при використанні живих вакцин.

Серед випадків ВАПП, що аналізувалися, більше половини (14 випадків або 54,2%) виникли у відповідь на 1-е та 2-е щеплення (відповідно 36,0% і 20,0%) (рис. 75).

середковано може свідчити про збільшення в дитячій популяції частки осіб з порушеннями в імунному статусі, що в подальшому може призвести до збільшення ВАПП серед дітей більш старших вікових груп. Про це свідчить і той факт, що 5 випадків ВАПП (20%) виникли після 6–9-ої доз ОПВ, а також зростання кількості ВАПП у 2004 р.

Серед зазначених випадків половина спостерігалася у дітей, які у зв'язку з медичними протипоказаннями отримували 1-у або 2-у дозу вакцини в значно пізніші строки, ніж передбачено календарем щеплень.

Окремої уваги заслуговують випадки ВАПП, які виникли в осіб, що отримали 7–9 щеплень ОПВ (4 пацієнти). Три із зазначених випадків були етіологічно пов'язані з поліовірусом типу 3. Таким чином, навіть велика кількість отриманих доз живої вакцини не є гарантією щодо запобігання виникнення ВАПП у такої особи. Серед хворих на ВАПП 48,0% (12 випадків) склали діти віком до 1 року, 24,0% – віком 1 рік. Більшість випадків виникали протягом 21–35-го днів від прийому вакцини (50%), у той час, як протягом перших 2 тижнів їх частка становила 30% (рис. 76).

На підставі цих даних нами було внесено зміни щодо максимального інтервалу між щепленнями ОПВ та можливістю виникнення ВАПП (з 30 до 35 днів). Ураховуючи, що більшість випадків виникло після 20-го дня з часу прийому вакцини, можна припустити, що у певного числа хворих до моменту вірусологічного обстеження вже відбулася елімінація вірусу з кишечника за рахунок секреторної імунної відповіді. Відсутність виділення вакцинного вірусу від таких хворих з ГВП обумовлює занижений показник захворюваності на ВАПП.

При перерахунку на обсяг використаних доз ОПВ

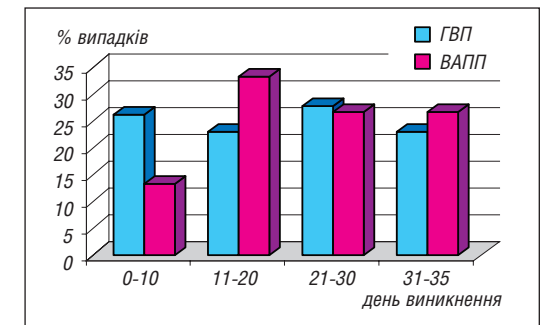


Рис. 76. Розподіл випадків ВАПП та ГВП, пов'язаних у часі з вакцинацією, за часом, що минув після щеплення

кількість випадків ГВП протягом періоду 2001–2005 рр. становила 1 на 190 тис. – 1 на 350 тис. доз ОПВ.

Протягом 1998–2004 рр. співвідношення між кількістю штамів поліовірусу кожного типу, ізольованих від хворих на ВАПП та ГВП, пов'язаних у часі зі щепленнями ОПВ, мало близькі значення (рис. 77). Серед ізолятів більше половини належали до поліовірусу типу 3.

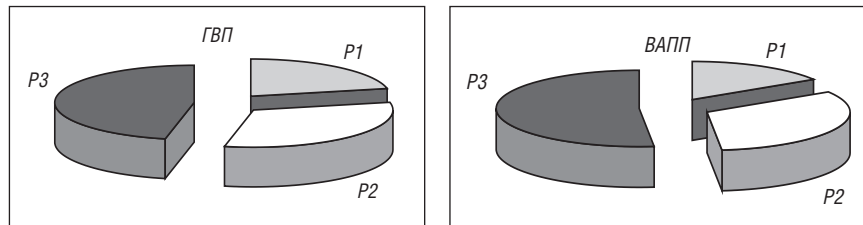


Рис. 77. Частка штамів поліовірусу трьох типів, виділених від хворих з ГВП, пов'язаних у часі з вакцинацією, та ВАПП (1998–2004 рр.)

Отримані дані дозволяють говорити про наявність зв'язку між основними епідеміологічними характеристиками ВАПП та ГВП, пов'язаних у часі з прийомом ОПВ, і стверджувати, що етіологічним агентом більшості аналізованих випадків ГВП є вакцинний поліовірус, навіть при відсутності його виділення від хворого на момент обстеження.

Протягом 2005–2008 рр. після впровадження ІПВ на тлі зменшення випадків ГВП та лише 2 випадків ВАПП від хворих з ГВП, пов'язаних у часі з отриманням ОПВ, виділено 6 штамів поліовірусу, що становило 28,6% від загальної кількості хворих зазначеної категорії, при чому переважав поліовірус типу 1, частка якого становила 50,0%. Для поліовірусу типів 2 та 3 цей показник дорівнював відповідно 16,7% та 33,3%.

Від усіх хворих на ГВП дітей, незалежно від часу отримання ОПВ, за період 2005–2008 рр. ізольовано 22 штами поліовірусу, що становило 4,6% від загальної кількості випадків, та 34 штами (7,1 %) неполіомієлітних ентеровірусів (рис. 78). Простежувалася виражена тенденція до зниження частоти виділення поліовірусу від дітей з ГВП.

Якщо протягом 1998–2004 рр. 85,2% випадків ГВП, пов'язаних у часі з прийомом ОПВ, закінчилися видужанням без залишкових явищ паралічу через 60 днів після його початку, а 14,8% дітей залишилися інвалідами, то протягом 2005–2008 рр. жодна така дитина не мала залишкових явищ.

Отже, впровадження ІПВ значно знизило актуальність проблема ВАПП в Україні. Однак для повного її усунення необхідним є перехід на ІПВ на всіх етапах вакцинального комплексу та ревакцинації за умов стабільного належного рівня охоплення щепленнями (не нижче 98%). Це також буде сприяти подальшому зниженню інтенсивності циркуляції вакцинного поліовірусу.

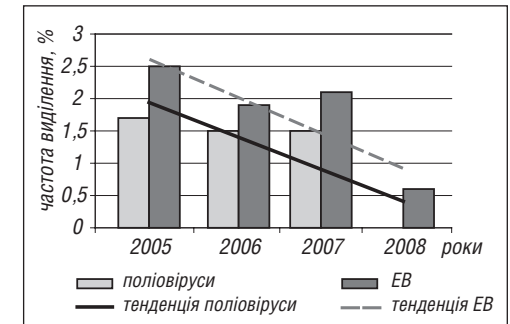


Рис. 78. Частота виділення поліо- та ентеровірусів від хворих з ГВП (2005–2008 рр.)

9.4. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОГО НАГЛЯДУ ЗА ГВП/ПОЛІОМІЄЛІТОМ

Якщо проаналізувати загальну кількість ГВП серед дітей, зареєстровану протягом останніх років при проведенні епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом, то той факт, що 77,2–90,5% з них згідно із заключною класифікацією віднесено до “поліорадикулонеуропатії, синдрому Гійєна-Барре” (табл. 53), свідчить про достатньо високу ефективність епідеміологічного нагляду щодо об'єкту вірусологічного обстеження. Додатковим підтвердженням цього є також низька частка серед зареєстрованих хворих пацієнтів з травматичною нейропатією та паралічами невстановленої етіології.

Протягом багатьох років показники, що характеризують якість епідеміологічного нагляду, в цілому по Україні залишаються на достатньо високому рівні.

Таблиця 53. Розподіл випадків ГВП за клінічними діагнозами

Клінічний діагноз	2007		2008		2009		2010	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВАПП	0	0	1	0,75	0	0	1	0,77
Полірадікулонейропатія, синдром Гійєна-Барре	105	90,5	105	78,3	78	77,2	104	80,0
Поперечний мієліт	3	2,6	1	0,75	2	1,98	6	4,61
Травматична нейропатія	0	0	0	0	2	1,98	0	0
Пухлина спинного мозку	3	2,6	0	0	2	1,98	0	0
Периферична нейропатія	0	0	0	0	0	0	0	0
Системні захворювання, порушення метаболізму	1	0,9	8	6,0	4	3,96	5	3,85
Інші неспецифічні захворювання	4	3,4	15	11,2	13	12,8	14	10,7
Паралічі невстановленої етіології	0	0	0	0	0	0	0	0
Гострий поліомієліт, викликаний іншими ентеровірусами	0	0	4	3,0	0	0	0	0
Усього ГВП	116	100	134	100	101	100	130	100

Періодично мають місце певні недоліки в окремих адміністративних регіонах, які, головним чином, стосуються таких показників, як кількість зареєстрованих випадків ГВП серед дітей віком до 15 років на 100 тис. дитячого населення та **індексу епідеміологічного нагляду** (добуток кількості випадків ГВП на 100 тис. та показника, що характеризує частку адекватно відібраних 2 проб фекалій). Останній показник не може перевищувати 1,0. Так, у 2009 р. в Україні було 7 територій 1-го рівня, де індекс епідеміологічного нагляду був нижче 1,0, зокрема 1 територія, де не було зареєстровано жодного випадку ГВП. У 2010 р. на всіх територіях цей показник становив 1,0. У той же час, спостерігається виражена тенденція до зростання кількості так званих “гарячих” випадків ГВП, тобто випадків ГВП у дітей, які не отримали 3 дози вакцини проти поліомієліту. Саме такі діти є підвищеною групою ризику щодо паралітичного поліомієліту. Такі пацієнти повинні обстежуватися вірусологічно першочергово для своєчасного виявлення випадку поліомієліту, пов’язаного з “диким” поліовірусом, та реалізації плану заходів, передбачених для такої ситуації.

Необхідно підкреслити, що щорічно кожна країна Європейського регіону надає документацію до Європейського бюро ВООЗ для підтвердження статусу території, вільної від циркуляції “дикого” поліовірусу. При цьому враховуються стан імунопрофілактики, зокрема отримання 3 доз поліомієлітної вакцини, усі показники якості епідеміологічного нагляду на субрегіональному рівні, результати епідеміологічного нагляду за ентеровірусними інфекціями (як додаткове підтвердження відсутності циркуляції “дикого” поліовірусу), стан популяційного імунітету до поліовірусу трьох типів. На підставі аналізу документації кожної країни Регіональний сертифікаційний комітет вирішує питання щодо статусу Європейського регіону в цілому.

Якщо в попередні роки на тлі високого рівня охоплення плановими щепленнями індикаторний показник якості епідеміологічного нагляду для всіх країн Європейського регіону становив 1 випадок ГВП на 100 тис. дитячого населення віком до 15 років, то натепер (з 2011 р.) для України він становить 2 на 100 тис. Це пов’язано з різким зниженням частки дітей, що отримали 3 дози

вакцини та загостренням епідемічної ситуації з поліомієліту як в Європейському регіоні (2010 р.), так і в деяких інших регіонах, що також раніше були сертифіковані як вільні від поліомієліту (Західно-Тихоокеанський регіон, Китай, 2011 р.).

Таким чином, незважаючи на те, що останній штаб “дикого” поліовірусу в Україні було виділено в 1993 р., а в 2002 р. Україна була сертифікована у складі Європейського регіону ВООЗ, як територія, вільна від “дикого” поліовірусу, про що свідчать й іменні сертифікати авторів цієї книги, слід наголосити на тому, що епідеміологічний нагляд за поліомієлітом не тільки не втратив актуальності, а перейшов на новий рівень, коли відбувається активний моніторинг як “дикого” поліовірусу, так і поліовірусу, що походить від вакцинного, але вже набув генетичних змін, які можуть супроводжуватися фенотипічними проявами нейровірулентності (ПВВП). Детально це питання було висвітлено вище. При відсутності захворюваності на паралітичний поліомієліт вірусологічний моніторинг, зокрема і за випадками ГВП, став провідною складовою інформаційної підсистеми епідеміологічного нагляду за поліомієлітом та підґрунтям для молекулярно-епідеміологічного моніторингу як у межах певної країни, одного або декількох регіонів ВООЗ, так і світу в цілому.

9.5. ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ СПЕЦИФІЧНОГО ПОПУЛЯЦІЙНОГО ІМУНІТЕТУ

В Україні стан популяційного імунітету проти поліомієліту на початку післявакцинального періоду вивчався, в основному, у м. Києві та м. Харкові.

Протягом 1960–1962 рр. у м. Києві серед дітей віком 1–4 та 7–14 років частка осіб, що мали антитіла, становила 69–100% та 72–85% відповідно (Часоводцева-Данилейченко О.А., 1965).

У м. Харкові в 1968 р. 37,5% обстежених не мали антитіл до поліовірусу трьох типів. У 1969 р. цей показник зменшився до 4,2%. Одночасно зросла частка дітей, що мали антитіла до вірусу усіх типів (з 9,1% до 51,1%). Низький рівень популяційного імунітету, який спостерігався до 1969 р., був обумовлений неповним охопленням щепленнями дітей, які не відвідували

дитячі дошкільні заклади (Грунтовская Л.Г., 1970). На початку 1980-х років антитіла до РV1 мали 98% обстежених, до РV2 – 90–100%, до РV3 – 83–98%. У школярів 4-х та 9-х класів антитіла до всіх типів поліовірусу визначено у 64% обстежених (Носатенко А.И. с соавт., 1983).

Таким чином, у ті часи при загальному достатньо високому рівні популяційного імунітету існували групи ризику, за рахунок яких підтримувалася циркуляція “дикого” поліовірусу з періодичним виникненням випадків паралітичного поліомієліту.

Нами вивчення стану специфічного популяційного імунітету було розпочато з 1983 р. Це було обумовлено необхідністю визначення груп ризику щодо поліомієліту та корекції схеми імунізації, спрямованої на підвищення її імунологічної та епідеміологічної ефективності. Суттєве зниження частки серонегативних до поліовірусу типу 1 (понад у 2 рази) спостерігалось в 1999 р. та було пов'язано з проведенням у 1998 р. 2 турів “підчищаючої” імунізації в 8 адміністративних регіонах країни (табл. 54).

Для поліовірусу типу 2, а, тим більш, типу 3 такої закономірності на популяційному рівні не виявлено. Лише поступове впровадження ІПВ, спочатку для груп ризику щодо ВАПП, потім – для 1-го та 2-го щеплень усіх дітей, дозволило, починаючи з 2003 р., отримати тенденцію росту СГТ антитіл у дітей віком 0–3 роки (рис. 79). Наукове обґрунтування цього заходу та вибір оптимальної комбінованої схеми імунізації в умовах України було надано вище.

Рівні СГТ антитіл до поліовірусу типів 1, 2 та 3 у цій віковій групі (0–3 роки) у 2003 р. становили 1:59,0; 1:54,7 та 1:32,1 відповідно проти 1:27,9, 1:29,0 та 1:15,7 у 2002 р. У дітей віком 4–6 роки покращання стану імунітету до поліовірусу типів 1, 2 та 3 спостерігалось поступово протягом періоду спостереження за рахунок накопичення у цій віковій групі дітей, які отримали 2 щеплення ІПВ. Найвищий рівень імунітету проти поліомієліту серед дітей цього віку реєстрували до поліовірусу типу 1. Найнижчими ці показники були до поліовірусу типу 3, як і в інших вікових групах.

Таблиця 54. Стан популяційного імунітету до поліомієліту населення України в 1983–1999 рр. (у %)

Роки	Число обстежених осіб	Відсутність антитіл M±m	Низькі титри (1:4–1:8) M±m	Середні титри (1:16–1:32) M±m	Високі титри (1:64 і >) M±m
Антиглі до поліовірусу типу 1					
1983	1524	13,6±0,9	34,2±1,2	36,4±1,2	15,8±0,9
1984	3019	12,0±0,6	26,7±0,8	36,8±0,9	24,5±0,8
1985	3876	7,7±0,4	23,5±0,7	43,2±0,8	25,6±0,7
1986	2969	8,7±0,5	28,1±0,8	41,8±0,9	21,4±0,7
1987	4149	6,6±0,4	29,3±0,7	43,4±0,8	20,7±0,6
1988	3705	9,5±0,5	30,9±0,8	37,0±0,8	22,6±0,7
1989	3911	9,8±0,5	30,9±0,7	33,9±0,8	24,5±0,7
1990	3805	9,4±0,5	29,7±0,7	37,5±0,8	23,4±0,7
1991	2834	9,6±0,6	41,2±0,9	31,9±0,9	17,3±0,7
1992	2394	7,6±0,5	25,7±0,9	35,5±0,9	31,2±0,9
1993	951	7,9±0,9	26,0±1,4	30,7±1,5	35,4±1,5
1994	662	12,1±1,3	35,4±1,9	30,7±1,8	21,8±1,6
1995	1382	11,1±0,8	35,9±1,3	34,5±1,3	18,5±1,0
1996	957	10,9±1,0	36,9±1,6	35,7±1,5	16,5±1,2
1997	1966	10,4±0,7	35,2±1,6	38,2±1,1	16,2±0,8
1998	4741	5,1±0,3	28,4±0,7	44,6±0,7	21,9±0,6
1999	4105	5,4±0,4	30,4±1,8	39,9±1,9	21,3±1,6
Антиглі до поліовірусу типу 2					
1983	1524	7,6±0,7	23,1±1,1	39,6±1,3	29,7±1,2
1984	3019	6,9±0,5	20,5±0,7	38,9±0,9	33,6±0,9
1985	3876	4,9±0,3	18,6±0,6	43,0±0,8	33,5±0,8
1986	2969	7,2±0,5	23,8±0,8	44,0±0,9	25,0±0,8
1987	4149	5,4±0,1	22,7±0,7	42,8±0,8	29,1±0,7
1988	3705	6,7±0,4	26,5±0,7	38,3±0,8	28,5±0,7

1989	3911	7,7±0,4	29,2±0,7	36,0±0,8	27,1±0,7
1990	3805	7,2±0,4	28,0±0,7	38,9±0,8	25,9±0,7
1991	2834	6,8±0,5	38,8±0,9	35,2±0,9	19,2±0,5
1992	2394	6,3±0,5	25,2±0,9	36,8±0,9	31,7±0,9
1993	951	6,7±0,8	26,0±1,4	30,5±1,5	36,8±1,6
1994	662	9,4±1,1	32,5±1,8	40,9±1,9	17,2±1,5
1995	1382	9,3±0,8	34,8±1,3	36,6±1,3	19,3±1,1
1996	957	5,1±0,7	31,7±1,5	49,2±1,6	14,0±1,1
1997	1966	7,0±0,6	24,9±1,0	46,0±1,1	22,1±0,9
1998	4741	4,0±0,3	23,6±0,6	45,2±0,7	27,2±0,7
1999	4105	5,1±0,3	25,7±0,7	43,5±0,8	25,7±0,7
Антиглі до поліовірусу типу 3					
1983	1524	10,5±0,8	38,5±1,2	34,7±1,2	16,3±0,9
1984	3019	12,6±0,6	31,6±0,8	35,5±0,9	20,3±0,7
1985	3876	9,0±0,5	29,8±0,7	58,0±0,8	23,2±0,7
1986	2969	14,0±0,6	33,4±0,9	37,3±0,9	15,3±0,7
1987	4149	9,6±0,5	34,6±0,7	40,2±0,8	15,6±0,6
1988	3705	11,6±0,5	33,2±0,5	37,7±0,7	17,6±0,4
1989	3911	11,0±0,5	37,3±0,8	35,4±0,8	16,4±0,6
1990	3805	11,4±0,5	35,0±0,8	37,4±0,8	16,2±0,6
1991	2834	9,9±0,6	44,8±0,9	32,8±0,9	12,5±0,5
1992	2394	13,7±0,7	31,4±0,9	38,6±0,9	16,3±0,7
1993	951	16,4±1,2	36,8±1,6	35,2±1,5	11,6±1,0
1994	662	10,9±1,2	38,2±1,9	38,5±1,9	12,4±1,3
1995	1382	12,7±0,9	37,5±1,3	34,0±1,3	15,6±1,0
1996	957	11,0±1,0	50,1±1,6	32,0±1,5	6,9±0,8
1997	1966	15,6±0,8	42,6±1,1	35,2±1,1	13,6±0,8
1998	4741	9,4±0,4	34,7±0,7	41,0±0,7	14,9±0,5
1999	4105	11,6±0,5	35,7±0,7	39,7±0,8	13,0±0,5

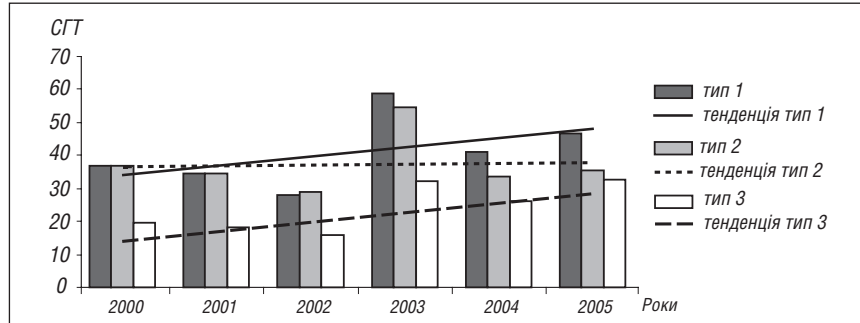


Рис. 79. Рівні СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів у дітей вікової групи 0–3 роки (2000–2005 рр.)

У дітей вікової групи 7–14 років рівні СГТ антитіл виявилися нижчими до поліовірусів усіх трьох типів у порівнянні з аналогічними показниками у дітей молодших вікових груп. Серед дітей цього віку спостерігали значну кількість недостатньо захищених щодо поліовірусу всіх трьох типів (тих, хто не мав антитіл або мав їх у низьких титрах) – 15,14%, 17,3%, 30,25% відповідно. Такі показники пояснюються тим, що дітям даної групи вакцинальний комплекс (3 щеплення) проводився лише ОПВ. Хоча кількість отриманих щеплень ОПВ особами вікової групи 15 років і старше була значно більшою, чим у дітей попередніх вікових груп, проте це суттєво не впливало на стан специфічного імунітету.

Частка серонегативних осіб також відрізнялася в різних вікових групах (1,8%–13,4%). Серед дітей віком до 3 років (табл. 55) протягом усіх років спостереження відмічається тенденція до зменшення частки осіб, що не мали антитіл до поліовірусу всіх типів. Так, для поліовірусу типу 1 цей показник знизився від 5,5% у 2002 р. до 1,7% – у 2005 р., до поліовірусу типу 2 – від 5,5% у 2002 р. до 2,2% – у 2005 р., до поліовірусу типу 3 – від 13,4% у 2002 р. до 4,8% – у 2005 р. Найменшим цей показник до поліовірусу типів 1, 2 та 3 за даний період спостереження був у віковій групі 4–6 років. Частка сприйнятливих до поліовірусу типу 3 залишалася високою серед вікових груп старше 7 років (11,0% і більше). У подальшому спостерігається виражена тенденція до оптимізації специфічного імунітету в усіх вікових групах,

Таблиця 55. Частка серонегативних до поліовірусу трьох типів серед осіб різних вікових груп (у %) (2002–2005 рр.)

Роки	0–3 роки			4–6 років			7–14 років			15 років і >		
	тип 1	тип 2	тип 3	тип 1	тип 2	тип 3	тип 1	тип 2	тип 3	тип 1	тип 2	тип 3
2002	5,5±1,0	5,5±1,0	13,4±1,5	3,2±0,8	1,2±0,5	7,3±1,1	5,7±0,6	4,4±0,5	11,8±0,8	3,6±0,8	3,7±0,8	12,3±1,4
2003	3,3±0,8	2,9±0,7	4,7±0,9	1,4±0,5	1,2±0,5	5,7±1,0	2,8±0,4	2,4±0,4	12,3±0,8	3,2±0,8	1,7±0,6	9,4±1,2
2004	4,3±0,2	4,9±0,9	7,9±1,1	3,7±0,8	2,0±0,6	9,8±1,3	3,3±0,4	2,3±0,4	13,1±0,8	3,6±0,8	3,0±0,8	12,9±1,4
2005	1,7±0,6	2,2±0,7	4,8±0,9	1,2±0,5	2,6±0,7	5,1±0,9	3,5±0,4	3,2±0,4	11,1±0,8	2,1±0,7	2,9±0,7	11,0±1,3

особливо до поліовірусу типу 3. У той же час, при проведенні серологічного моніторингу в наступні роки, суттєвих відмінностей в рівнях СГТ антитіл між віковими групами не спостерігалось (рис. 80).

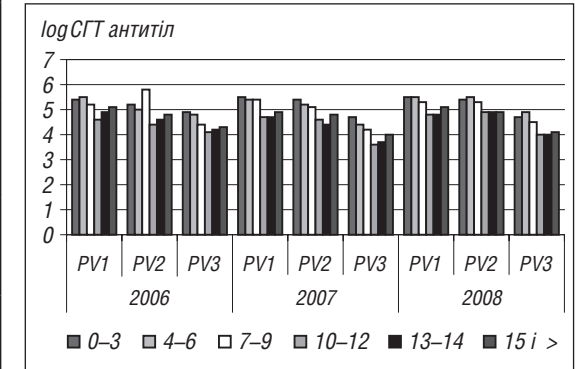


Рис. 80. Рівні СГТ антитіл до поліовірусу трьох типів населення різних вікових груп (2006–2008 рр.)

Ці показники для поліовірусу типів 1 та 2 мали близькі значення. Однак, що стосується серонегативних, то протягом 2005–2009 рр. простежується виражена тенденція до зниження їх частки до поліовірусу типів 2 і 3 та достатньо низьке значення цього показника для поліовірусу типу 1 (рис. 81).

На тлі стабільно високого рівня охоплення щепленнями всіх вікових груп дітей, що підлягають імунізації, це є позитивною прогностичною ознакою щодо зниження ризику формування ПВВП, ймовірності виникнення ВАПП у невакцинованих дітей та недопущення поширення циркуляції “дикого” поліовірусу в разі його завозу на територію країни.

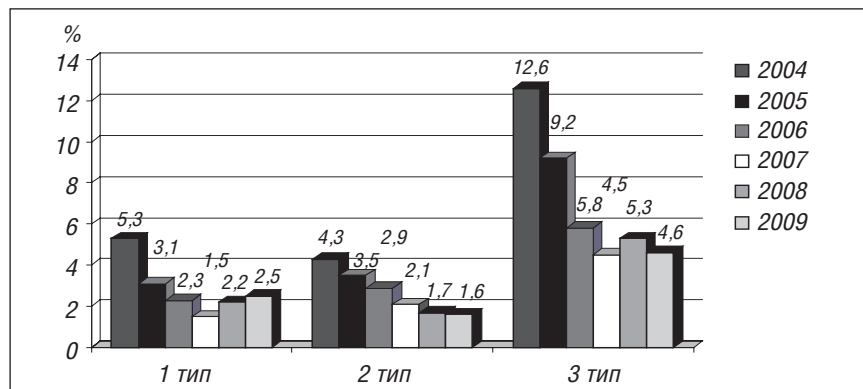


Рис. 81. Частка серонегативних до поліовірусу трьох типів серед щеплених дітей віком від 3 міс. до 15 років

У той же час, зважаючи на проблеми сьогодення, пов'язані з постачанням вакцин та активізацію антивакцинальної кампанії, необхідним є спрямувати зусилля на дотримання схеми календаря щеплень та забезпечення імунізації тих дітей, які з тих чи інших причин не були щеплені вчасно.

Таблиця 56. Динаміка зміни в Україні схем імунізації проти поліомієліту

Кількість щеплень	Схеми імунізації	Роки
9 доз ОПВ	вакцинальний комплекс (3 міс.; 4,5 міс., 6 міс.), ревакцинації (дворазово в 1–2 роки, 2–3 роки; одноразово в 6–7 років, 14–15 років)	до 1995 р.
7 доз ОПВ	вакцинальний комплекс (3 міс.; 4 міс., 5 міс.), ревакцинації (одноразово в 18 міс., 3 роки, 6 років, 14 років)	1996 – кінець 2000 рр.
6 доз ОПВ	вакцинальний комплекс (3 міс.; 4 міс., 5 міс.), ревакцинації (одноразово в 18 міс., 6 років, 14 років)	кінець 2000 р. – початок 2006 р.
6 доз (1-а ІПВ)	вакцинальний комплекс (3 міс.; 4 міс., 5 міс.), ревакцинації (одноразово в 18 міс., 6 років, 14 років)	поступово з 2000 р. по 2005 рр.
6 доз (1-а та 2-а ІПВ)	вакцинальний комплекс (3 міс.; 4 міс., 5 міс.), ревакцинації (одноразово в 18 міс., 6 років, 14 років)	з 2006 р.

До схем імунізації проти поліомієліту, що застосовувалися в Україні, починаючи з кінця 1980-х років (табл. 56), на підставі результатів постійного наукового супроводу періодично вносилися зміни. Вони стосувалися віку проведення щеплень, кількості доз вакцини при ревакцинації, кількості ревакцинацій, виду вакцин, що застосовуються (жива, інактивована).

Перспективою найближчого майбутнього повинний бути перехід на ІПВ на всіх етапах вакцинального комплексу та ревакцинації. Вакцинопрофілактика є і буде залишатися провідною складовою стратегії та тактики збереження Україною статусу держави, вільної від “дикого” поліовірусу.

■ ПІСЛЯМОВА

“Термін “ліквідація інфекційної хвороби” означає повне знищення даної заразної хвороби в межах країни (держави), ряду країн або всієї земної кулі, що супроводжується повним знищенням або зникненням у межах відповідної території збудників даної хвороби, що виключає будь-яку можливість виникнення ліквідованої інфекції у будь-якій формі серед населення даної території без заносу збудника...”

Л.В. Громашевський, 1964 р.

Питання про ліквідацію інфекційних хвороб постало на тлі розвитку епідеміології, мікробіології, вірусології, вакцинології та впровадження вакцинопрофілактики. Вчення про рушійні сили епідемічного процесу стало підставою для наукового обґрунтування спрямованих на них протиепідемічних та профілактичних заходів. Л.В. Громашевський підкреслював, що “...у встановленні принципу неперервності ланцюга наступних один за одним випадків кожної інфекційної хвороби міститься не тільки основна закономірність самого процесу, але й ключ до розуміння його ліквідації” (Л.В. Громашевський, 1965). Він приділяв цьому питанню багато уваги, вважаючи ліквідацію інфекційних хвороб великою теоретичною проблемою епідеміологічної науки. Визначення, яке він дав зазначеному терміну, є таким, що повністю розкриває суть явища. Однак вчений підкреслював, що до вирішення проблеми слід підходити виважено, і наголошував на тому, що “задача ліквідації інфекційної хвороби дуже серйозна та складна, а включення тієї чи іншої інфекції до категорії тих, що підлягають ліквідації, є дуже відповідальним кроком” (Л.В. Громашевський, 1962). Оскільки кожна хвороба є строго специфічним явищем, тому строго специфічною повинна бути і боротьба з нею, провідним стратегічним напрямком якої є вплив на ту рушійну силу епідемічного процесу, яку він у більшому ступені здатний гальмувати.

Саме сприйнятливий організм був визначений як головний об’єкт впливу при формуванні Глобальної ініціативи ліквідації поліомієліту, а основним стратегічним напрямком стала імунопрофілактика – рутинна та масова. Її задачею було досягти такого рівня популяційної несприйнятливості, яка б унеможливила

циркуляцію вірулентного (“дикого”) поліовірусу та призвела б до припинення його існування в природі. Однак час показав, що при плануванні таких глобальних заходів не було враховано взаємозв’язок між функціонуванням усіх складових паразитарної системи, які мають свої біологічні особливості, спрямовані на пристосування до нових умов з кінцевою метою збереження біологічного виду.

Прояви вакцинального процесу на рівні індивідууму та потім і популяції в цілому на тлі різкого зниження циркуляції “дикого” поліовірусу висунули ряд нових проблем, пов’язаних зі зміною гено- та фенотипічних ознак атенуєваних поліовірусів, зростанням прошарку населення з тими чи іншими порушеннями в імунній системі організму, що впливають на якість післявакцинальної відповіді та обумовлюють захворюваність вакцинованих, у тому числі на ВАПП. Зазначене висуває нагальну потребу подальших фундаментальних досліджень детальних механізмів післявакцинальної імунної відповіді з урахуванням уроджених та набутих особливостей макроорганізму. Якщо в процесі реалізації Програми ерадикації заперечувався індивідуальний підхід при вакцинації, особливо під час масових заходів, то на етапі досягнення статусу “вільної” території для його підтримання саме індивідуальний підхід набуває вирішального значення. При цьому обов’язковою умовою подальшого успіху є збереження високого рівня охоплення імунізацією відповідних вікових груп дитячого населення (не нижче 98%).

На прикладі результатів багаторічних власних досліджень та детального аналізу стану проблеми у світі ми намагалися простежити, як під впливом широкомасштабного впровадження імунопрофілактики поліомієліту та інших екзо- та ендемічних чинників змінювалися відносини в паразитарній системі поліовірус – людина та властивості складових цієї системи, що на популяційному рівні проявлялося змінами епідемічного процесу цієї інфекції за кількісними та якісними показниками. Ми вважаємо, що нам удалося показати, як на його характеристику впливали стратегії вакцинації (масова та рутинна), схеми імунізації, види вакцини (жива та інактивована), зокрема їх комбіноване застосування.

Хотілося б ще раз наголосити, що, незважаючи на досягнуті успіхи світової науки, у тому числі й українських вчених, теоретичні засади проблеми поліомієліту залишаються далекими від

вирішення. Проблемними питаннями сьогодення, що потребують подальшого наукового дослідження, є наступні:

1. Можливість тривалої персистенції поліовірусу в організмі осіб зі зміненим імунним статусом, що порушує принцип неперервності наступних один за одним випадків інфекції. Зазначене може бути причиною відновлення циркуляції “дикого” поліовірусу певного кластера після декількох років її припинення, що натепер спостерігається в деяких країнах Африканського континенту та може помилково пов’язуватися з недоліками системи епідеміологічного нагляду за ГВП/поліомієлітом. Крім того, за таких умов відбувається формування іПВВП з вакцинних варіантів поліовірусу як у реципієнта ОПВ, так і тих осіб, що були інфіковані циркулюючим вакцинним вірусом, з наступним його включенням до епідемічного процесу.

2. Випадки ВАПП на тлі застосування ОПВ, зокрема в пацієнтів, що попередньо отримали декілька щеплень живої вакцини. Такі випадки супроводжуються інвалідністю щеплених або осіб, що з ними спілкувалися. Ця проблема повинна одночасно розглядатися як у медичному, так і в біоетичному аспектах. Одним із напрямків вирішення цього питання є визначення генетичної схильності до паралітичного прояву поліомієліту, що зумовлює певні дефекти в механізмі імунної відповіді. Це стосується як ВАПП, так і поліомієліту, етіологічно пов’язаного з “диким” поліовірусом, оскільки по аналогії з іншими інфекціями можна припустити, що далеко не завжди паралітична форма обумовлена високою вірулентністю збудника або впливом певних чинників на організм інфікованого.

3. Проблема циркулюючих поліовірусів вакцинного походження, які утворюються за рахунок природного відбору, уникаючи пресингу імунної системи та набуваючи вірулентності. Вони можуть викликати спорадичні випадки паралітичного поліомієліту або його епідемічні спалахи. Кількість цПВВП, що виявляється щорічно, має тенденцію до зростання.

4. Проблема завозу “дикого” поліовірусу з ендемічних територій у регіони, вільні від його циркуляції, та заходів щодо обмеження його подальшого розповсюдження.

5. Потенційний ризик потрапляння “дикого” поліовірусу до людської популяції через недотримання контейменту (належної

практики зберігання та роботи з небезпечним біологічним матеріалом в умовах лабораторій та виробництва).

6. На тлі припинення циркуляції “дикого” поліовірусу активізація неполіомієлітних ентеровірусів і, як наслідок, спалахи ентеровірусних менінгітів та ентеровірусної інфекції, викликані ентеровірусом типу 71, що за певних умов набувають характеру широкомасштабних епідемій.

7. Можливість еволюції ентеровірусів певних серотипів у бік набуття нейровірулентних властивостей, подібних до “дикого” поліовірусу, тобто поява ентеровірусів-претендентів на заміщення екологічної ніші, що залишається після ерадикації “дикого” поліовірусу.

8. Наукове обґрунтування вибору вакцини при проведенні кампаній масової імунізації (тОПВ, дОПВ чи мОПВ). При таких заходах необхідно урахувати реальний вакцинальний статус та імунологічний статус населення до поліовірусу кожного типу.

9. Подальший вибір безпечних шляхів створення надійної несприйнятливості до поліомієліту населення кожної країни та людської популяції в цілому.

Наведене вище дає підставу стверджувати, що на сучасному інформаційному рівні про ліквідацію інфекційної хвороби або про контроль її захворюваності можна говорити лише тоді, коли існують активні науково-практичні важелі впливу на ланки епідемічного процесу, що базуються на даних фундаментальних досліджень біологічних властивостей збудника, молекулярно-біологічних особливостей функціонування паразитарних систем та їх еволюції, зокрема під впливом активного втручання людини в природний епідемічний процес.

Незважаючи на вагомі успіхи, що досягнуті медичною та біологічною науками за останній період, актуальними залишаються слова видатного вченого академіка Л.В. Громашевського: „Однако было бы ошибкой утверждать, что проблема ликвидации инфекционных болезней может считаться достаточно освоенной как в теоретическом, так и в практическом отношении” (1965 рік). Таким чином, вирішення одного з головних соціальних завдань епідеміології як науки ще потребує наполегливої праці науково-практичної спільноти і конкретної уваги державних структур.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Агол В.И.* “Помехоустойчивость” вирусов // Научная сеть. — <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1157657&uri=1.html>
2. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И.* Взаимосвязь циркуляции энтеровирусов среди населения и в объектах окружающей среды // Профилактическая медицина. Состояние и перспективы: Тез. докл. науч. конф. — Ленинград, 1991. — С. 11.
3. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И.* Загрязнение питьевой воды энтеровирусами в Украине // Химия и технология воды. — 1997. — № 3. — С. 17–21.
4. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И.* К вопросу об энтеровирусной контаминации объектов окружающей среды // Тез. докл. юбилейной конф., посвященной 60-летию Тадж. НИИ эпидемиологии и гигиены. — Душанбе, 1991. — Кн.1. — С. 34.
5. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И.* Полиовирусы в сточных водах // Тез. докл. VII съезда Укр. микробиол. общества. — Киев–Черновцы, 1989. — Ч. II. — С. 190–191.
6. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И.* Циркуляция полиовирусов в абиотических объектах // Гигиена и санитария. — 1991. — №2. — С. 21–24.
7. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И., Бурая Т.А., Грищенко Л.Н.* Использование иммуномодуляторов с целью повышения поствакцинального иммунитета к полиомиелиту в эксперименте // Микробиологический журнал. — 1995. — Т. 57. — № 6. — С. 41–45.
8. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И., Маричев И.Л.* Циркуляция энтеровирусов среди населения и в объектах окружающей среды в регионах функционирования энергокомплексов // Энтеровирусы. Общетеоретические и медицинские аспекты: Тез. докл. Всесоюз. конф. — К., 1991. — С. 25.
9. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И., Синяк Л.И.* Эволюция эпидемического процесса при полиомиелите в современных условиях // Современный этап эволюции эпидемического процесса: Сб. научных трудов. — М., 1989. — С. 74–79.
10. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И., Синяк Л.И., Приходько Е.Ф., Столетняя М.В.* Генетические маркирующие признаки штаммов полиовирусов, выделенных на территории Украины // Вирусы и вирусные заболевания: Респ. межвед. сб. — К., 1989. — Вып.16. — С. 6–9.
11. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И., Синяк Л.И., Приходько Е.Ф., Столетняя М.С.* Вирусы полиомиелита в объектах окружающей среды // Гигиена и санитария. — 1990. — №1. — С. 13–14.
12. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И., Синяк Л.И., Приходько Е.Ф., Столетняя М.В., Трифонова Н.А., Клочко В.И.* Эпидемиология полиомиелита в современных условиях // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 1991. — № 7. — С. 37–41.
13. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И., Яценко К.В.* Энтеровирусы в морской воде // Тез. докл. заседания секции генетических аспектов проблемы “Человек и биосфера” при ГКНТ СССР. — К., 1988. — С. 18.
14. *Бондаренко В.И., Задорожная В.И., Яценко К.В.* Энтеровирусы в речной воде // Гигиенические аспекты изучения биологического загрязнения объектов окружающей среды: Тез. X Всесоюз. конф. — М., 1988. — Ч. II. — С. 79.
15. *Бондаренко В.И., Яценко К.В., Задорожная В.И., Марков А.С., Мальшевский В.П., Долина С.Л., Мельничук В.В.* Вирусно-бактериальное загрязнение воды различного вида водопользования в районе функционирования Трипольской ГРЭС // Кишечные инфекции: Респ. межвед. сб. — К., 1991. — С. 11–14.
16. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И.* Вчення про ентеровірусні інфекції // Інфекційні хвороби. — 1996. — № 2. — С.11–13.
17. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И.* Колективний імунітет до поліомієліту населення, яке живе в зонах жорсткого радіологічного контролю // До 100-річчя заснування КНДІЕІХ: Тези допов. наук.-практ. конф. — К., 1996. — С. 13–14.
18. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И.* Поліомієліт // Будьмо здорові. — 1997. — №1. — С.12.
19. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И., Демчишина І.В., Зубкова Н.Л., Ведмеденко В.В.* Екологічні аспекти вакцинних поліовірусів у сучасний період // Довкілля та здоров'я. — 2007. — №4. — С. 57–59.
20. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И., Засипка Л.І., Гофманський О.О., Красницька Л.В., Трипольська Л.С., Бура Т.О., Зубкова Н.Л.* Результати пошуку нових джерел поліовірусної інфекції // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 1998. — Вип. 24. — С. 88–93.
21. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И., Йова М.А.* Циркуляція ентеровірусів серед населення і в об'єктах навколишнього середовища // Тез. доп. 12 Укр. респ. з'їзду мікробіологів, епідеміологів і паразитологів. — Харків–Київ, 1991. — С. 107.
22. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И., Лауген Е.А., Зубкова Н.Л., Доан С.І., Грищенко Л.М., Бура Т.О., Маричев І.Л.* Гострі в'ялі паралічі в Україні у 1999 році // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 2001. — Вип. 28. — С. 100–145.
23. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И., Синяк Л.И.* Безсимптомне носійство ентеровірусів серед дітей // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 1996. — № 2. — С. 27–28.
24. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И., Синяк Л.И., Бура Т.О.* Стан колективного імунітету до поліомієліту населення України // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 1995. — Вип. 23. — С. 86–93.
25. *Бондаренко В.И., Задорожна В.И., Трифонова Н.О.* Захворюваність на ентеровірусні інфекції на півдні України // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 1995. — Вип. 23. — С. 100–106.
26. *Василенко В.В., Дербак М.А., Задорожна В.И.* Динаміка розповсюженості ентеровірусів серед нейрохворих та у довікллі на Закарпатті // Мат. X з'їзду Товариства мікробіологів України (15–17 вересня 2004 р., Одеса). — Одеса, 2004. — С. 348.
27. *Василенко В.В., Задорожна В.И.* Заболеваемость серозными менингитами в Украине // Современные аспекты реабилитации в медицине (23-25.09.2003 г., Ереван): Материалы I международ. конф. — Ереван, 2003. — С. 74.

28. *Василенко В.В., Задорожна В.І., Аронова М.М.* Характеристика захворюваності на вірусні менингіти в Україні // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 2002. — Вип. 29. — С. 67–72.
29. Вирус полиомиелита // Медицинский гид. — 2010. — <http://www.medicalbrain.ru/virusy/virus-poliomielita.html>
30. *Ворошилова М.К.* Энтеровирусные инфекции человека. — М.: Медицина, 1979. — 360 с.
31. *Ворошилова М.К., Жевандрова В.И., Балаян М.С.* Методы лабораторной диагностики энтеровирусных инфекций. — М.: Медицина, 1964. — 152 с.
32. Воспоминания о М.П. Чумакове / под ред. С.Г. Дроздова, Б.Ш. Нувахова, В.В. Погодиной. — М., 1999. — 224 с.
33. *Гаврюшина Е.С.* Кооперация между белками пикорнавирусов для преодоления защитных механизмов клетки // Журнал общей биологии. — 2009. — Т. 70, № 3. — С. 245–248.
34. *Гендон Ю.З.* Вариабельность штаммов вируса полиомиелита в природе и значение этого фактора при профилактике полиомиелита // Вопросы вирусологии. — 1988. — Т. 33. — С. 137–141.
35. Глобальная ликвидация полиомиелита. Отчет о пятом совещании Глобальной технической консультативной группы по ликвидации полиомиелита, Женева, 8-10 мая 2000 г. — ВОЗ, Женева, 2000. — 40 с.
36. Глобальный план действий для обеспечения безопасного лабораторного хранения диких полиовирусов / ВОЗ. — Женева, 2003. — С. 10–11.
37. *Гриценко Л.М., Бондаренко В.І., Задорожна В.І.* Циркуляція ентеровірусів у стічних водах // Вода і водоочисні технології. — 2002. — №4. — С. 58–61.
38. *Гриценко Л.М., Задорожна В.І., Ширококов В.П.* Про необхідність застосування методів молекулярної епідеміології при моніторингу циркулюючих ентеровірусів в Україні // Зб. мат. з актуальних питань діагностики вірусних інфекцій та їх імунопрофілактики. — К., 2003. — С. 26.
39. *Гурвич Э.Б., Алексина С.Г., Озерцовский Н.А.* Основные клинические формы поствакцинальных осложнений у привитых вирусными вакцинами календаря профилактических прививок // Поствакцинальные осложнения: патогенез, профилактика, лечение (Ленинград, 1991): Материалы Всесоюзной научно-практической конференции. — М., 1991. — С. 24.
40. *Демчишина І.В., Задорожна В.І., Лауген Е.А.* Ефективність епідеміологічного нагляду за поліомієлітом у сучасних умовах // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць Військово-медичної академії. — К., 2007. — Вип. 19. — С. 178–185.
41. *Дроздов С.Г.* М.П. Чумаков и ликвидация полиомиелита на земном шаре // Бюлл. Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. — 2002. — Т. 24, № 6. — <http://medi.ru/doc/15b2402.htm>
42. *Дроздов С.Г.* Современное состояние заболеваемости полиомиелитом, пути и перспективы его иммунопрофилактики // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. — 1982. — № 1. — С. 8–18.
43. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І.* Состояние коллективного иммунитета к полиомиелиту у лиц западных областей УССР // Влияние факторов внешней среды на реактивность организма: Тез. докл. Регион. науч.-практ. конф. — Киев-Ворошиловград, 1990. — Т.1. — С. 30–31.

44. *Задорожна В.І., Торбенко В.В., Бондаренко В.І., Чудная Л.М., Лауген Э.А.* К вопросу об эффективности эпиднадзора за ОВП полиомиелитом в Украине // Актуальные проблемы мед. вирусологии: Материалы науч. конф., посвященной 90-летию со дня рождения М.П. Чумакова (23–25 ноября, 1999) — М., 1999. — Ч.1. — С. 24.
45. *Задорожна В.І.* Вчення Л.В. Громашевського про ліквідацію інфекційних хвороб у світлі сьогодення // Вчення Л.В. Громашевського на сучасному етапі розвитку епідемічного процесу. До 120-річчя від дня народження: Матеріали наук.-практ. конф. — К., 2007. — С. 36–43.
46. *Задорожна В.І.* Особливості епідемічного процесу поліомієліту в сучасних умовах // Тези допов. 13 з'їзду МЕН України. — 1996. — С. 253.
47. *Задорожна В.І.* Проблема ліквідації поліомієліту в Україні // Інфекційні хвороби. — 1996. — № 2. — С. 57.
48. *Задорожна В.І.* Проблема поліомієліту: сьогодення та майбутнє // Сучасна педіатрія. — 2010. — Т. 32, №4. — С. 218.
49. *Задорожна В.І.* Сорбція поліовірусу типу II углеродным сорбентом // Мікробіол. журнал. — 1996 — Т. 58, № 3. — С. 83–87.
50. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І.* Забруднення ентеровірусами води відкритих водоймищ // Ваше здоров'я — 2000. — № 51. — С. 7.
51. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І.* Знову поліомієліт // Будьмо здорові. — 1995. — № 6. — С. 17.
52. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І.* Сучасні проблеми ентеровірусних інфекцій // Сучасні інфекції. — 2001. — № 2. — С. 47–51.
53. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Бура Т.О.* До питання можливості ліквідації поліомієліту // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 1998. — Вип. 24. — С. 94–101.
54. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Зубкова Н.Л., Демчишина І.В., Ведмеденко В.В.* Екологічні аспекти епідеміологічного нагляду за ентеровірусними інфекціями // Довкілля та здоров'я. — 2009. — №3 (50). — С. 11–15.
55. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Зубкова Н.Л., Доан С.І., Гриценко Л.М., Мороз Л.М.* Оцінка захищеності новонароджених від поліовірусної інфекції // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. 1999. — Вип. 25 — С. 147–153.
56. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Зубкова Н.Л., Мойсеева Г.В.* Вакциноасоційований поліомієліт та методи його профілактики // Інфекційні хвороби — 2000. — № 3 — С. 42–45.
57. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Демчишина І.В.* з співавт. Глобальна ініціатива по ліквідації поліомієліту: успіхи та проблеми // Сучасні інфекції. — 2003. — № 2. — С. 12–17.
58. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Демчишина І.В., Бура Т.О., Зубкова Н.Л., Ведмеденко В.В.* Оцінка ефективності застосування вірусологічного методу для діагностики ентеровірусних інфекцій // Профілактична медицина. — 2008. — № 2. — С. 23–28.
59. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Демчишина І.В., Бура Т.О., Зубкова Н.Л., Ведмеденко В.В.* До питання профілактики персистенції вакцинних поліовірусів // Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна

- терапія на догоспітальному та госпітальному етапах: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (27–28 березня 2008 р.) — Харків, 2008. — С. 136–137.
60. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Демчишина І.В., Доан С.І., Бура Т.О., Зубкова Н.Л.* Глобальна ініціатива по ліквідації поліомієліту: успіхи та проблеми // Сучасні інфекції. — 2003. — № 2. — С. 12–18.
 61. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Доан С.І., Бура Т.О., Зубкова Н.Л., Ведмеденко В.В.* Наукові та практичні досягнення лабораторії поліомієліту та інших ентеровірусних інфекцій ДУ “Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України”: 25 років з дня заснування // Профілактична медицина. — 2008. — № 1. — С. 74–77.
 62. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Доан С.І., Зубкова Н.Л., Бура Т.О., Грищенко Л.М., Котлик Л.С., Красницька Л.В., Шевченко Г.А.* Колективний імунітет проти поліомієліту у дітей у період його ерадикації // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 2000. — Вип. 27. — С. 145–150.
 63. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Доан С.І., Зубкова Н.Л., Бура Т.О., Ведмеденко В.В., Демчишина І.В.* Вірусологічний моніторинг у системі епідеміологічного нагляду за ентеровірусними інфекціями та шляхи його удосконалення // Методичні вказівки МР 10.10.2-154-2008. — К., 2008. — 24 с.
 64. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Зубкова Н.Л., Бура Т.О., Ведмеденко В.В.* Характеристика ентеровірусних менінгітів // Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному та госпітальному етапах: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (27–28 березня 2008 р.) — Харків, 2008. — С. 136.
 65. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Зубкова Н.Л., Демчишина В.І., Бура Т.О., Ведмеденко В.В.* Оцінка інтенсивності циркуляції ентеровірусів серед населення та в об'єктах довкілля // Довкілля і здоров'я: Матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. (Тернопіль, 24–25 квітня 2009р.). — Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2009. — С. 31–32.
 66. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Зубкова Н.Л., Маричев І.Л., Грищенко Л.М., Бура Т.О., Доан С.І.* Вплив масового застосування живої поліомієлітної вакцини в Україні на забруднення довкілля ентеровірусами // Довкілля та здоров'я. — 2002. — № 1 (20). — С. 26–28.
 67. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Липська Г.Ю., Сняк Л.І., Міколенко Н.І.* Вивчення природи поліовірусів, що циркулюють в Україні // До 100-річчя заснування КНДІЕІХ: Тези допов. наук.-практ. конф. — К., 1996. — С. 24–25.
 68. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Маричев І.Л., Зубкова Н.Л.* Ентеровірусне забруднення об'єктів довкілля України // Довкілля та здоров'я. — 1997. — № 3. — С. 39–42.
 69. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Мойсєєва Г.В.* Використання інактивованої поліомієлітної вакцини з метою підвищення ефективності вакцинопрофілактики поліомієліту // Укр. мед. часопис. — К., 2001. — № 5 (25). — С. 81–83.
 70. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Мойсєєва Г.В., Лауген Е.А., Зубкова Н.Л., Крамарев С.О., Маричев І.Л., Михайленко Т.Ф., Приходько Є.Ф., Демчиши-*

- на І.В., Доан С.І.* Розповсюдженість гострих в'ялих паралічів у період ерадикації поліомієліту // Сучасні інфекції. — 2001. — № 3. — С. 65–71.
71. *Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Русіна А.А., Мурзова Л.І.* Спалахи поліомієліту в західних областях України // Інфекційні хвороби. — 1996. — № 2. — С. 40–42.
 72. *Задорожна В.І., Бура Т.О., Зубкова Н.Л., Мойсєєва Г.В., Демчишина І.В., Кисляк І.І., Ведмеденко В.В.* Стан імунітету проти поліомієліту населення України протягом 2005–2008 років // Інфекції і паразитарні хвороби в практиці клініциста. Сучасний стан діагностики, лікування та їх запобігання: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (1–2 квітня 2010 р.) — Харків, 2010. — С. 138.
 73. *Задорожна В.І., Васильєва В.А., Кондрашова Н.С., Мойсєєва Г.В.* До питання проведення кампанії додаткової імунізації проти кору та краснухи в Україні Сучасні аспекти військової медицини // Зб. наук. праць Головного військово-медичного клінічного центру “ГВКГ” МО України. — 2009. — Вип. 14. — С. 589–593.
 74. *Задорожна В.І., Грищенко Л.М., Бондаренко В.І., Іванюта С.О., Маричев І.Л.* Вертикальна передача ентеровірусів та їхня роль у перинатальній патології // Соціальна педіатрія, р.: Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей з органічними ураженнями нервової системи. — 2001. — Вип. 1. — С. 95–99.
 75. *Задорожна В.І., Демчишина І.В., Ведмеденко В.В.* Оцінка застосування інактивованої вакцини для профілактики вакциноасоційованого поліомієліту // Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів: Матеріали наук.-практ. конф. — К., 2007. — С. 43–45.
 76. *Задорожна В.І., Демчишина І.В., Зубкова Н.Л., Бондаренко В.І., Бура Т.О.* Захворюваність на вакциноасоційований паралітичний поліомієліт в Україні // Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека (12–13 квітня 2006 р.): Матеріали наук.-практ. конф. — К., 2006. — С. 68.
 77. *Задорожна В.І., Демчишина І.В., Зубкова Н.Л., Бура Т.О., Ведмеденко В.В.* Нейроінфекції ентеровірусної етіології: сучасний стан в Україні // Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (31 березня — 1 квітня 2011 р.) / Під ред. В.П. Малого. — Харків: Апостроф, 2011. — С. 84–85.
 78. *Задорожна В.І., Доан С.І., Демчишина І.В., Зубкова Н.Л.* Шляхи підвищення ефективності лабораторної діагностики в системі епідеміологічного нагляду за поліомієлітом та іншими ентеровірусними інфекціями // Лабораторна діагностика. — 2007. — № 1 (39). — С. 22–26.
 79. *Задорожна В.І., Зубкова Н.Л., Грегірчак Н.М., Дахно І.О.* Оцінка розповсюдженості ентеровірусів серед населення та об'єктів довкілля в Україні // Наукові праці Національного університету харчових технологій. — 2010. — № 32. — С. 83–85.
 80. *Задорожна В.І., Зубкова Н.Л., Демчишина І.В., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Ведмеденко В.В.* Характеристика активності епідемічного процесу ентеровірусних інфекцій в Україні в 2007 році // Профілактична медицина. — 2008. — № 4. — С. 12–16.

81. *Задорожна В.І., Зубкова Н.Л., Мойсеева Г.В., Демчишина І.В.* Епідеміологічна характеристика гострих в'ялих паралічів в Україні та роль інактивованої вакцини в профілактиці вакциноасоційованого поліомієліту // Клініко-епідеміологічні аспекти боротьби та профілактики інфекційних та неінфекційних хвороб серед дітей і дорослих: Матеріали міжнарод. наук.-практ. конф. (Харків, 8–9 квітня 2010 р.). — Харків, 2010. — С. 25–27.
82. *Задорожна В.І., Кисляк І.І., Зубкова Н.Л.* Імунологічна ефективність різних схем специфічної профілактики поліомієліту // Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів: Матеріали наук.-практ. конф. — К., 2007. — С. 41–43.
83. *Задорожна В.І., Маричев І.Л., Іванюта С.О., Процап О.І., Бондаренко В.І., Доан С.І., Бура Т.О., Зубкова Н.Л.* До питання про роль герпес- та ентеровірусів у патології вагітності // Герпесвірусні інфекції — клініка, лікування, діагностика: Матеріал наук.-практ. конф. (15–16 жовтня 2002 р.). — К.: Рутенія, 2002. — С. 38–39.
84. *Задорожна В.І., Маричев І.Л., Литвинов В.Ф., Сергієв В.П.* Про можливість використання вуглецевого високоактивного сорбенту АУ МВ “Дніпро МН” для очищення водопровідної води від ентеровірусного забруднення // Тез. доп. 12 Укр. респ. з'їзду мікробіологів, епідеміологів і паразитологів. — Харків–Київ, 1991. — С. 123.
85. *Задорожна В.І., Мойсеева Г.В.* Вакциноасоційований поліомієліт в Україні // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 2001. — Вип. 28. — С. 92–99.
86. *Задорожна В.І., Мойсеева Г.В.* Порівняльна характеристика живої та інактивованої поліомієлітних вакцин // Матеріали наради-семінару з актуальних питань роботи епідвідділів і вірусологічних лабораторій установ державної санепідслужби МОЗ України (Дніпропетровськ, 24–25 квітня 2002). — К., 2002. — С. 71–72.
87. *Задорожна В.І., Мойсеева Г.В., Бондаренко В.І., Доан С.І., Зубкова Н.Л., Бура Т.О.* Поліомієліт в Україні та стратегії його профілактики // Керовані інфекції: Матеріал наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (14–15 травня 2003 р., м. Івано-Франківськ). — Тернопіль: “Укрмедкнига”, 2003. — С. 85–87.
88. *Задорожна В.І., Мойсеева Г.В., Зубкова Н.Л.* Напруженість специфічного імунітету при різних схемах введення ІПВ та ОПВ // Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека: Матеріали наук.-практ. конф. (12–13 квітня 2006 р.). — К., 2006. — С. 66–67.
89. *Задорожна В.І., Мойсеева Г.В., Зубкова Н.Л., Демчишина І.В., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Ведмеденко В.В.* Характеристика циркуляції вакцинних поліовірусів серед дітей та перспективи її профілактики // Від малюка до дорослого: Міждисциплінарні аспекти фундаментальної і практичної медицини: Матеріали міжнар. наук. медичної конф. — Харків, 2009. — С. 39–40.
90. *Задорожна В.І., Мухарська Л.М., Василенко А.В.* Значення ентеровірусів у патології нервової системи // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 2001. — Вип. 28. — С. 128–133.
91. *Задорожна В.І., Омельченко Л.І., Дудка І.В., Доан С.І., Зубкова Н.Л., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Гриценко Л.М.* Поствакцинальний імунітет проти

- поліомієліту у дітей з ревматоїдними захворюваннями // Педіатрія, акушерство, гінекологія. — 2000. — № 2. — С. 66–67.
92. *Задорожна В.І., Омельченко Л.І., Дудка І.В., Маричев І.Л., Бондаренко В.І., Зубкова Н.Л., Бура Т.О., Мороз Л.В., Процап О.І.* Вивчення гуморального імунітету до поліомієліту, дифтерії та правця у дітей з ревматоїдними захворюваннями // Інфекційні хвороби. — 2000. — № 1 — С. 17–20.
93. *Задорожна В.І., Сельнікова О.П., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Доан С.І., Зубкова Н.Л., Гриценко Л.М., Маричев І.Л., Мойсеева Г.В.* Рівні віруснейтралізуючих антитіл до поліовірусів у новонароджених // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 1999, — № 4 — С. 53.
94. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф.* Молекулярно-генетичні методи в діагностиці інфекційних хвороб і молекулярна епідеміологія // Інфекційні хвороби. Досагнення і проблеми в діагностиці та терапії: Матеріали VIII з'їзду інфекціоністів України: (6–8 жовтня 2010 р., м. Вінниця). — Тернопіль: ТДМУ “Укрмедкнига”, 2010. — С. 370–371.
95. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф.* Молекулярно-генетичні основи епідеміології ентеровірусних інфекцій // Журн. АМН України. — 2009. — Т. 15, № 1. — С. 128–145.
96. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф.* Молекулярно-епідеміологічні аспекти поліовірусної інфекції в умовах ерадикації поліомієліту // Журнал АМН України. — 2008. — Т. 14, № 3. — С. 527–540.
97. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф.* Поліомієліт; проблема ерадикації інфекційних хвороб та біобезпека // Матеріали з питань лабораторної діагностики вірусних інфекцій, що проводять установи державної санепідслужби МОЗ України (додаток) (7–9 серпня 2010 р. м. Іллічівськ). — К., 2010. — С. 32–35.
98. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Бондаренко В.І., Зубкова Н.Л., Бура Т.О., Ведмеденко В.В.* Ентеровірусні інфекції та підходи до їх профілактики // Человек и Лекарство — Украина: Матеріали 1 національного конгреса (г. Киев, 26–28 марта 2008 г.). — К., 2008. — С. 132.
99. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Демчишина І.В., Зубкова Н.Л., Бура Т.О., Ведмеденко В.В.* Поліомієліт: нові проблеми на шляху до ерадикації // Нейроінфекції у практиці клініциста. Проблеми діагностики та лікування: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнарод. участю (31 березня — 1 квітня 2011 р.) / Під ред. В.П. Малого. — Харків: Апостроф, 2011. — С. 86–87.
100. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Демчишина І.В., Зубкова Н.Л., Бура Т.О., Ведмеденко В.В.* Оцінка інформативності результатів обстеження інфекційних хворих у системі епідеміологічного нагляду за гострими в'ялими паралічами/поліомієлітом // Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: Матеріали 15 з'їзду Укр. наук.-мед. товариства МЕП. — Харків, 2011. — С. 45–46.
101. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Зубкова Н.Л., Доан С.І., Бондаренко В.І., Бура Т.О., Ведмеденко В.В.* Вивчення впливу штучного магнітного потоку на інфекційну активність вакцинних штамів поліовірусу типів 1, 2 та 3 *in vitro* // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни: Матеріали наук.-практ. конф. (Львів, 18–19 травня 2006 р.). — 2006. — С. 33.
102. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Мойсеева Г.В.* Етичні аспекти вакцинації // Журн. АМН України. — 2010. — Т. 16, додаток. — С. 57–58.

103. *Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Мойсеева Г.В.* Питання біоетики в проблемі імунопрофілактики // Інтегративна антропология (міжнародний медико-філософський журнал). — 2011. — Т. 17, № 1. — С. 43–46.
104. *Задорожна В.І., Кисляк І.І., Зубкова Н.Л.* Імунологічна ефективність різних схем специфічної профілактики поліомієліту // Епідеміологія, сучасні методи діагностики та профілактики гострих інфекцій дихальних шляхів: Матеріали наук.-практ. конф. — К., 2007. — С. 41–43.
105. *Задорожная В.И.* Влияние теплового загрязнения водоемов на выживаемость энтеровирусов // Новые методы диагностики СПИД, других вирусных и бактериальных инфекций в практике инфекционной и противозидемической службы: Тез. докл. респ. конф. — Алушта, 1990. — С. 75–76.
106. *Задорожная В.И.* Загрязнение энтеровирусами воды водоемов-охладителей АЭС и ГРЭС // Актуальні проблеми екологічної та клінічної імунології: Тез. доп. II-го наукового симпозиуму. — Київ-Луганськ, 1994. — С. 22–23.
107. *Задорожная В.И.* Природа штаммов полиовирусов, выделенных из биотических и абиотических объектов // Тез. докл. заседания секции генетических аспектов проблемы “Человек и биосфера” при ГКНТ СССР. — К., 1988. — С. 51.
108. *Задорожная В.И.* Проблема вакцинопрофилактики полиомиелита в условиях его ликвидации // Здоровье ребенка. — 2007, — № 3. — С. 53–54.
109. *Задорожная В.И.* Циркуляция вирусов полиомиелита в объектах окружающей среды на территории Украины // Детские инфекции: Респ. межвед. сб. — К., 1988. — Вып. 14. — С. 30–33.
110. *Задорожная В.И.* Циркуляция вирусов полиомиелита среди человеческих контингентов и в окружающей среде в современных условиях: Дис. ... канд. мед. наук. — К., 1988. — 196 с.
111. *Задорожная В.И.* Энтеровирусные инфекции в Украине // Врачебное дело. — 1996. — № 3–4. — С. 148–152.
112. *Задорожная В.И.* Энтеровирусы в объектах окружающей среды // Гигиена населенных мест: Респ. межвед. сб. — К., 1990. — Вып. 29. — С. 22–24.
113. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И.* Использование открытых водоемов в рекреационных целях как фактор риска при энтеровирусных инфекциях // Тез. докл. юбилейной конф., посвященной 60-летию Тадж. НИИ эпидемиологии и гигиены. — Душанбе, 1991. — Кн. 1. — С. 32–33.
114. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И.* Роль энтеровирусов в патологии нервной системы // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Кореакова. — 1997. — Т. 97, № 12. — С. 85–86.
115. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И.* Циркуляция полиовирусов среди здоровых лиц // Детские инфекции: Респ. межвед. Сб. — К., 1990. — Вып. 20. — С. 79–82.
116. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Бурая Т.А., Булавко Л.В., Гончар Л.У., Козий А.А., Марков А.С., Герасимова Л.Н., Миколенко Н.И., Яценко К.В., Маричев И.Л.* Изучение коллективного иммунитета к полиомиелиту // Микробиологический журнал. — 1998. — Т.60, № 1. — С. 48–51.

117. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Бурая Т.А., Зубкова Н.Л., Доан С.И., Мойсеева А.В.* Выделение энтеровирусов от больных с инфекционной патологией // Биоресурсы та віруси: Тези II міжнарод. конф. — К., 1998. — С. 57.
118. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Бурая Т.А., Зубкова Н.Л., Маричев И.Л., Мойсеева А.В.* Загрязнение сточных вод Украины энтеровирусами // Биоресурсы та віруси: Тези II міжнарод. конф. — К., 1998. — С. 58.
119. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Донец Л.Н.* Значение энтеровирусов в патологии новорожденных // Врачебное дело. — 1993. — №1. — С. 19–23.
120. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Донец Л.Н., Назарова О.Г.* Имунопрофилактика полиомиелита // Педиатрия, акушерство и гинекология. — 1995. — № 3. — С. 10–12.
121. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Кожан Н.Е., Козий А.А., Синяк Л.И.* К эпидемиологии энтеровирусных инфекций у детей // Педиатрия, акушерство и гинекология. — 1994. — №1. — С. 21–24.
122. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Кожан Н.Е., Синяк Л.И., Грушко Н.И., Козий А.А.* Контаминация пищевых продуктов энтеровирусами // Медико-биологические аспекты разработки пищевых продуктов питания: Тез. докл. науч. конф. — К., 1993. — С. 201.
123. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Литская Г.Ю., Бурая Т.А.* Эпидемиологические аспекты полиовирусной инфекции в Украине // Педиатрия, акушерство и гинекология. — 1995. — №1. — С. 9–12.
124. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Маричев И.Л.* О необходимости совершенствования системы эпиднадзора за энтеровирусными инфекциями // Профилактическая медицина. Состояние и перспективы: Тез. докл. науч. конф. — Ленинград, 1991. — С. 82.
125. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Маричев И.Л.* Особенности профилактики полиомиелита // Журнал практического врача. — 1997. — № 2. — С. 16–18.
126. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Маричев И.Л., Яценко К.В., Йова Н.А., Бурая Т.А., Процап Е.И., Литвинов В.Ф., Сергеев В.П.* О перспективах применения углеродного сорбента “Днепр-МН” для очистки водопроводной воды от вирусно-бактериального загрязнения // Problemele actuale ale epidemiologiei, microbiologiei si parazitologiei contemporane: Materialele congresului III al igienistilor, epidemiologilor, microbiologilor si parazitologilor din Republica Moldova. — Chisinau, 1992. — S. 32–33.
127. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Синяк Л.И.* О необходимости применения иммуномодуляторов при вакцинации против полиомиелита // Оптимальные средства и методы иммунокорректирующей, противовоспалительной и противомикробной терапии: Тез. докл. международн. конф. — Харьков, 1993. — С. 109.
128. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Синяк Л.И.* Энтеровирусы в бытовых сточных водах // Химия и технология воды. — 1997. — Т. 19, № 4. — С. 436–440.
129. *Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Синяк Л.И., Приходько Е.Ф.* Характеристика штаммов полиовирусов, циркулировавших в Украине в 1982–1994 гг. // Микробиологический журнал. — 1998. — Т. 60, № 1. — С. 44–49.

130. *Задорожня В.И., Бондаренко В.И., Степанов И.В., Йова Н.А.* Применение метода иммуноферментного анализа для оценки интенсивности циркуляции энтеровирусов // Детские инфекции: Укр. межвед. сб. — К., 1992. — Вып. 22. — С. 110–113.
131. *Задорожня В.И., Бондаренко В.И., Чудная Л.М.* Полиомиелит: заболеваемость и профилактика // Врачебное дело. — 1991. — №1. — С. 19–24.
132. *Задорожня В.И., Гацук Н.Г.* Изучение случаев заболевания полиомиелитом в Волынской области // Детские болезни: Респ. межвед. сб., — К., 1985. — Вып. 15. — С. 69–73.
133. *Задорожня В.И., Демчишина И.В., Зубкова Н.Л., Бурая Т.А., Ведмеденко В.В.* Состояние популяционного иммунитета к полиомиелиту в Украине // Материалы наук.-практ. конф. з актуальних питань епідеміологічного нагляду та лабораторної діагностики вірусних інфекцій (7–8 вересня 2011 р., м. Іллічівськ). — 2011. — С. 134–135.
134. *Задорожня В.И., Копаница Л.В., Ширококов В.П., Литатникова К.И., Николаенко И.Н., Гордеева Л.К.* Закономерности циркуляции энтеровирусов на территории Украины // Актуальные проблемы мед. вирусологии: Материалы науч. конференции, посвященной 90-летию со дня рождения М.П. Чумакова (23–25 ноября, 1999). — М., 1999. — Ч. 1. — С. 23.
135. *Задорожня В.И., Маричев И.Л.* Использование экспресс-метода для обнаружения энтеровирусов // Энтеровирусы. Общетеоретические и медицинские аспекты: Тез. докл. Всесоюз. конф. — К., 1991. — С. 51.
136. *Задорожня В.И., Маричев И.Л., Бондаренко В.И., Бурая Т.А., Зубкова Н.Л.* Носительство энтеровирусов у детей как опосредованный показатель эффективности иммунизации против полиомиелита // Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — № 27. — С. 40–44.
137. *Задорожня В.И., Маричев И.Л., Бондаренко В.И., Йова Н.А.* Применение метода ИФА для определения напряженности иммунитета к полиомиелиту // Problemele actuale ale epidemiologiei, microbiologiei si parazitologiei contemporane: Materialele congresului III al igienistilor, epidemiologilor, microbiologilor si parazitologilor din Republica Moldova. — Chisinau, 1992. — S. 330.
138. *Задорожня В.И., Маричев И.Л., Бондаренко В.И., Козлова И.А.* Перспективы использования инактивированной полиомиелитной вакцины в Украине // Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — № 23. — С. 75–78.
139. *Задорожня В.И., Маричев И.Л., Омельченко Л.И.* с соавт. Состояние иммунитета к некоторым управляемым инфекциям у детей с аутоиммунными заболеваниями // Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — № 23. — С. 71–74.
140. *Задорожня В.И., Фролов А.Ф., Демчишина И.В., Зубкова Н.Л., Бурая Т.А., Ведмеденко В.В.* Вирусологические исследования в системе эпидемиологического надзора за энтеровирусными инфекциями в Украине // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9. — Приложение № 1. — С. 133
141. *Задорожня В.И., Маричев И.Л., Павлова Н.М.* Сравнительное изучение обнаружения энтеровирусов методом ИФА и на культуре клеток // Новые методы диагностики СПИД, других вирусных и бактериальных

- інфекцій в практиці інфекційної та протиепідемічної служби: Тез. докл. респ. конф. — Алушта, 1990. — С. 13–14.
142. *Задорожня В.И., Фролов А.Ф.* Учение о персистенции вирусов и его связь с эпидемическим процессом // Проблемы та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: Матеріали 15 з'їзду Укр. наук.-мед. товариства МЕП: — Харків, 2011. — С. 156–158.
143. *Задорожня В.И., Фролов А.Ф., Демчишина И.В., Зубкова Н.Л., Бурая Т.А., Ведмеденко В.В.* Вирусологические исследования в системе эпидемиологического надзора за энтеровирусными инфекциями в Украине // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9. — Прилож. 1. — С. 133.
144. *Задорожня В.И., Чудная Л.М., Бондаренко В.И.* Выделение полиовирусов от больных с различной инфекционной патологией в одной из областей УССР // Вирусы и вирусные заболевания: Респ. межвед. сб. — К., 1991. — Вып. 19. — С. 59–62.
145. *Задорожня В.И., Чудная Л.М., Бондаренко В.И.* Состояние коллективного иммунитета к полиомиелиту в условиях иммунопрофилактики // Детские инфекции: Респ. межвед. сб. — К., 1991. — Вып. 21. — С. 35–41.
146. *Задорожня В.И., Ширококов В.П., Бондаренко В.И., Мухарская Л.М., Бурая Т.А., Гриценко Л.Н., Доан С.И., Зубкова Н.Л., Мартынюк В.Ю., Гордеева Л.К.* Проблема энтеровирусных менингитов в Украине // Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика: Материалы VI росс.-итальянской конф. (14–16 декабря, 2000 г.). — С.-Петербург, 2000. — С. 88.
147. *Зубкова Н.Л.* Поствакцинальні віруснейтралізуючі антитіла до поліовірусів трьох типів та чинники, що впливають на їх рівні: Дис. ... канд. біол. наук. — К., 2002. — 149 с.
148. *Зубкова Н.Л.* Інтерферуюча активність вакцинних поліовірусів та інших ентеровірусів *in vitro* // Вестник проблем биологии и медицины. — 2002. — № 4. — С. 27–31.
149. *Зубкова Н.Л., Задорожня В.И.* Взаємодія поліовірусів та бактерій, що входять до складу пробіотиків, у культурі клітин // Герпесвірусні інфекції — клініка, лікування, діагностика: Матеріали наук.-практ. конф. (15–16 жовтня 2002 р.). — К., Рутенія, 2002. — С. 44–45.
150. *Зубкова Н.Л., Задорожня В.И.* Імунна відповідь на введення оральної поліомієлітної вакцини при дисбактеріозі та можливість її корекції препаратами, що містять живі мікроорганізми // Мат. міжнарод. наук.-практ. конф., присвяченої пам'яті Л.В. Громашевського (27–28 листопада 2002 р. м. Київ). — К., 2002. — С. 226–229.
151. *Зубкова Н.Л., Задорожня В.И., Бондаренко В.И., Бура Т.О.* Динаміка рівнів поствакцинальних віруснейтралізуючих антитіл до поліовірусів у дітей різного віку // Матеріали наради-семінару з актуальних питань роботи епідеміологічних відділів і вірусологічних лабораторій установ державної санепідслужби МОЗ України (Дніпропетровськ, 24–25 квітня 2002 р.). — К., 2002. — С. 36.
152. *Зубкова Н.Л., Задорожня В.И., Ланій Ф.І.* Рівень захищеності від поліовірусної інфекції дітей з первинними імунодефіцитами // Зб. мат. з актуальних питань діагностики вірусних інфекцій та їх імунопрофілактики. — К., 2003. — С. 25.

153. *Зубкова Н.Л., Полищук О.І., Ланій Ф.І.* Стан імунітету до поліомієліту у дітей з порушеннями мікробіоценозу кишечника // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 2001. — Вип. 28. — С. 105–109.
154. *Зубкова Н.Л., Рибалко С.Л., Задорожна В.І., Шаніро А.В.* Вивчення впливу нейрамініну на репродукцію поліовірусів у перешеплювальній клітинній культурі НEr-2 // Лабораторна діагностика. — 2002. — №1. — С. 44–47.
155. *Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Короткова Е.А.* с соавт. Ликвидация полиомиелита в мире: внутрिलाбораторная контаминация диким полиовирусом в условиях выполнения Программы безопасного лабораторного хранения диких полиовирусом (контейнента) в Российской Федерации // Вопросы вирусологии. — 2004. — № 1. — С. 11–16.
156. *Кисляк І.І., Задорожна В.І., Зубкова Н.Л.* Аналіз ефективності комбінованих схем імунізації проти поліомієліту // Збірник наук. праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупіка. — 2007. — Вип. 16. — Кн.1. — С. 883–889.
157. *Кисляк І.І., Зубкова Н.Л., Задорожна В.І.* Характеристика популяційного імунітету проти поліомієліту населення України в сучасний період // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць Української військово-медичної академії. — 2008. — Вип. 21. — С. 198–205.
158. *Копаниця Л.В., Задорожна В.І., Ліпатнікова К.І., Ніколаєнко І.М., Бондаренко В.І., Шилов М.В.* Циркуляція ентеровірусів на території України за умов масової імунізації оральною поліомієлітною вакциною // Актуальні питання медичної мікробіології та вірусології: До 100-річчя від дня народження С.С. Дяченка. — К., 1998. — С. 103–105.
159. *Корсун Н., Горова С.* Случай на продлжительна ескреция на ваксинален полиовирус при дете с вроден тежък комбиниран имунен дефицит // Инфектология. — 2004. — Т. 41, № 3. — С. 44–46.
160. *Костюченко В.А., Мезянжинов В.В.* Архитектура сферических вирусом // Успехи биологической химии. — 2002. — Т. 42. — С. 177–192.
161. *Крамарев С.О.* Підходи до діагностики поліомієліту у дітей, аналіз історій хвороби дітей з поліомієлітом та гострими в'ялими паралічами // В кн.: Питання удосконалення епідеміологічного нагляду за гострими в'ялими паралічами у зв'язку з підготовкою до сертифікації України як території, вільної від поліомієліту (під ред. В.І. Задорожної). — Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. — С. 14–19.
162. *Крамарев С.О., Лауген Е.А., Тришкова Л.О., Задорожна В.І., Мартишок В.Ю., Михайленко Т.Ф., Семенова Н.М.* Підходи до ліквідації поліомієліту в Україні // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 1999. — № 4 — С. 52–53.
163. *Кутилова О.К., Липская Г.Ю., Маслова С.В., Агол В.И.* Выделение рекомбинантов между вакцинными штаммами полиовируса от больных полиомиелитом // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 1989. — № 11. — С. 14–20.
164. *Лецинская Е.В., Иванова О.Е., Еремеева Т.П., Садовникова В.Н.* Случаи вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 2000 — 2002 гг. // Рос. мед. журн. — 2004. — № 3. — С. 19–24.

165. *Лецинская Е.В., Латышева И.Н.* Клиника, диагностика и лечение острого полиомиелита. — Методические рекомендации. — М., 1998. — 48 с.
166. *Маричев И.Л., Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Процап Е.И.* Роль персистенции вирусом в формировании поствакцинального иммунитета к полиомиелиту // Идеи Пастера в борьбе с инфекциями: Тез. докл. междунар. симпозиума, посвящ. году Пастера. — С.-Петербург, 1995. — С. 64.
167. *Маричев И.Л., Задорожна В.І.* Вплив герпесної інфекції на імунопрофілактичні заходи // Вакцинопрофілактика керованих інфекцій та її безпека: Матеріали наук.-практ. конф. (12–13 квітня 2006 р.). — К., 2006. — С. 77–78.
168. *Маричев И.Л., Задорожна В.І.* Вплив герпетичної інфекції на імунопрофілактику поліомієліту // Інфекції в практиці клініциста. Антибактеріальна та антивірусна терапія на догоспітальному та госпітальному етапах: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (27–28 березня 2008 р.). — Харків, 2008. — С. 215.
169. *Маричев И.Л., Задорожна В.І.* Імуносупресивна дія герпесвірусів на стан специфічного імунітету до збудників поліомієліту // Проблеми військової охорони здоров'я: Зб. наук. праць Української військово-медичної академії. — 2008. — Вип. 21. — С. 260–268.
170. Механизмы проникновения вирусом в клетку. Биохимические и цитологические аспекты. — 2011. — http://revolution.allbest.ru/medicine/00317058_0.html
171. *Моисеева А.В., Задорожная В.И., Доан С.И., Бондаренко В.И., Бурая Т.А., Булакова В.Б., Сельникова О.П.* Опыт применения инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ) в Украине // Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций: Материалы науч. конф. (22–23 апреля 2004 г., С.-Петербург). — С.-Петербург, 2004. — С. 129.
172. *Моисеева Г., Васильева В., Задорожна В., Кондрашова Н.* Поліомієліт та його профілактика // Ваше здоров'я. — 2010. — № 2. — С. 6.
173. *Моисеева Г.В., Задорожна В.І.* Вивчення ефективності різних схем вакцинопрофілактики поліомієліту в Україні // Лікарська справа. — 2002. — № 2. — С. 85–88.
174. *Некрасевич-Горегляд Н.И.* Циркуляция вируса полиомиелита в г. Киеве в 1956–1966 гг.: Дис. ... канд. мед. наук. — К., 1967. — 16 с.
175. Новые полиовирусные вакцины для использования после ликвидации полиомиелита // ВОЗ: Женева, 2000. — 21 с.
176. *Облапенко Г.П.* Ликвидация полиомиелита в Европе: к 80-летию Санкт-Петербургского института имени Пастера (актовая речь). — С.-Петербург, 2003. — 53 с.
177. *Окшиок В.Г., Орехова Г.И., Задорожная В.И., Колбасин М.С.* К вопросу о состоянии гуморального иммунитета к полиомиелиту // Детские инфекции: Респ. межвед. сб. — К., 1989. — Вип. 19. — С. 53–57.
178. *Омельченко Л.И., Задорожная В.И., Дудка И.В., Ошлянская Е.А., Людвиг Т.А.* Некоторые показатели поствакцинального иммунитета при ревматических болезнях у детей // Таврический медико-биологический вестник. — 2008. — № 2. — С. 4–6.

179. Основные вехи в истории ликвидации полиомиелита: Европейский регион Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) // Бюлл. Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. — 2002. — Т. 24, № 6. — <http://medi.ru/doc/15b24tl.htm>
180. Павлова Н.М., Задорожная В.И., Бондаренко В.И. К вопросу об особенностях полиомиелита в Украине // Современные аспекты военной медицины: Тез. науч.-практич. конф. — Гадяч, 1997. — С. 43.
181. Питання удосконалення епідеміологічного нагляду за гострими в'ялими паралічами у зв'язку з підготовкою до сертифікації України як території, вільної від поліомієліту / За ред. В.І. Задорожної // Тернопіль: "Укрмедкнига", 1999. — 62 с.
182. Плехова Н.Г., Сомова Л.М. Современные представления о механизмах входа вируса в клетку // Успехи современной биологии. — 2009. — Т. 129, № 1. — С. 39–50.
183. Подаваленко А.П., Чумаченко Т.О., Задорожна В.І., Кротенко І.С. Імунопрофілактика в практиці сімейного лікаря (навчальний посібник) // Харків: "Фоліо", 2008 — 222 с.
184. Про проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів // Наказ МОЗ України № 595 від 16.09.2011 р. — 118 с.
185. Розаєва Н.Р., Романенкова Н.И., Николаева Е.А. и др. Динамика выделения вакцинных полиовирусом от первично привитых детей в ходе туровой вакцинации // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: Материалы научн. конф. — М., 1999. — С. 42.
186. Руководство к проведению мероприятий по ликвидации полиомиелита. — М., 1990. — 120 с.
187. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита // Глобальная программа по вакцинации и иммунизации. — РПИ, ВОЗ, Женева. — М., 2005. — 108 с.
188. Рыбалко С.Л., Христова М.Л., Шатира А.В., Варбанец Л.Д., Зубкова Н.Л., Задорожная В.И., Иванская Н.В., Сорокулова И.Б., Грицак Т.Ф., Фурзикова Т.М., Пинчук И.И., Пацковский Ю.В., Дядюн С.Т., Смирнов В.В., Урдачи М.А. Использование новых бактериальных адъювантов при вакцинации против гриппа и полиомиелита // Біополімери і клітина. — 2003. — №3. — С. 262–269.
189. Сейбиль В.Б., Ефимова В.Ф., Лаврова И.К. Проблемы ликвидации полиомиелита в России // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: Тез. докл. научн. конф., посвященной 90-летию со дня рождения М.П. Чумакова. — М., 1999. — С. 46.
190. Сельникова О.П., Задорожная В.И., Моисеева А.В. Тактика иммунопрофилактики полиомиелита в Украине // Ликвидация и элиминация инфекционных болезней — прогресс и проблемы: Материалы междунаро. конгресса (4–5 сентября 2003 г., Санкт-Петербург, Россия). — С.-Петербург, 2003. — С. 45.
191. Сельникова О.П., Задорожная В.І. Участь кафедри мікробіології, вірусології та імунології НМУ ім. О.О.Богомольця в реалізації програми ВООЗ щодо ерадикації поліомієліту в Україні // Професор В.П. Ширококов та

- його наукова школа: до 60-річчя від дня народження та 40-річчя наукової діяльності. — К., 2002. — С. 25–29.
192. Сельникова О.П., Задорожна В.І., Мойсеева Г.В. Сучасна вакцинологія. Вимоги до вакцин // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 1999, № 4 — С.58-59.
193. Сельникова О.П., Задорожна В.І., Чудна Л.М. Оптимізація календаря щеплень — шлях до підвищення ефективності вакцинопрофілактики // Современная педиатрия. — 2005. — № 1 (6). — С. 202–204.
194. Сельникова О.П., Чудна Л.М., Задорожна В.І. Вакцинопрофілактика керованих інфекцій // Ліки України. — 2002. — №5 (58). — С. 46–47
195. Сергеев В.П. Ликвидация полиомиелита в Европейском регионе ВОЗ // Бюлл. Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. — 2002. — Т. 24, № 6. — <http://medi.ru/doc/15b24ed.htm>
196. Сеть полиомиелитных лабораторий. Ежеквартальный бюллетень. — ВОЗ, Женева. — 2006. — № 12, Вып. 4. — С. 4–5.
197. Синяк Л.І., Задорожна В.І., Бондаренко В.І., Марієвський В.Г., Алюшина Л.Л., Зубкова Н.Л. Епідеміологічні особливості поліомієліту в Україні // Проблеми гігієни та епідеміології на залізничному транспорті: Тези допов. І міжнарод. наук.-прак. конф. — Львів, 1998. — С. 160–161.
198. Торбенко В.В., Козлова І.А., Миколенко Н.І., Абдуллаєва М.В., Нечитайло М.Є., Задорожна В.І. Роль ентеровірусів в етіології серозних менингітів в м. Києві в 1998 р. // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. зб. — К., 1999. — Вип. 25. — С. 154–159.
199. Торбенко В.В., Козлова І.А., Миколенко Н.І., Белік М.В., Гордон І.В., Новохацька В.Є., Черненко С.А., Задорожна В.І. Вплив активізації циркуляції поліовірусів в умовах зниження охоплення щепленнями на захворюваність поліомієлітом та стан специфічного колективного імунітету // Дитячі інфекції: Укр. міжвід. збірка. — К., 2000. — Вип. 27. — С.151–156.
200. Фролов А.Ф., Задорожна В.І. Віруси та їх вплив на генофонд популяції людини // Інфекційні хвороби. — 2007. — № 3. — С. 97–101.
201. Фролов А.Ф., Задорожна В.І. Епідеміологія // Енциклопедія сучасної України. — Інститут енциклопедичних досліджень НАНУ, 2009. — Т. 9. — С. 213–214.
202. Фролов А.Ф., Задорожна В.І., Мойсеева Г.В. Вакцинологія та біоетика // Четвертий національний конгрес з біоетики з міжнародною участю (20–23 вересня 2010, Київ). — К., 2010. — С. 40.
203. Фролов А.Ф., Задорожная В.И. Молекулярная эпидемиология вирусных и прионных инфекций. — К.: ДИА, 2010. — 280 с.
204. Фролов А.Ф., Задорожная В.И. Молекулярная эпидемиология и эпидемический процесс // Клініко-епідеміологічні аспекти боротьби та профілактики інфекційних та неінфекційних хвороб серед дітей і дорослих: Матеріали міжнарод. наук.-практ. конф. (Харків, 8–9 квітня 2010 р.). — Харків, 2010. — С. 17–21.
205. Фролов А.Ф., Задорожная В.И., Маричев И.Л., Павлова Н.М. Разработка метода иммунно-ферментного анализа для индикации энтеровирусом в объектах окружающей среды // Актуальные вопросы диагностики инфекционных болезней лабораторных животных, разработка и производ-

- ство современных диагностических тест-систем: Тез. докл. Всесоюз. симпозиума. — М., 1989. — С. 54.
206. *Фролов А.Ф., Маричев И.Л., Задорожна В.И., Павлова Н.М.* Значение метода иммуноферментного анализа в эпидемиологии энтеровирусных инфекций // Применение ИФА в медицине: Тез. респ. конф. — Харьков, 1989. — С. 67.
207. *Фролов А.Ф., Рыбалко С.Л., Маричев И.Л., Задорожная В.И., Павлова Н.М., Степанов И.В.* Использование иммуноферментного метода для обнаружения энтеровирусов // Врачебное дело. — 1990. — № 2. — С. 113–114.
208. *Фролов А.Ф., Сельникова О.П., Задорожна В.И., Доан С.И., Моисеева А.В., Демчишина И.В., Бондаренко В.И., Бурая Т.А.* Оценка инактивированной вакцины в иммунопрофилактике полиомиелита в Украине // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — М., — 2005. — № 1. — С. 49–57.
209. *Черкасова Е.А., Липская Г.Ю., Белова Г.И., Бондаренко В.И., Задорожная В.И., Иванова О.Е., Конторович В.Б., Королева Г.А., Кутателадзе Т.Н., Максумов С.С., Синяк Л.И., Дроздов С.Г.* Обнаружение штаммов вируса полиомиелита в природных изолятах и их идентификация с помощью полимеразной цепной реакции // Журн. молекулярной генетики, микробиологии и вирусологии. — 1996. — № 2. — С. 25–31.
210. *Чернишова Л.Л., Самарин Д.В.* Первинні комбіновані імунодефіцити у дітей (діагностика і тактика ведення): навчальний посібник. — К., 2004. — 240 с.
211. *Чернишова Л.Л.* Комбіновані вакцини: роль у збільшенні показників охоплення й своєчасності вакцинації // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2011. — № 2. — С. 56–59.
212. *Чернишова Л.Л., Лапій Ф.І., Задорожна В.І., Зубкова Н.Л.* Вивчення ад'ювантних властивостей молочнокислих бактерій при ревакцинації оральною поліомієлітною вакциною в плацебо-контрольованому дослідженні // Збірник наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шурика. — 2001. — Вип.10, кн.1. — С. 837–842.
213. *Чудна Л.М., Окснюк В.Г., Синяк Л.І., Задорожна В.І., Бельдій В.І.* Характеристика захворюваності на поліомієліт на сучасному етапі // Педіатрія, акушерство і гінекологія. — 1986. — № 2. — С. 24–26.
214. *Чудная Л.М., Задорожная В.И.* Вируснейтрализующие антитела к полиовирусу трех типов у беременных женщин // Влияние факторов внешней среды на реактивность организма: Тез. докл. регион. науч.-практ. конф. — Киев-Ворошиловград, 1990. — Т.1. — С. 73.
215. *Чудная Л.М., Задорожная В.И., Бондаренко В.И., Зубкова Н.Л.* Проблема вакциноассоциированного полиомиелита в Украине // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: Материалы науч. конф., посвященной 90-летию со дня рождения М.П. Чумакова (23–25 ноября, 1999). — М., 1999. — Ч. 1. — С. 52.
216. *Чудная Л.М., Окснюк В.Г., Мошчиц П.С., Бондаренко В.И., Синяк Л.И., Задорожная В.И.* Методические рекомендации по эпидемиологии, диагностике, лечению и профилактике полиомиелита. — К., 1985. — 22 с.
217. *Чудная Л.М., Окснюк В.Г., Синяк Л.И., Задорожная В.И.* Характеристика полиомиелита в УССР в условиях плановой вакцинопрофилактики //

- Актуальные проблемы мед. вирусологии: Тез. докл. конф. — М., 1985. — С. 11–12.
218. *Чудная Л.М., Тришкова Л.А.* Полиомиелит. — К.: Здоров'я, 1987. — 104 с.
219. *Широбоков В.П., Задорожна В.И., Липатникова К.И., Бондаренко В.И., Корнюшенко О.Н., Шилов М.В., Николаенко И.Н., Мороз Л.В., Копаница Л.В.* Украина в программе ВОЗ по ликвидации полиомиелита в мире // Вісник Сумського державного Університету: с. Медицина. — 2001. — Т. 32, № 11. — С.16–41.
220. *Широбоков В.П., Задорожна В.І.* Імунопрофілактика поліомієліту: минуле, сучасне, майбутнє // Сучасні інфекції. — 2009. — № 3–4. — С. 54–61.
221. *Широбоков В.П., Голлинг Э.В., Корнюшенко О.Н., Негребецкая Э.Н.* Иммуносупрессивное действие живой полиовирусной вакцины и возможности медикаментозной коррекции.// Актуальные вопросы иммунологии и иммунопатологии. Сб научн. трудов Ростовского университета — 1988. — С. 52–54.
222. *Широбоков В.П., Задорожна В.І., Бобир В.В., Гриценко Л.М.* Ентеровірусні інфекції: проблеми на шляху до ерадикації поліомієліту // Сучасні інфекції. — 2008. — № 3. — С. 61–72.
223. *Широбоков В.П., Задорожна В.І., Липатникова К.І., Копаница Л.В., Николаенко І.М., Бондаренко В.І.* Ентеровірусні інфекції в Україні та методи їх етіологічної діагностики // Проблеми медицини. — 1998. — № 3. — С. 16–20.
224. *Широбоков В.П., Якименко А.И., Корнюшенко О.Н.* с соавт. Применение бентонита для выявления энтеровирусов у человека и во внешней среде // Методические рекомендации. — К., 1986. — 22 с.
225. *Шляхтянко Л.И., Лялина Л.В., Третьякова В.И., Ясинский А.А.* эпидемиологический надзор за полиомиелитом на этапе его ликвидации: пособие для врачей. — С.-Петербург, 2000. — 32 с.
226. *Acute flaccid paralysis associated with circulating vaccine-derived poliovirus-Philippines, 2001* // MMWR. — 2001. — Vol. 50, № 40. — P. 874–875.
227. *Acute Poliomyelitis: Annual Corrected Notifications & Deaths, England & Wales 1912–2007.* — Health Protection Agency. — 2011. — <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Polio/EpidemiologicalData/polioAccutePoliomyelitisAnnualNotifDeathsEW/>
228. *Adua F., Iherb J., Bukbuk D.* et al. Isolation of recombinant type 2 vaccine-derived poliovirus (VDPV) from a Nigerian child // *Virus Research.* — 2007. — Vol. 127, № 1. — P. 17–25.
229. *Agol V.I.* Vaccine-derived polioviruses // *Biologicals.* — 2006. — Vol. 34. — P. 103–108.
230. *Al-Dhahry S.H., Koul R.L., Al-Busaidy S.M.* et al. Poliomyelitis in Oman. I. The last outbreak?// *Acta Trop.* — 2001. — Vol. 80, № 2. — P. 125–130.
231. *Andrus J.K., Strebel P.M., Deqwadros C.A., Olive J.M.* Risk of vaccine-associated paralytic poliomyelitis in Latin America, 1989 — 91 // *Bull. WHO.* — 1995. — Vol. 73, № 1. — P. 33–40.
232. *Angelillo IF, Pavone L, Rito D.* Acute flaccid paralysis surveillance in Southern Italy // *Public Health.* — 2001. — Vol. 115, № 2. — P. 130–1302.
233. *Arita M., Zhu S. L., Yoshida H.* et al. A Sabin 3-derived poliovirus recombinant contained a sequence homologous with indigenous human enterovirus

- species C in the viral polymerase coding region // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79. — P. 12650–12657.
234. *Arumanayagam P., Mendis N.M.P.* Outbreak of Poliomyelitis in Ceylon in 1962 // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — Vol. 14, № 3. — 1965. — P. 440–447.
235. *Badham J.* Paralysis in childhood. Four remarkable cases of suddenly induced paralysis in the extremities without any apparent cerebral or cerebrospinal lesion // *London. Med. Gaz.* — 1835. — № 17. — P. 215–218.
236. *Baert L., Uyttendaele M., Stals A.* et al. Reported foodborne outbreaks due to noroviruses in Belgium: the link between food and patient investigations in an international context // *Epidemiol. Infect.* — 2009. — Vol. 137, № 3. — P. 316–325.
237. *Baliga A.V.* Papers and discussions presented at the second international poliomyelitis conference, Copengagen, Philadelphia. — 1952. — P. 145.
238. *Banerjee K, Sahu S, Sarkar S.* Strategies for eradication of poliomyelitis — the Indian experience // *Indian J. Public Health.* — 2000. — Vol. 44, № 1. — P. 5–14.
239. *Banzhoff A., Donner–Banzhoff N., Schwenke C.* et al. Combined vaccine against tetanus, diphtheria and polio. A randomized controlled study of immunogenicity and tolerance // *Fortschr. Med.* — 2001. — Vol. 118, № 4. — P. 169–172.
240. *Bartman W., Biernawska J., Labuz–Roszak B.* et al. Zespol post–polio. Opis przypadku // *Neurol. i neurochir. pol.* — 2004. — Vol. 38, № 4. — P. 335–339.
241. *Bassioni L., Barakat I., Nasr E., Gourville E.M.* et al. Prolonged detection of indigenous wild polioviruses in sewage from communities in Egypt // *Am. J. Epidemiol.* — 2003. — Vol. 158, № 8. — P. 807–815.
242. *Belnap D.M., Filman D.J., Trus B.L.* et al. Molecular tectonic model of virus structural transitions: The putative cell entry states of poliovirus // *J. Virol.* — 2000. — Vol. 74. — P. 1342–1354.
243. *Belsham G.J., Normann P.* Dynamics of picornavirus RNA replication within infected cells // *J. Gen. Virol.* — 2008. — Vol. 89, № 2. — P. 485–493.
244. *Berner R., Boisnard F., Thomas S.* et al. Safety and immunogenicity of a fully liquid DTAP5–IPV–HIB versus DTAP3–HBV–IPV/HIB as a booster at 11–18–months of age coadministered with PCV7 // 28th annual meeting of the European society for paediatric infectious diseases — ESPID (Nice, France, May 4–8, 2010). — file:///F:/Abstracts/pdf/643.pdf
245. *Bhunia A.K.* Foodborne microbial pathogens: mechanisms and pathogenesis. — Springer, 2008. — 276 p.
246. *Blomqvist S., Bruu A.L., Stenvik M., Hovi T.* Characterization of a recombinant type 3/type 2 poliovirus isolated from a healthy vaccinee and containing a chimeric capsid protein VP1 // *J. Gen. Virol.* — 2003. — Vol. 84. — P. 573–580.
247. *Bompart F.* Vaccination strategies for the last stages of global polio eradication // *Indian Pediatr.* — 2005. — Vol. 42, № 2. — P. 163–169.
248. *Bostina M., Bubeck D., Schwartz C.* et al. Single particle cryoelectron tomography characterization of the structure and structural variability of poliovirus–receptor–membrane complex at 30 Å resolution // *J. Struct. Biol.* — 2007. — Vol. 60, № 2. — P. 200–210.
249. *Bostina V., Levy H., Filman D.J., Hogle J.M.* Poliovirus RNA is released from the capsid near a twofold symmetry axis // *J. Virol. J.* — 2011. — Vol. 85, № 2. — P. 776–783.
250. *Boulay C., Hamonet C., Galaup N.* et al. Related diagnosis of medullar compression in a case of post-polio syndrome // *Ann. Readapt. Med. Phys.* — 2001. — Vol. 44, № 3. — P. 150–152.
251. *Brandenburg B., Lee L.Y., Lakadamyali M.* et al. Imaging poliovirus entry in live cells // *PLoS Biology.* — 2007. — Vol. 7, № 5. — e183. doi: 10.1371/journal.pbio.0050183 — <http://www.plosbiology.org/article/info:doi/10.1371/journal.pbio.0050183>
252. *Bro–Jorgenson J.* Eradication of polio — and then what ? // *EPI-news.* — 2000. — N 10. — P.1–2.
253. *Bubeck D., Filman D.J., Cheng N.* et al. The structure of the poliovirus 135S cell entry intermediate at 10–angstrom resolution reveals the location of an externalized polypeptide that binds to membranes // *J. Virol.* — 2005. — Vol. 79. — P. 7745–7755.
254. *Bubeck D., Filman D.J., Hogle J.M.* Cryo–electron microscopy reconstruction of a poliovirus–receptor–membrane complex // *Nat. Struct. Mol. Biol.* — 2005. — Vol.12. — P. 615–618.
255. *Buisman A.M., Abbink F., Schepp R.M.* et al. Preexisting poliovirus–specific IgA in the circulation correlates with protection against virus excretion in the elderly // *J. Infec. Dis.* — 2008. — Vol. 197, № 5. — P. 698–706.
256. *Burns C.C., Shaw J., Campagnoli R.* et al. Modulation of poliovirus replicative fitness in HeLa cells by deoptimization of synonymous codon usage in the capsid region // *J. Virol.* — 2006. — Vol. 80, № 7. — P. 3259–3272.
257. *Butot S., Putallaz T., Sánchez G.* Procedure for rapid concentration and detection of enteric viruses from berries and vegetables // *Appl. Environ. Microbiol.* — 2007. — Vol. 73, № 1. — P. 86–92.
258. *Cammack N., Phillips A., Dunna G.* et al. Intertypic genomic rearrangements of poliovirus strains in vaccinees // *J. Virol.* — 1988. — Vol. 167, № 2. — P. 507–514.
259. *Carmichel T., Gibson J.H.N., Keisther H.G.V.* Problems in eradicating poliomyelitis from South Africa // *S. Afr. Med. J.* — 1981. — № 11. — P. 374–376.
260. Cases of polio in Hispaniola // *Post–Polio Health (ISSN 1066–5331).* — Vol. 17, № 1, Winter 2001. — <http://www.post-polio.org/edu/pphnews/pph17-1e.html>
261. *Cello J., Paul A.V., Wimmer E.* Chemical synthesis of poliovirus cDNA: generation of infectious virus in the absence of natural template // *Science.* — 2002. — Vol. 297, № 5583. — P. 1016–1018.
262. *Georgescu M., Delpyroux F., Cranic R.* Tripartite genome organization of a naturel type 2 vaccine/non vaccine recombinant poliovirus // *J. Cren. Virol.* — 1995. — Vol. 9, № 76. — P. 2343–2348.
263. *Cherkasova E., Laassri M., Chizhikov V., Korotkova E.* et al. Microarray analysis of evolution of RNA viruses: evidence of circulation of virulent highly divergent vaccine–derived polioviruses // *J. Proc. Acad. Sci. USA.* — 2003. — Vol. 100, № 16. — P. 9398–9403.
264. *Cherkasova, E.A., Yakovenko, M.L., Rezapkin* 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 // 2005. — J. Virol. — Vol. 79. — P. 1062–1070.
265. Chia C.Y., Tsenga F.C., Liu D.P. et al. Investigations of clinical isolations of oral poliovirus vaccine strains between 2000 and 2005 in southern Taiwan // J. Clin. Virol. — 2009. — Vol. 45, № 2. — P. 129–134.
266. Chiba Y., Hikita K., Matuba T. et al. Active surveillance for acute flaccid paralysis in poliomyelitis high-risk areas in southern China // Bull. World Health Organ. — 2001. — Vol. 79, № 2. — P. 103–110.
267. Chiba Y., Kobayashi M., Chosa T. et al. Molecular epidemiology of type 2 vaccine-associated paralytic poliomyelitis in China // Jpn. J. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 56. — P. 181–183.
268. Chitsike I., Furth R. Paralytic poliomyelitis associated with live oral poliomyelitis vaccine in child with HIV infection in Zimbabwe: case report // BMJ. — 1999. — Vol. 7187, № 318. — P. 841–843.
269. Chumakov K., Ehrenfeld E. New generation of inactivated poliovirus vaccines for universal immunization after eradication of poliomyelitis // Clin. Infect. Dis. — 2008. — Vol. 47, № 12. — P. 1587–1592.
270. Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E., Agol V.I. Vaccination against polio should not be stopped // Nat. Rev. Microbiol. — 2007. — Vol. 12, № 5. — P. 952–958.
271. Circulating vaccine-derived poliovirus (cVDPV) 2000–2011 — Global Polio Eradication. — <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek/Circulatingvaccinederivedpoliovirus.aspx>
272. Cohen H. The immunological basis of the administration of DTP-polio vaccine // Verh K Acad Geneesk Belg. — 2000. — Vol. 62, № 4. — P. 245–267.
273. Coleman J.R., Papamichail D., Skiema S. et al. Virus attenuation by genome-scale changes in codon pair bias // Science. — NY: 2008. — Vol. 320, № 5884. — P. 1784–1787.
274. Colmer G. Paralysis of teething children // Am. J. Med. Sci. — 1843. — n.s., № 5. — P. 248
275. Crainic R., Blondel B., Candrea A. et al. Antigenic modification of attenuated Sabin type 1 poliovirus by in vitro passages at supraoptimal temperatures // Prod. and. Explot. Exist. and New Anim. Cell Substrat. Proc. Joint ESACT / JABS Meet., Gardone Riviera, 21–25 May, 1984. — Basel e.a. — 1985. — P. 343–346.
276. Crotty S., Saleh M.-C., Gitlin L. et al. The poliovirus replication machinery can escape inhibition by an antiviral drug that targets a host cell protein // J. Virol. — 2004. — Vol. 78. — P. 3378–3386.
277. Cuervo N.S., Guillot S., Romanenkova N. et al. Genomic features of intertypic recombinant sabin poliovirus strains excreted by primary vaccines // J. Virol. — 2001. — Vol. 75. — P. 5740–5751.
278. Dahourou G., Guillot S., Le Gall O., Crainic R. Genetic recombination in wild-type poliovirus // J. Gen. Virol. — 2002. — Vol. 83. — P. 3103–3110.
279. Danthi P., Tosteson M., Li Q.H., Chow M. Genome delivery and ion channel properties are altered in VP4 mutants of poliovirus // J. Virol. — 2003. — Vol. 77. — P. 5266–5274.
280. Davies A.M., Marberg K., Goldblum N. et al. Epidemiology of poliomyelitis in Israel, 1952–59 with Evaluation of Salk vaccination during a three-year period // Bull. WHO. — 1960. — Vol. 23. — P. 53–72.

281. Dedepsidis E., Pliaka V., Kyriakopoulou Z. et al. Complete genomic characterization of an intertypic Sabin 3/Sabin 2 capsid recombinant // FEMS Immunol. Med. Microbiol. — 2008. — Vol. 52. — P. 343–351.
282. Determination of poliovirus-specific IgA in saliva by ELISA tests // Virus Weekly. — 2005. — <http://www.newsr.com/newsletters/Virus-Weekly/2005-07-26/07262005333125RW.html>
283. Dick G. Immunity to poliomyelitis [letter] // Br. Med. J. — 1963. — Vol. 5370, № 2. — P. 1468–1469.
284. Dittmann S. Vaccine safety: risk communication — a global perspective // Vaccine. — 2001. — № 19 (17–19). — P. 2446–2456.
285. Domingo E., Martin V., Perales C. Viruses as quasispecies: biological implications // Current topics in microbiology and immunology. — 2006. — Vol. 299. — P. 51–82.
286. Domingo E., Martinez-Salas E., Sobrino F. et al. The quasispecies (extremely heterogeneous) nature of viral RNA genome populations: biological relevance — a review // Gene. — 1985. — Vol. 40. — P. 1–8.
287. Dougherty J.D., White J.P., Lloyd R.E. Poliovirus-mediated disruption of cytoplasmic processing bodies // J. Virol. — 2011. — Vol. 85. — P. 64–75.
288. Dragunsky EM, Ivanov AP, Wells VR, et al. Evaluation of immunogenicity and protective properties of inactivated poliovirus vaccines: a new surrogate method for predicting vaccine efficacy // J. Infect. Diseases. — 2004. — Vol. 190, № 8. — P. 1404–1412.
289. Dutta A. Epidemiology of poliomyelitis — options and update // Vaccine. — 2008. — Vol. 26, № 45. — P. 5767–5773.
290. Edwards E.A., Grant C.C., Huang Q.S. et al. A case of vaccine-associated paralytic poliomyelitis // J. Paediatr. Child. Health. — 2000. — Vol. 36, № 4. — P. 408–411.
291. Edwards K.M., Decker M.D. Combination vaccines // Infect. Dis. Clin. North. Am. — 2001. — Vol. 15, № 1. — P. 209–230.
292. Eerovirus Research Centre: Mumbai — 400012 // <http://www.icmr.nic.in/icmrsql/insprofile.asp?insno1=000513>
293. Egger D., Bienz K. Intracellular location and translocation of silent and active poliovirus replication complexes // J. Gen. Virol. — 2005. — Vol. 86. — P. 707–718.
294. Eichenlaud D. AIDS und human immunodeficiency virus (HIV) — antikorper-nachweis bei neugeborenen und sauglingen // Eine Herausforderung an Perinatologen und Padiater. Sozialpadiatere. — 1986. — № 8. — P. 527–530.
295. Ertem M., Sarac A., Tumay S. Poliomyelitis eradication programme: acute flaccid paralysis surveillance in mardin and five other provinces around Mardin, Turkey 1998 // Public Health. — 2000. — Vol. 114, № 4. — P. 286–290.
296. Falleiros-Carvalho LH. Polio eradication remains a challenge // Vaccine. — 2009. — Vol. 27, № 21. — P. 2731–2732.
297. Farbu E., Rekand T., Tysnes O.B. et al. GM1 antibodies in post-polio syndrome and previous paralytic polio // J. Neuroimmunol. — 2003. — Vol. 139, № 1–2. — P. 141–144.
298. Felderhof M.K, Hendriks L.H., van Houten M.A. et al. IgG responses after an extra acellular pertussis booster vaccination in dutch children at 9 years of age // 28th annual meeting of the European society for paediatric infectious

- diseases — ESPID (Nice, France, May 4–8, 2010). — file:///F:/Abstracts/pdf/643.pdf
299. *Fino V.R., Kniel K.E.* Comparative recovery of foodborne viruses from fresh produce // *Foodborne Pathog. Dis.* — 2008. — Vol. 6, № 5. — P. 819–825.
300. *Fiore L., Pierangeli A., Lombardi F.* et al. Antigenic and biochemical characterization of poliovirus type 2 isolated from two cases of paralytic disease // *Intervirology.* — 1987. — Vol. 27, № 4. — P. 196–204.
301. *Ford D.J., Ropka S.L., Collins G.H., Jubelt B.* The neuropathology observed in wild-type mice inoculated with human poliovirus mirrors human paralytic poliomyelitis // *J. Microb. Pathog.* — 2002. — Vol. 33, № 3. — P. 97–107.
302. *Furesz J.* Developments in the production and quality control of poliovirus vaccines — Historical perspectives // *Biologicals.* — 2006. — Vol. 34, № 2. — P. 87–90.
303. *Gadea I., Escorihuela R., Cuenca M.* et al. Bronquitis aguda y vacunación oral con poliovirus atenuado // *Enferm. Infec. Y. microbiol. Clin.* — 1995. — Vol. 13, № 4. — P. 267–268.
304. *Gavrilin G.V., Cherkasova E.A., Lipskaya G.Y.* et al. Evolution of circulating wild poliovirus and of vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient: a unifying model // *J. Virol.* — 2000. — Vol. 74, № 16. — P. 7381–7390.
305. *Georgopoulou A., Markoulatos P.* Sabin type 2 polioviruses with intertypic vaccine/vaccine recombinant genomes // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 20. — P. 792–799.
306. Global Polio Eradication Initiative Strategic Plan, 2004/MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. — 2004. — № 53 (5). — P. 107–108.
307. Global progress toward laboratory containment of wild polioviruses // *Morbidity and mortality weekly report.* — 2001. — Vol. 50, № 29. — P. 620–623.
308. *Gouandjika I., Rakoto A.M., Akoua-Koffi C.* et al. Circulation of the poliovirus in endemic zones with children vaccinated by the oral polio vaccine // *Bull. Soc. Pathol. Exot.* — 2000. — Vol. 93, № 3. — P. 198–201.
309. *Grant R.A., Hivemath C., Filman D.J.* et al. Structures of poliovirus complexes with antiviral drugs: implications for viral stability and drug design // *Curr. Biol.* — 1994. — № 4. — P. 784–797.
310. *Grassly N.C., Jafary H., Bahl S.* et al. Asymptomatic wild-type poliovirus infection in India among children with previous oral poliovirus vaccination // *J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 201, № 10. — P. 1535–1543.
311. *Grassly N.C., Jafary H., Bahl S.* et al. Mucosal immunity after vaccination with monovalent and trivalent oral poliovirus vaccine in India // *J. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 200, № 5. — P. 794–801.
312. *Grassly N.C., Wenger J., Durrani S.* et al. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case-control study // *Lancet.* — 2007. — Vol. 369, № 9570. — P. 1356–1362.
313. *Grimprel E., Wysocki J., Boisnard F.* et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTAP5-IPV-HIB versus DTAP3-IPV/HIB coadministered with PCV7: fourth dose at 12–18 months of age // 28th annual meeting of the European society for paediatric infectious diseases — ESPID (Nice, France, May 4–8, 2010). — file:///F:/Abstracts/pdf/643.pdf
314. *Gromeier M., Alexander L., Wimmer E.* Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants //

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1996. — Vol. 93. — P. 2370–2375.
315. *Guillot S., Caro V., Cuervo N.* et al. Natural genetic exchanges between vaccine and wild poliovirus strains in humans // *J. Virol.* — 2000. — Vol. 74. — P. 8434–8443.
316. *Hadida M., Cuevas L.E., Moghadami A.* et al. Role of provocation poliomyelitis in vaccine-associated poliomyelitis // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1997. — № 3. — P. 658–662.
317. *Halsey N.A., Pinto J., Espinosa-Rosales F.* et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom // *Bulletin WHO.* — 2004. — Vol. 82, № 1. — P. 3–8.
318. *He Y., Mueller S., Chipman P.R.* et al. Complexes of poliovirus serotypes with their common cellular receptor CD155 // *J. Virol.* — 2003. — Vol. 77. — P. 4827–4835.
319. *Headley J.L.* What is post-polio syndrome? — Post-Polio Health International. — <http://www.post-polio.org/edu/pps.html>
320. *Heine J.* Beobachtungen über lahmungszustände der unteren extremitäten und deren bhandlung. — Stuttgart: FH Kohler, 1840.
321. *Heredia N., Wesley I., Garcia S.* Microbiologically Safe Foods. — John Wiley and Sons, 2009. — 667 p.
322. *Herremans T.M., Reimerink J.H., Buisman A.M.* et al. Induction of mucosal immunity by inactivated poliovirus vaccine is dependent on previous mucosal contact with live virus // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 5011–5018.
323. *Herremans T.M., Kimman T.G., Conyn van Spaendonck M.A.E.* et al. Immunoglobulin A as a serological marker for the (silent) circulation of poliovirus in an inactivated poliovirus-vaccinated population // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 34, № 8. — P. 1067–1075.
324. *Hogle J.M.* Poliovirus cell entry: common structural themes in viral cell entry pathways // *Annu. Rev. Microbiol.* — 2002. — Vol. 56. — P. 677–702.
325. *Horie H., Miyazawa M., Ota Y.* et al. Analysis of the accumulation of mutants in Sabin attenuated polio vaccine viruses passaged in Vero cells // *Vaccine.* — 2001. — Vol. 19, № 11–12. — P. 1456–1459.
326. *Horie H., Yoshida H., Matsuura K., Miyazawa M.* et al. Isolation of vaccine-derived type 1 polioviruses displaying similar properties to virulent wild strain Mahoney from sewage in Japan // *J. Med. Virol.* — 2002. — Vol. 68, № 3. — P. 445–451.
327. *Hovi T.* Inactivated poliovirus vaccine and the final stages of poliovirus eradication // *Vaccine.* — 2001. — № 19. — P. 2268–2272.
328. *Hovi T., Lindholm N., Savolainen C., Stenvik M.* et al. Evolution of wildtype 1 poliovirus in two healthy siblings excreting the virus over a period of 6 months // *J. Gen. Virol.* — 2004. — Vol. 85. — P. 369–377.
329. <http://www.virology.net/Tutorials/224tut1/Polio2.html>
330. *Hunt R., Hunt M.* Virology — chapter ten part three: Replication polio, rhino and other picornaviruses // *Microbiology and Immunology On-line.* — 2010. — <http://pathmicro.med.sc.edu/virol/polio.htm>
331. Immunisation Green Book — Chapter 26: Poliomyelitis. — <http://www.google.com.ua/search?q=poliomyelitis+++England&hl=uk&prmd=ivns&ei=oygyTYX9N4KEOsvE6LQC&start=20&sa=N>

332. Imported vaccine-associated paralytic poliomyelitis – United States, 2005 // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2006. – Vol. 55, № 4. – P. 97–99.
333. Incidence Rates of Poliomyelitis in USA // *Post-Polio Health International.* – <http://www.post-polio.org/ir-usa.html>
334. International Committee on Taxonomy of Viruses: Virus Taxonomy: 2008 Release. – <http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp?version=2008&bhcp=1>
335. IRES. – Матеріал из Википедии. – <http://ru.wikipedia.org/wiki/IRES>
336. *Ivanov A.P., Dragunsky E.M., Chumakov K.M.* 1,25-dihydroxyvitamin d3 enhances systemic and mucosal immune responses to inactivated poliovirus vaccine in mice // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, № 4. – P. 598–600.
337. *Ivanova O.E., Eremeeva T.P., Karganova G.G.* et al. Poliomyelitis in Russia in 1998–1999 // *Dev. Biol. (Basel).* – 2001. – Vol. 105. – P. 219–223.
338. *Jenkins H.E., Aylward R.B., Gasasira A.* et al. Effectiveness of immunization against paralytic poliomyelitis in Nigeria // *Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 16. – P. 1666–1674.
339. *Jenkins P.C., Modlin J.F.* Decision analysis in planning for a polio outbreak in the United States // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 611–618.
340. *Jesus N.H.* Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis // *Virology Journal* 2007, 4: 70doi:10.1186/1743-422X-4-70 (<http://www.virologyj.com/content/4/1/70>)
341. *Jevremovic I., Antonijevic B., Loncarevic G.* Active epidemiologic surveillance in the poliomyelitis eradication program in Serbia // *J. Vojnosanit. Pregl.* – 2002. – № 59 (5). – P. 557–562.
342. *Jiang P., Faase J.A., Toyoda H.* et al. Evidence for emergence of diverse polioviruses from C-cluster coxsackie A viruses and implications for global poliovirus eradication // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2007. – Vol. 104. – P. 9457–9462.
343. *Julkunen I., Ukkonen P., Stenvik M.* et al. Proportions of immunoglobulin isotypes in paralytic poliomyelitis and after vaccination // *J. Clin. Immunol.* – 1987. – Vol. 7, № 4. – P. 319–326.
344. *Jurgens, Q., Flanagan, J. B.* Initiation of poliovirus negative-strand RNA synthesis requires precursor forms of P2 proteins // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77. – P. 1075–1083.
345. *Karakasiliotis I., Markoulatos P., Katsorchis T.* Site analysis of recombinant and mutant poliovirus isolates of Sabin origin from patients and from vaccines // *Mol. Cell. Probes.* – 2004. – Vol. 18. – P. 103–109.
346. *Kersten G., Hazendonk T., Beuvery C.* Antigenic and immunogenic properties of inactivated polio vaccine made from Sabin strains // *Vaccine.* – 1999. – Vol. 17, № 15–16. – P. 2059–2066.
347. *Kew O.* The genetics of polio eradications // International symposium: Under auspices of the Austrian Academia of Sciences and the Medical University of Vienna (November 20, 2009), Austria. – <http://www.google.com.ua/search?q=polio+molecular+epidemiology&hl=uk&prmd=ivns&ei=CP81TbqAE4vqOYGylbYC&start=20&sa=N>
348. *Kew O., Morris-Glasgow V., Landaverde M., Burns C., Shaw J.* Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus // *Science.* – 2002. – № 296. – P. 356–359.
349. *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. – Vol. 59. – P. 587–635.
350. *Kew O.M., Sutter R.W., Nottay B.K.* et al. Prolonged replication of type 1 vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36, № 10. – P. 2893–2899.
351. *Kew O.M., Wright P.F., Agol V.I.* et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge // *Bull. WHO.* – 2004. – Vol. 82. – P. 16–23.
352. *Khalfan S.A., Chomel J.J., Mallet L.* et al. Paralytic poliomyelitis associated with the Sabin 3 revertant strain of poliovirus in Bahrain // *Ann. Trop. Paediatr.* – 2001. – Vol. 21, № 3. – P. 223–229.
353. *Kinnunen L., Huovilainen A., Poyry T., Hovi T.* Rapid molecular evolution of wild type 3 poliovirus during infection in individual hosts // *J. Gen. Virol.* – 1990. – Vol. 71, № 2. – P. 317–324.
354. *Koch F., Koch G.* The molecular biology of poliovirus. – Springer – Verlag: Wien – New York, 2002. – 590 p.
355. *Koopmans M., Duizer E.* Foodborne viruses: an emerging problem // *Int. J. Food. Microbiol.* – 2004. – Vol. 90, № 1. – P. 23–41.
356. *Kurdziel A.S., Wilkinson N., Langton S., Cook N.* Survival of poliovirus on soft fruit and salad vegetables // *J. Food. Prot.* – 2001. – Vol. 64, № 5. – P. 706–709.
357. *Kyriakopoulou Z., Kottaridi C., Dedepsidis E.* et al. Molecular characterization of wild-type polioviruses isolated in Greece during the 1996 outbreak in Albania // *J. Clin. Microbiol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 1150–1152.
358. *Levy H.C., Bostina M., Filman D.J., Hogle J.M.* Catching a virus in the act of RNA release: a novel poliovirus uncoating intermediate characterized by cryo-electron microscopy // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84, № 9. – P. 4426–4441.
359. *Liang X., Zhang Y., Xu W.* et al. An outbreak of poliomyelitis caused by type 1 vaccine-derived poliovirus in China // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194. – P. 545–551.
360. *Lieu T.A., Davis R.L., Capra A.M.* et al. Variation in clinician recommendations for multiple injections during adoption of inactivated polio vaccine // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 107, № 4. – P. 49.
361. *Lipskaya G.Y., Murychenko A.R., Kutitova D.N.* et al. Trequent isolation of intertypic poliovirus recombinants with serotype 2 specificity from vaccine-associated polio cases // *J. Med. Virol.* – 1991. – Vol. 35, № 4. – P. 290–296.
362. *Liu H.M., Zheng D.P., Zhang L.B.* et al. Molecular evolution of a type 1 wild-vaccine poliovirus recombinant during widespread circulation in China // *J. Virol.* – 2000. – Vol. 74, № 23. – P. 11153–11161.
363. *Liu H.M., Zheng D.P., Zhang L.B.* et al. Serial recombination during circulation of type 1 wild-vaccine recombinant polioviruses in China // *J. Virol.* – 2003. – Vol. 77, № 20. – P. 10994–11005.
364. *Love D.C., Casteel M.J., Meschke J.S., Sobsey M.D.* Methods for recovery of hepatitis A virus (HAV) and other viruses from processed foods and detection of HAV by nested RT-PCR and TaqMan RT-PCR // *Int. J. Food. Microbiol.* – 2008. – Vol. 126 (1–2), № 15. – P. 221–226.

365. *Lu C.Y., Kao C.L., Lee C.Y.* et al. Immunogenicity and fecal poliovirus excretion in sequential use of inactivated and oral poliovirus vaccines // *J. Formos. Med. Assoc.* — 2001. — Vol. 100, № 8. — P. 513–518.
366. *Lucic V., Forster F., Baumeister W.* Structural studies by electron tomography: from cells to molecules // *Annu. Rev. Biochem.* — 2005. — Vol. 74. — P. 833–865.
367. *MacLennan C., Dunn G., Huissoon A.P.* et al. Failure to clear persistent vaccine-derived neurovirulent poliovirus infection in an immunodeficient man // *Lancet.* — 2004. — Vol. 9420, № 363. — P. 1509–1513.
368. *Maderova E., Slacikova M., Cernakova B., Sobotova Z., Nadova K.* First isolation of vaccine-derived poliovirus in Slovakia // *Eurosurveillance.* — 2005. — Vol. 10, № 7–9. — P. 203–204.
369. *Mansoor O., Reid S.* The future of the immunisation schedule: recommendations of a workshop // *N. Z. Med. J.* — 1999. — Vol. 1082, № 112. — P. 52–55.
370. *Martin J., Ferguson G.L., Wood D.J., Minor P.D.* Risks of reintroduction of polio after eradication: the vaccine origin of an outbreak of type 3 poliomyelitis // *Dev. Biol. (Basel).* — 2001. — Vol. 105. — P. 83–92.
371. *Martin J., Ferguson G.L., Wood D.J., Minor P.D.* The vaccine origin of the 1968 epidemic of type 3 poliomyelitis in Poland // *Virology.* — 2000. — Vol. 278, № 1. — P. 42–49.
372. *Martin J., Odoom K., Tuite G.* Long-term excretion of vaccine-derived poliovirus by a healthy child // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78, № 24. — P. 13839–13847.
373. *Martin J., Samoilovich E., Dunn G.* et al. Isolation of an intertypic poliovirus capsid recombinant from a child with vaccine associated paralytic poliomyelitis // *J. Virol.* — 2002. — Vol. 76. — P. 10921–10928.
374. *Martinez C.V., Old M.O., Kwock D.K.* et al. Shedding of Sabin poliovirus type 3 containing the nucleotide 472 uracil – to – cytosin point mutation after administration of oral poliovirus vaccine // *J. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 190. — P. 409–416.
375. *Mas L.P., Caceres V.M., Galindo M.A.* et al. Persistence of vaccine-derived poliovirus following a mass vaccination campaign in Cuba: implications for stopping polio vaccination after global eradication // *Int. J. Epidemiol.* — 2001. — Vol. 30, № 5. — P. 1029–1034.
376. *Maurer H., Knuf M., Pantazi-Chatzikonstantinou A.* Co-administration of MENACWY-TT conjugate vaccine with DTPA-HBV-IPV/HIB vaccine does not impair immune response to DTPA-HBV-IPV/HIB, and has an acceptable safety profile // 28th annual meeting of the European society for paediatric infectious diseases – ESPID (Nice, France, May 4–8, 2010). — file:///F:/Abstracts/pdf/643.pdf
377. *Medin O.* Ueber eine epidemie von spinale kinderlahmung // *Verhandel. d. 10th Int. Med. Congr.* — Berlin, 1980–1981. — Vol. 2 (Abt. 6). — P. 37–47.
378. *Modlin J.F.* Poliomyelitis and poliovirus immunization // *Human enterovirus infections: American-Society for Microbiology.* — Washington, Dc 20005, 1995. — P. 195–219.
379. *Moss E.G., O'Neill R.E., Racaniello V.R.* Mapping of attenuating sequences of an avirulent poliovirus type 2 strain // *J. Virol.* — 1989. — Vol. 63. — P. 1884–1890.

380. *Mueller S., Cao X., Welker R., Wimmer, E.* Interaction of the poliovirus receptor CD155 with the dynein light chain Tctex-1 and its implication for poliovirus pathogenesis // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 7897–7904.
381. *Mueller S., Papamichail D., Coleman J.R.* et al. Reduction of the rate of poliovirus protein synthesis through large-scale codon deoptimization causes attenuation of viral virulence by lowering specific infectivity // *J. Virol.* — 2006. — Vol. 80, № 19. — P. 9687–9696.
382. *Mulders M.N., Lipskaia G.Y., Avoort H.G., Koopmans M.P.* et al. Molecular epidemiology of wild poliovirus type 1 in Europe, the Middle East, and the Indian subcontinent // *J. Infect. Dis.* — 1995. — Vol. 171, № 6. — P. 1399–1405.
383. *Murray K.E., Barton, D.J.* Poliovirus CRE-dependent VPg uridylylation is required for positive-strand RNA synthesis but not for negative-strand RNA synthesis // *J. Virol.* — 2003. — Vol. 77. — P. 4739–4750.
384. *Murray K.E., Steil B.P., Roberts, A.W., Barton, D.J.* Replication of poliovirus RNA with complete internal ribosome entry site deletions // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78. — P. 1393–1402.
385. *Narang G.S., Pahwa J.S.* Retrospective study of acute flaccid paralysis cases from a Tertiary care centre in Amritsar. *Pediatric Oncall [serial online]* 2011 [cited 2011 February 1];8. Art # 14. — http://www.pediatriconcall.com/fordocor/Medical_original_articles/flaccid_paralysis.asp
386. *Nathanson N., Kew O.M.* From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed // *Am. J. Epidemiol.* — 2010. — Vol. 172, № 11. — P. 1213–1229.
387. *Nielsena N.M., Aabya P., Wohlfahrta J.* et al. The polio model. Does it apply to polio? // *Int. J. Epidemiol.* — 2002. — Vol. 31, № 1. — P. 181–186.
388. *Nilsson E.* Cellular receptors for viruses with ocular tropism — Umea, Sweden, 2011. — 123 p.
389. *Odoom J.K., Yunus Z., Dunn G.* et al. Changes in population dynamics during long-term evolution of sabin type 1 poliovirus in an immunodeficient patient // *J. Virol.* — 2008. — Vol. 82, № 18. — P. 9179–9190.
390. *Ogra P.L., Faden H.S., Abraham R.* et al. Effect of prior immunity on the shedding of virulent revertant virus in feces after oral immunization with live attenuated poliovirus vaccine // *J. Infect. Dis.* — 1991. — № 164. — P. 191–194.
391. *Oh H.S., Pathak H.B., Goodfellow I.G.* et al. Insight into poliovirus genome replication and encapsidation obtained from studies of 3B–3C cleavage site mutants // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 83, № 18. — P. 9370–9387.
392. *Ohka S., Matsuda, N., Tohyama, K.* et al. Receptor (CD155)-dependent endocytosis of poliovirus and retrograde axonal transport of the endosome // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78. — P. 7186–7198.
393. *Olin G.* The epidemiological pattern of poliomyelitis in Sweden from 1905 to 1950 // *The Second International Poliomyelitis Conference.* — Philadelphia: Lippincott, 1952. — P. 367–375.
394. *Oliveira L.H., Struchiner C.J.* Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a retrospective cohort study of acute flaccid paralyses in Brazil // *Int. J. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 29, № 4. — P. 757–763.

395. *Onorato I.M., Modlin J.F., McBean, A.M.* et al. Mucosal immunity induced by enhance-potency inactivated and oral polio vaccines // *J. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 163. – P. 1–6.
396. *Oostvogel P.M., Rumke H.C., Conyn–Van Spaendonck M.A.* et al. Poliovirus circulation among schoolchildren during the early phase of the 1992–1993 poliomyelitis outbreak in The Netherlands // *J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 184, № 11. – P. 1451–1455.
397. *Oppermann H.* The status of vaccine preventable diseases in Germany // *Gesundheitswesen.* – 2001. – Vol. 63, № 2. – P. 102–106.
398. Pan American Health Organization. EPI Newsletter Previous Issues [electronic archive]. (EPI Newsletter. – Washington, DC: Pan American Health Organization, 1985–1994. – Vol. and № 7(3)–16(4)). – P. 1985–1994. – (http://www.paho.org/english/ad/fch/im/prev_newsletter.htm). (Accessed May 3, 2010)
399. Paralytic poliomyelitis–United States, 1980–1994.// *MMWR* – 1997. – Vol. 46, № 4. – P. 79–83.
400. *Patti A.M., Santi A.L., Fiore L.* et al. The study group. Enterovirus surveillance of Italian healthy children // *Eur. J. Epidemiol.* – 2000. – Vol. 16, № 11. – P. 1035–1038.
401. *Paximadi E., Karakasiliotis I., Mamuris Z.* et al. Genomic analysis of recombinant sabin clinical isolates // *Virus Genes.* – 2006. – Vol. 32. – P. 203–210.
402. *Paz J.A., Vallada M.G., Marques S.N.* et al. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a case report of domiciliary transmission // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo.* – 2000. – Vol. 55, № 3. – P. 101–104.
403. *Pearce J.M.S.* Poliomyelitis (Heine–Medin disease) // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2005. – Vol. 76. – P. 128.
404. *Pebody R.* Polio vaccination in Europe: The Shift from OPV to IPV use // *Eurosurveillance.* – 2004. – Vol. 9, № 3. – P. 43–44.
405. *Pfeiffer J.K., Kirkegaard K.* A single mutation in poliovirus RNA–dependent RNA polymerase confers resistance to mutagenic nucleotide analogs via increased fidelity // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* – 2003. – Vol. 100, № 12. – P. 7289–7294.
406. *Pfeiffer J.K., Kirkegaard K.* Increased fidelity reduces poliovirus fitness and virulence under selective pressure in mice // *PLoS. Pathog.* – 2005. – 1, №2: e11 (<http://web.pubmedcentral.nih.gov/ppmc/articlerender.cgi?>)
407. *Phliaka V., Filliponi M.E., Kyriakopoulou Z.* et al. Retrospective molecular and phenotypic analysis of poliovirus vaccine strains isolated in Greece // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2011. – DOI:10.1111/j.1469–0691.2011.03470.x. – <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469–0691.2011.03470.x/abstract>
408. *Phliakaa V., Dedepsidisa E., Kyriakopoulou Z.* et al. Use of mutational pattern in 5–NCR and VP1 regions of polioviruses for molecular diagnosis // *Molecular and cellular probes.* – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. – 267–275.
409. *Plotkin S.A.* Vaccines: correlates of vaccine–induced immunity // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 401–409.
410. Polio Research Committee, World Health Organization. PolioPipeline. Geneva, Switzerland: WHO. – 2010. – P. 1–5. (http://www.polioeradication.org/content/poliopipeline/PolioPipeline_05.pdf). (Accessed May 3, 2010)

411. Polio this week – As of Wednesday 17 February 2011. – Global Polio Eradication. – <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring/Poliothisweek.aspx>
412. Polio vaccines and polio immunization in the pre–eradication era: WHO position paper. – *Wkly. Epidemiol. Rec.* – 2010. – Vol. 85, № 23. – P. 213–228.
413. Polio. The beginning of the end. – WHO, Geneva, 1997. – 100 p.
414. Poliomyelitis in Chad // WHO: Global Alert and Response. – 2011. – http://www.who.int/csr/don/2011_06_10a/en/index.html
415. Poliovirus – life cycle. – http://www.brown.edu/Courses/Bio_160/Projects2000/Polio/PoliovirusLifeCycle.htm
416. Post–polio syndrome – a challenge today: European Conference on Post Polio Syndrome (aug 31 – sep 2 2011). – Copenhagen, 2011. – <http://www.polioconference.com/>
417. Post–polio syndrome fact sheet. – National Institute of Neurological Disorders and Stroke (USA). – http://www.ninds.nih.gov/disorders/post_polio/detail_post_polio.htm
418. Progress towards eradicating poliomyelitis in Afghanistan and Pakistan, 2009. // *Wkly. Epidemiol. Rec.* – 2010. – Vol. 85, № 11. – P. 93–100.
419. *Rakoto–Andrianarivelo M., Guillot S.* et al. Co–circulation and evolution of polioviruses and species C enteroviruses in a district of Madagascar // *PLoS Pathog.* – 2007 December; 3 (12): e191 (<http://web.pubmedcentral.nih.gov/ppmc/articlerender.cgi?>)
420. *Rakoto–Andrianarivelo M., Gumede N., Jegouic S., Balanant, J.* et al. Reemergence of recombinant vaccine–derived poliovirus outbreak in Madagascar // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 197. – P. 1427–1435.
421. *Reuter G., Boldizsár Á., Kiss I., Pankovics P.* Candidate new species of Kkbvirus in porcine hosts // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, № 12. – P. 1968–1970.
422. *Rezapkin G, Martin J, Chumakov K.* Analysis of antigenic profiles of inactivated poliovirus vaccine and vaccine–derived polioviruses by block–ELISA method // *Biologicals.* – 2005. – Vol. 33, № 1. – P. 29–39.
423. *Richards G.P.* Foodborn and waterborn enteric viruses // *Framatico P.M., Bhunia A.K., Smith J.L.* Foodborn pathogens. – Caister Academi Press: 2005. P. 121–144 (453 p.)
424. *Rij R.P., Andino R.* The silent treatment: RNAi as a defense against virus infection in mammals // *Trends in biotechnology.* – 2006. – Vol. 24, № 4. – P. 186–193.
425. *Roivainen M., Hovi T.* Cleavage of VP1 and modification of antigenic site 1 of type 2 poliovirus by intestinal trypsin // *J. Virol.* – 1988. – № 62. – P. 3536–3539.
426. *Rousset D., Rakoto–Andrianarivelo M., Razafindratsimandresy R.* et al. Recombinant vaccine–derived poliovirus in Madagascar // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – № 9. – P. 885–887.
427. *Rust R.C., Landmann L., Gosert R.* et al. Cellular COPII proteins are involved in production of the vesicles that form the poliovirus replication complex // *J. Virol.* – 2001. – Vol. 75. – P. 9808–9818.

428. *Salvati A.L., De Dominicis A., Tait S., Canitano A.* et al. Mechanism of action at the molecular level of the antiviral drug 3(2H)-isoflavene against type 2 poliovirus // *J. Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — Vol. 48, № 6. — P. 2233–2243.
429. *Sass E.* The history of polio: a hypertext timeline. — 2006. — <http://www.cloudnet.com/~edrbsass/poliotimeline.htm>
430. *Savolainen-Kopra C., Samoilovich E., Kahelin H.* et al. Comparison of poliovirus recombinants: accumulation of point mutations provides further advantages // *J. Gen. Virol.* — 2009. — Vol. 90, № 8. — P. 1859–1868.
431. *Sayed N., Gamal Y., Abbassy A.A.* et al. Monovalent type 1 oral poliovirus vaccine in newborns // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 16. — P. 1655–1665.
432. Second meeting of the GPEI independent monitoring board // *Weekly epidemiological record.* — 2011. — Vol. 86, № 19. — P. 177–188.
433. *Selnikova O., Moisseeva A., Zadorozhna V., Doan S., Bura T., Bondarenko V., Zubkova N., Klochko V., Bulgakova V.* Evaluation of effectiveness of inactivated Polio vaccine in Ukraine // 22nd annual meeting of the European society for paediatric infectious diseases (Tampere, Finland, May 26-28, 2004). — 2004. — P. 144.
434. *Shahmahmoodia S., Parvanehb N., Burns C.* et al. Isolation of a type 3 vaccine-derived poliovirus (VDPV) from an Iranian child with X-linked agammaglobulinemia // *Virus Research.* — 2008. — Vol. 137, № 1. — P. 168–172.
435. *Shimizu H., Thorley B., Paladin F.J.* et al. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001 // *J. Virol.* — 2004. — Vol. 78 — P. 13512–13521.
436. *Shiomi H., Urasawa T., Urasawa S.* et al. Isolation and characterisation of poliovirus mutants resistant to heating at 50 °C for 30 min // *J. Med. Virol.* — 2004. — Vol. 74, № 3. — P. 484–491.
437. *Shulman L. M., Manor Y., Sofer D.* et al. Oral poliovaccine: will it help eradicate polio or cause the next epidemic? // *IMAJ.* — 2006. — Vol. 8. — P. 312–315.
438. *Shulman L.M., Handsher R., Yang C.F., Yanget S.J.* al. Resolution of the pathways of poliovirus type 1 transmission during an outbreak // *J. Clin. Microbiol.* — 2000. — Vol. 38, № 3. — P. 945–952.
439. *Siafakas N., Georgopoulou A., Markoulatos P., Spyrou N.* Isolation of polioviruses and other enteroviruses in south Greece between 1994 and 1998 // *J. Clin. Lab. Anal.* — 2000. — Vol. 14, № 4. — P. 157–163.
440. *Silver J.* Post-polio syndrome: a guide for polio survivors & their families // New Haven, Connecticut: Yale University Press. — 2002. — 304 p.
441. *Simizu B., Abe S., Yamamoto H.* et al. Development of inactivated poliovirus vaccine derived from Sabin strains // *Biologicals.* — 2006. — Vol. 34, № 2. — P. 151–154.
442. *Soto N.E., Lutwick L.I.* Poliovirus immunizations. What goes around, comes around // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* — 1999. — Vol. 13, № 1. — P. 265–278.
443. *Stambos V., Brussen K.A., Turnbull A.* et al. Report of the Australian National Polio Reference Laboratory, 1 July to 31 December 2000 // *Commun. Dis. Intell.* — 2001. — Vol. 25, № 2. — P. 54–58.

444. *Steil B.P., Barton D.J.* Conversion of VPg into VPgpUpUOH before and during poliovirus negative-strand RNA synthesis // *J. Virol.* — 2009. — Vol. 83, № 24. — P. 12660–12670.
445. *Steil B.P., Kempf B.J., Barton D.J.* Poly(A) at the 3' end of positive-strand RNA and VPg-linked Poly(U) at the 5' end of negative-strand RNA are reciprocal templates during replication of poliovirus RNA // *J. Virol.* — 2010. — Vol. 84, № 6. — P. 2843–2858.
446. *Sutter R.W., Maher C.* Mass vaccination campaigns for polio eradication: An essential strategy for success // *Current Topics in Microbiology and Immunology.* — 2006. — Vol. 304. — P. 195–220.
447. *Tanoa Y., Shimizua H., Martin J.* et al. Antigenic characterization of a formalin-inactivated poliovirus vaccine derived from live-attenuated Sabin strains // *Vaccine.* — 2007. — Vol. 25, № 41. — P. 7041–7046.
448. *Thayyil-Sudhan S., Singh M., Broor S.* et al. Is zero dose oral polio vaccine effective in preterm babies? // *Ann. Trop. Paediatr.* — 1998. — Vol. 18, № 4. — P. 321–324.
449. The cellular life cycle of poliovirus. — http://en.wikipedia.org/wiki/File:Poliovirus_life_cycle.png
450. *Thompson K.M.* Retrospective cost-effectiveness analyses for polio vaccination in the United States // *Risk Analysis.* — 2006. — Vol. 26, № 6. — P. 1423–1440.
451. *Thompson K.M., Tebbens R.J., Pallansch M.A.* et al. The risks, costs, and benefits of possible future global policies for managing polioviruses // *American J. Public Health.* — 2008. — Vol. 98, № 7. — P. 1322–1330.
452. *Tosteson M.T., Wang H., Naumov A., Chow M.* Poliovirus binding to its receptor in lipid bilayers results in particle-specific, temperature-sensitive channels // *J. Gen. Virol.* — 2004. — Vol. 85. — P. 1581–1589.
453. *Toyoda H., Yin J., Mueller S.* et al. Oncolytic treatment and cure of neuroblastoma by a novel attenuated poliovirus in a novel poliovirus-susceptible animal model // *Cancer research.* — 2007. — Vol. 67, № 6. — P. 2857–2864.
454. *Triki H., Bahri O., Guillot S.* et al. Molecular epidemiology of poliovirus infection in Tunisia // *J Med Microbiol.* — 1999. — Vol. 48, № 6. — P. 569–576.
455. *Tuthill T.J., Bubeck D., Rowlands D.J., Hogle J.M.* Characterization of early steps in the poliovirus infection process: receptor-decorated liposomes induce conversion of the virus to membrane-anchored entry-intermediate particles // *J. Virol.* — 2006. — Vol. 80. — P. 172–180.
456. Update on vaccine-derived polioviruses // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 2006. — Vol. 55, № 40. — P. 1093–1097.
457. Update on vaccine-derived polioviruses worldwide, January 2008 – June 2009 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* — 2009. — Vol. 58, № 36. — P. 1002–1006.
458. Vaccine-derived polioviruses detected worldwide, July 2009 March 2011. — *Weekly epidemiological record.* — 2011. — Vol. 86, № 27. — P. 277–288.
459. *Valtanen S., Roivainen M., Piirainen L.* et al. Poliovirus-specific intestinal antibody responses coincide with decline of poliovirus excretion // *J. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 182, № 1. — P. 1–5.
460. *Verlinden Y., Cuconati A., Wimmer E., Rombaut B.* The viral protein 3CD induces an equilibrium between the viral protein and RNA synthesis in a

- cell-free system for poliovirus replication. // Arch. Virol. – 2002. – Vol. 147. – P. 731–744.
461. Vesikari T., Silfoerdal S.A., Boissard F. et al. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTAP5–IPV–HIB versus DTAP3–IPV/HIB at 3, 5 and 12 months of age // 28th annual meeting of the European society for paediatric infectious diseases – ESPID (Nice, France, May 4–8, 2010). – file:///F:/Abstracts/pdf/643.pdf
462. Vignuzzi M., Stone J.K., Arnold J.J. et al. Quasispecies diversity determines pathogenesis through cooperative interactions in a viral population // Nature. – 2006. – Vol. 439, № 7074. – P. 344–348.
463. Vignuzzi M., Wendt E., Andino R. Engineering attenuated virus vaccines by controlling replication fidelity // Nature medicine. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 154–161.
464. Wattigney W.A., Mootrey G.T., Braun M.M., Chen R.T. Surveillance for poliovirus vaccine adverse events, 1991 to 1998: impact of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine // Pediatrics. – 2001. – Vol. 107, № 5. – P. 83.
465. Westrop G.D., Wareham K.A., Evans D.M. et al. Genetic basis of attenuation of the Sabintype 3 oral poliovirus vaccine // J. Virol. – 1989. – Vol. 63. – P. 1338–1344.
466. WHO. Global update on vaccine-derived polioviruses, January 2006–August 2007 // Wkly Epidemiol. Rec. – 2007. – № 82. – P. 337–344.
467. WHO. Progress towards global poliomyelitis eradication: preparation for the oral poliovirus vaccine cessation era // Wkly Epidemiol. Rec. – 2004. – Vol. 79, № 39. – P. 349–355.
468. WHO: Advisory committee on poliomyelitis eradication: recommendations on the use of bivalent oral poliovirus vaccine types 1 and 3. – Weekly epidemiological record. – 2009. – Vol. 84, № 29. – P. 289–290.
469. WHO: Outbreaks following importations of wild poliovirus into countries of the WHO African, European and South–East Asian Regions: January 2009 – September 2010. – Weekly epidemiological record. – 2010. – Vol. 85, № 45. – P. 445–552.
470. WHO: Polio in Congo – update. – Global Alert and Response. – http://www.who.int/csr/don/2010_11_09/en/index.html
471. WHO: Progress towards eradicating poliomyelitis in India, January 2009 – October 2010 // Weekly epidemiological record. – 2010. – Vol. 85, № 50. – P. 497–508.
472. WHO: Vaccine preventable diseases monitoring system // Last update: 15 December 2010. – http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm
473. WHO: Wild poliovirus in Côte d'Ivoire // Global Alert and Response. – 2011. – http://www.who.int/csr/don/2011_04_21a/en/index.html
474. WHO. Data, Statistics and Graphics by Subject [database]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010. (http://www.who.int/immunization_monitoring/data/data_subject/en/#b). (Accessed April 12, 2010)
475. WHO. Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, World Health Organization. Global Polio Eradication: Progress and Current Epidemio-

- logical/Operational Risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2010. – (http://www.who.int/immunization/sage/Polio_1_epidemiology_S_Cochi_SAGE_April_2010.pdf). (Accessed April 12, 2010)
476. Wien M. W., Chow M., Hogle J.M. Poliovirus: new insights from an old paradigm // Structure. – 1996. – Vol. 4, № 7. – P. 763–767.
477. Wild poliovirus confirmed in China // WHO: Global Alert and Response. – http://www.who.int/csr/don/2011_09_01/en/index.html
478. Yang C.F., Chen H.Y., Jorba J. et al. Intratypic recombination among lineages of type 1 vaccine-derived poliovirus emerging during chronic infection of an immunodeficient patient // J. Virol. – 2005. – Vol. 79, № 20. – P. 12623–12634.
479. Yang S.F., Naguib T., Yang S.G., Nasr E. et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983 to 1993 // J. Virol. – 2003. – Vol. 77, № 15. – P. 8366–8377.
480. Yang Y., Liang Y., Qu L. et al. Disruption of innate immunity due to mitochondrial targeting of a picornaviral protease precursor // PNAS. – 2007. – Vol. 104, № 17. – P. 7253–7258.
481. Yoshida H., Horie H., Matsuura K., Kitamura T. et al. Prevalence of vaccine-derived polioviruses in the environment // J. Gen. Virol. – 2002. – Vol. 83. – P. 1107–1111.
482. Yoshida H., Horie H., Matsuura K., Miyamura T. Characterisation of vaccine-derived polioviruses isolated from sewage and river water in Japan // Lancet. – 2000. – Vol. 365. – P. 1461–1463.
483. Zadorozhna V.I., Frolov A.F., Moiseyeva A.V. Virus infections immunological prophylaxis and its role in health preservation of mankind Bioresources and viruses // VIth International conference (Ukraine, Kyiv, September 14–17, 2010). – Kyiv, 2010. – P. 41–42.
484. Zimmerman R.K., Burns I.T. Child vaccination, part 1: routine vaccines // J. Fam. Pract. – 2000. – Vol. 49, № 9. – P. 22–33.

НАУКОВЕ ВИДАННЯ

За редакцією В.І. ЗАДОРЖНОЇ

**ПОЛІОМІЄЛІТ:
ІМУНОПРОФІЛАКТИКА
ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ЕВОЛЮЦІЮ
ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ**

Автори:

**В.І. ЗАДОРЖНА, А.Ф. ФРОЛОВ, Н.Л. ЗУБКОВА,
І.В. ДЕМЧИШИНА, Г.В. МОЙСЕЄВА, В.І. БОНДАРЕНКО,
Т.О. БУРА, В.В. ВЕДМЕДЕНКО, І.І. КИСЛЯК**

Підписано до друку 09.02.2012. Формат 60×84/16. Папір офсетний.
Друк офсетний. Ум. друк. арк. 15,81. Наклад 300 прим. Замовлення № 3-1/2012

Верстка, оригінал-макет, друк: ТОВ ДІА:
03022, Україна, м. Київ, вул. Васильківська, 45
