

ФАКТОРЫ РИСКА И ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПЕРЕНОСА ДИКИХ ПОЛИОВИРУСОВ ИЗ ЛАБОРАТОРИЙ

В скором будущем полиомиелит может стать второй (после натуральной оспы) инфекцией, которую удастся ликвидировать с помощью вакцинации. Лаборатории, содержащие дикий полиовирус, могут оказаться источником реинтродукции этого вируса в человеческое сообщество после эрадикации инфекции. В работе обсуждаются факторы риска выхода полиовируса из лабораторий и мероприятия, выполнение которых необходимо для того, чтобы минимизировать этот риск.

Ключевые слова: лаборатории, полиовирусы, безопасное хранение.

E.O.Samoilovich.

Risk Factors and Possible Effects of Wild Poliovirus Transference from Laboratories. Scientific and Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Minsk.

In the nearest future poliomyelitis may be the second (after smallpox) infection, which can be eradicated by vaccination. The laboratories, which contain wild poliovirus, can be the source of this virus reintroduction in the community after eradication of poliomyelitis. The risk factors of the poliovirus transmission from the laboratories and the required measures on the minimization of this risk are discussed in the article.

Key words: laboratories, polioviruses, containment

Проблема глобальной ликвидации полиомиелита успешно реализуется. Ожидается, что полиомиелит станет второй инфекцией (после натуральной оспы), которую удастся ликвидировать с помощью вакцинации. Три региона мира уже свободны от полиомиелита: Американский (с 1994 г.), Западно-Тихоокеанский (с 2000 г.) и Европейский (с 2002 г.). И, несмотря на то, что в трех других регионах (Восточно-Средиземноморском, Африканском и Юго-Восточной Азии) все еще продолжают регистрироваться случаи полиомиелита, вызванные диким полиовирусом, в целом в мире достигнуты огромные успехи в борьбе с этой инфекцией. Если в 1988 г., когда была провозглашена инициатива глобальной ликвидации полиомиелита [2], в мире насчитывалась 125 эндемичных по полиомиелиту стран и заболеваемость составляла около 350 000 случаев в год, то в 2001 г. только 10 стран оставались эндемичными по полиомиелиту, и в течение года было зарегистрировано около 500 лабораторно подтвержденных случаев паралитического полиомиелита [24]. Таким образом, за годы осуществления инициативы ликвидации полиомиелита заболеваемость полиомиелитом в мире снизилась на 99,8%.

После глобальной ликвидации полиомиелита вирусологические лаборатории становятся единственным источником возможного распространения полиовирусов. Вероятность выхода полиовирусов из лабораторий и реинтродукции их в популяцию человека невелика, но опасность этого будет возрастать с течением времени. Если реинтродукция произойдет после прекращения циркуляции диких полиовирусов - это может представлять угрозу ликвидации полиомиелита. Если же реинтродукция произойдет после

прекращения иммунизации против полиомиелита - это может стать глобальной угрозой общественному здоровью вследствие «второго пришествия» паралитического полиомиелита.

До настоящего времени внимание к проблеме биологической безопасности полиовируса было минимальным. Полиовирус, как один из наиболее изученных инфекционных агентов, широко применялся как модельный вирус в молекулярной биологии, химиотерапии, дезинфектологии и т. д. Профилактическая иммунизация инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ) или оральной полиовакциной (ОПВ) значительно снизила риск заболеваний сотрудников. Хотя лабораторная работа с полиовирусами рассматривается как более опасная, чем уход за больным полиомиелитом. Известно по-крайней мере о 12 случаях лабораторного инфицирования полиовирусами, которые произошли в довакцинальный период или в первые годы применения вакцинации против полиомиелита. Два из них закончились летально [12]. Только в 1940 г. (период начала интенсивных исследований полиовирусной инфекции и контакта исследователей с тканями и экскретами больных) было зарегистрировано 5 случаев заболеваний лабораторного происхождения [8, 11, 21].

В течение последних десятилетий о лабораторных случаях полиомиелита практически не сообщалось, что еще раз подтверждает высокую эффективность используемых вакцин. Однако, несмотря на успехи в биологической безопасности, потенциальный риск выхода вирусов, в том числе и полиовируса, из лабораторий существует. Примером этого является последний случай натуральной оспы, возникший не в результате естественного инфицирования, а в результате лабораторного заражения. Это случилось в медицинской школе университета г. Бермингема (Англия) в 1977 г. Натуральной оспой заболел медицинский фотограф, чья рабочая комната находилась над лабораторией, изучавшей вирус натуральной оспы. Вероятнее всего вирус проник через неплотно пригнанные панели стен. Фотограф стал источником инфекции для своей матери. Последствия нарушения безопасной работы с вирусами оказались очень тяжелыми – умер один из заболевших и покончил жизнь самоубийством директор лаборатории [12].

Были зарегистрированы и случаи выхода из лабораторий дикого полиовируса. К счастью, во всех известных случаях распространения полиовирусов из лабораторий, вирус попал в организм иммунных лиц и не вызвал клинически выраженного заболевания. В 1993 г. в Нидерландах на пике эпидемии паралитического полиомиелита, вызванной полиовирусом 3 типа, среди членов религиозной общины, проводилось широкое вирусологическое обследование госпитализированных в стационары детей. У 19-месячного полностью привитого против полиомиелита ребенка с респираторной инфекцией из стула был выделен дикий полиовирус 1 типа. Секвенирование 256 нуклеотидных оснований в VP1/2A области и 153 нуклеотидных оснований в 5'-нетранслируемой области генома этого вируса показало полное его соответствие прототипному лабораторному штамму полиовируса 1 типа Mahoney [17]. Вирус вероятнее всего был получен ребенком от его отца, который работал на предприятии, производящем ИПВ. Как известно, в отличие

от ОПВ, в состав которой входят аттенуированные вакцинные штаммы, ИПВ готовится путем инактивации прототипных диких полиовирусов.

В другом случае прототипный дикий полиовирус 3 типа (93-22270/Saukett) был выделен в Нидерландах от ребенка, который недавно посетил парк культуры и отдыха во Франции. У ребенка развился гастроэнтерит, из проб стула наряду с диким полиовирусом 3 типа была выделена *Salmonella paratyphi*, которая, вероятно, и явилась этиологическим агентом гастроэнтерита. Геномное секвенирование полиовируса 3 типа показало его идентичность прототипному штамму, который используется в некоторых странах для производства ИПВ [14].

Подобная ситуация имела место и во Франции в 1991 г., когда прототипный штамм Saukett (19633/FRA91) был изолирован от женщины из Алжира [17]. Теоретически представляется возможным, что вирус, близкородственный вирусу Saukett, все еще циркулирует где-либо в мире, однако широкомасштабные вирусологические исследования, проводимые в рамках программы ликвидации полиомиелита, не имеют никаких данных в поддержку этой гипотезы. Происхождение обоих этих вирусов (93-22270/Saukett и 19633/FRA91) вероятнее всего связано с производством полиовакцины либо с лабораторией, где этот вирус используется в качестве прототипного штамма.

Эти случаи убедительно показывают, что перенос дикого полиовируса из лабораторий является серьезным и недопустимым риском. Если вирус попадет в восприимчивую популяцию населения, последствия могут оказаться непоправимыми.

Вирус может быть перенесен из лабораторий в популяцию людей при следующих условиях:

- полиовирус или контаминированные им материалы должны присутствовать в лабораториях;
- какие-либо операции, которые могут привести к инфицированию сотрудника, должны выполняться с этими материалами;
- сотрудник лаборатории должен быть восприимчивым к инфекции, что приведет к выделению им полиовируса и заражению других людей;
- популяция, куда попадет этот вирус, должна быть восприимчива к нему [22].

Предотвращение каждого из условий, которые могут обеспечить передачу полиовирусов из лабораторий, различаются по своей сложности.

Первые два условия связаны с прекращением работы с дикими полиовирусами. Необходимые для этого действия разделены на три фазы, связанные с главными задачами ликвидации полиомиелита:

Фаза 1 - предликвидация - предусматривает безопасное обращение с материалами, содержащими или потенциально содержащими дикий полиовирус (уровень биологической безопасности BSL-2/polio). Уже в этой фазе лаборатории, не планирующие дальнейшее сохранение штаммов дикого полиовируса, должны либо уничтожить их, либо передать в предварительные хранилища, определенные ВОЗ.

Фаза 2 - глобальная постликвидация. Эта фаза должна быть начата через год после последнего обнаружения дикого полиовируса. Она предусматривает усиленную изоляцию (контейнмент) материалов, содержащих инфекционный дикий полиовирус (BSL-3/polio).

Фаза 3 - постиммунизация. Должна быть начата после прекращения иммунизации ОПВ. Эта фаза предполагает максимальную изоляцию (BSL-4) материалов, содержащих или потенциально содержащих дикий полиовирус, и усиленную изоляцию (BSL-3/polio) ОПВ и происходящих от нее вирусов [12, 13].

В настоящее время на территории бывшего СССР дикие полиовирусы (лабораторные референс-штаммы и вирусы, изолированные в предыдущие годы от больных с паралитическим полиомиелитом) хранятся в четырех учреждениях: три из них расположены в г. Москва (Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН РФ, Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского АМН РФ) и одно – в г. Минске (НИИ эпидемиологии и микробиологии МЗ РБ).

Для уменьшения риска инфицирования сотрудников лабораторий все операции, где дикий полиовирус может быть заменен вакцинным (как например оценка специфического иммунитета) следует выполнять с вакцинными полиовирусами. В качестве контролей при проведении молекулярно-биологических исследований должны использоваться только неинфекционные компоненты диких полиовирусов [3].

Два последних условия, определяющих вероятность заноса полиовируса в человеческое сообщество, связаны как с индивидуальным иммунитетом сотрудников лабораторий, так и с напряженностью популяционного иммунитета.

Согласно требованиям режима работы сотрудники полиомиелитных лабораторий должны быть иммунизированы против полиомиелита либо ОПВ, либо ИПВ. Известно, что обе вакцины стимулируют выработку циркулирующих антител, которые предотвращают проникновение вируса в ЦНС, и таким образом защищают привитых от заболевания – паралитического полиомиелита. Однако ИПВ и ОПВ различаются тем, в какой степени они защищают кишечник человека от инфицирования [9, 19]. ИПВ практически не влияет на выработку секреторного иммунитета [16]. Полиовирус может размножаться в кишечнике привитого ИПВ и выделяться с испражнениями в окружающую среду. Таким образом, привитой ИПВ человек может стать источником инфекции для восприимчивых лиц. Преимущество ОПВ перед ИПВ в том, что, наряду с выработкой циркулирующих антител, она стимулирует также выработку секреторного иммунитета кишечника, который обусловлен в первую очередь специфическими иммуноглобулинами класса А [19]. Данные литературы о продолжительности локального иммунитета кишечника у привитых ОПВ лиц достаточно противоречивы. Известно, что секреторный иммунитет не является столь длительным как гуморальный. Кроме того, сероконверсия не гарантирует выработку локального иммунитета. У значительной доли привитых тремя дозами ОПВ детей введение следующей дозы вакцины приводило к приживлению и размножению вакцинных полиовирусов [20]. Наши наблюдения за детьми, проживающими в детских домах, также свидетельствуют о том, что, несмотря на практически 100% сероконверсию, 10% детей все еще продолжали экскретировать вакцинный ПВ типа 3 через 6 месяцев от начала иммунизации и через два и более месяцев после введения третьей дозы ОПВ [4]. Следовательно, маловероятно, что привитые много лет назад ОПВ сотрудники лабораторий в

случае инфицирования полиовирусом могут быть гарантированы от приживания и последующего размножения этого вируса.

Еще труднее обеспечить необходимый уровень популяционного иммунитета, достаточный для прекращения распространения дикого полиовируса в случае его заноса. Согласно требованиям Расширенной Программы Иммунизации ВОЗ на современном этапе необходимо добиться охвата прививками, в том числе и против полиомиелита, 95% детей [5]. Однако многие страны мира не достигли такого уровня привитости населения. Так, согласно анализа базы данных по заболеваниям с синдромом острого вялого паралича у детей от 1 до 4 лет за 1999-2001 г.г., проведенного специалистами Евробюро ВОЗ, удельный вес детей, получивших три дозы вакцины составил только 87%. При этом во многих странах он был существенно ниже среднего по региону (Германия – 20%, Литва – 43%, Швейцария – 50%, Болгария – 85% и др.) [Г.П. Облапенко, Европейское бюро ВОЗ, персональное сообщение, 2002].

Как известно, уровень привитости детей не всегда совпадает с уровнем защищенности. Даже привитые дети в результате первичных либо вторичных поствакцинальных неудач могут не иметь антител в протективных титрах. Реальный уровень защищенности, как правило, несколько ниже уровня привитости населения.

Скрининговые исследования популяционного иммунитета населения, проведенные в различных странах в 70-80 г.г., свидетельствовали о том, что коллективный иммунитет населения к полиовирусам, особенно к полиовирусу типа 3, находился на уровне, ниже ожидаемого [1, 7, 23]. При этом дефицит антител определялся не только неполным охватом прививками, но также был связан с их утратой в отдаленные от прививок сроки. О. Nishio и соавт. показали, что через 10 лет после получения двух доз ОПВ около 80% детей приобрели чувствительность к ПВ1 и ПВ3, 18% - к ПВ2 [18]. В этих условиях авторы не исключают возможности распространения диких ПВ в случае их заноса.

К сожалению, в литературе практически нет информации по состоянию популяционного иммунитета к полиовирусам в последние годы. Хотя для решения вопроса, когда и как отменять вакцинацию против полиомиелита данные по популяционному иммунитету к полиовирусам в период, предшествующий сертификации искоренения полиомиелита, крайне необходимы. Важно получить информацию по состоянию иммунитета не только к прототипным вакцинным полиовирусам, но и к циркулирующим антигенно и генетически модифицированным дериватам вакцинного полиовируса. Результаты исследования популяционного иммунитета в Беларуси, выполненные в 2000 г., свидетельствуют о том, что в условиях 30-летнего отсутствия циркуляции диких ПВ принятые в стране схемы иммунизации ОПВ обеспечили высокую защищенность населения против полиовирусов типов 1 и 2 (93,2% и 95,9%, соответственно), но недостаточно выраженную против полиовируса типа 3. Антитела в протективных титрах к полиовирусу типа 3 присутствовали только у 76,7% обследованных. Среди лиц в возрасте 4-40 лет иммунная прослойка к ПВ3 в отдельных областях страны составила 61,7-70,1% [6]. Нейтрализующая активность сывороток в отношении антигенно измененных дериватов вирусов Себина типов 1 и 3, выделенных в Беларуси от

больных вакцино-ассоциированным полиомиелитом и из сточных вод, была существенно ниже, чем к оригинальным вакцинным полиовирусам [10, 15]. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о существовании реального риска переноса полиовируса из лабораторий в человеческое сообщество. Поэтому безопасное обращение с полиовирусом и его максимальная лабораторная изоляция на заключительной стадии ликвидации инфекции приобретают исключительно важное значение.

Литература

1. Власова Л.В., Васерин Ю.И., Степанова Г.П. и др. Характеристика иммунитета к полиовирусу и качества проводимой вакцинации // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-1983.- №3.- С.75-78.
2. Резолюция Всемирной Ассамблеи Здравоохранения (ВНА) №41.28, 1988: Резолюции и решения ВОЗ / ВОЗ.- Женева, 1989.
3. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита / ВОЗ.- Женева, 1997.- 114 с.
4. Самойлович Е.О., Ермолович М.А.Б Свирчевская Е.Ю. и др. Динамика формирования специфического антивирусного иммунитета у привитых против полиомиелита детей / Актуальные вопросы иммунологии и аллергологии: материалы IV съезда Беларусского научного общества иммунологов и аллергологов, Гомелью- 2000.- С. 389-391.
5. Семенов Б.Ф., Онищенко Г.Г., Наркевич М.И., Ганзенко В.П. Расширенная Программа Иммунизации: итоги, перспективы, новые проблемы // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.- 1996.- №5.- С. 110-113.
6. Фельдман Э.В., Самойлович Е.О., Свирчевская Е.Ю. и др. Коллективный иммунитет населения Беларуси к полиомиелиту в 2000 г. (предварительные данные) // Инфекция и иммунитет: Материалы, приуроченные к V международному форуму по глобальной вакцинологии «Вакцины и иммунизация».- Мн.- 2001.- С. 26-31.
7. Фельдман Э.В., Цветкова К.Д., Ковнер Р.И. и др. Серологический контроль эффективности иммунизации живой полиовакциной в Беларуси // Вопросы медицинской вирусологии / Ин-т полиомиелита и вирусных энцефалитов.- М., 1975.- С.173-174.
8. Beller K. Laboratoriumsinfektion mit dem Lansing-Virus // Zentralblatt fur Bacteriologie, Parasitenkunde, Infectiouskrankheiten und Hygiene Abt. 1 Orig.- 1949.- № 153.- P. 269-275.
9. Chin T. Immunity induced by inactivated poliovirus vaccine and excretion of virus // Review of Infection. Diseases.- 1984.- №6 (Suppl. 2).- P. 369-375.
10. Feldman E.V., Samoilovich E.O., Svirchevskaya E.Y., Kapustik L.A. Humoral population immunity against original vaccine polioviruses and their antigenically modified derivatives // Vaccines and immunization: Fifth International Forum of Global Vaccinology, Minsk, 2001.- P.27.
11. Gear JHS, Rodger LM. Poliomyelitis in a northern Rhodesia with special reference to an outbreak occurring on the Roan Antelope Copper Mine, Luanshya in 1946 // South African Medical Journal,- 1946.- Vol. 20.- P. 670-3.
12. Global action plan for laboratory containment of wild polioviruses, March 26, 1999. WHO/EPI/GEN.

13. Guidelines for Implementation of Laboratory Containment of Wild Poliovirus. WHO European Region, 2000.
14. Huovilainen, A., L.Kinnunen, T. Poyry, L. Laaksonen, M. Roivannen, T. Hovi. Poliovirus type 3/Sauket: antigenic and structural correlates of a sequence variation in the capsid proteins // *Virology*.- 1994.- Vol. 199.- P.228-232.
15. Martin J., Samoilovich E., Dunn G. et al. Isolation of Intertypic Poliovirus Capsid Recombinant from a Child with Vaccine-Associated Paralytic Poliomyelitis // *Journal of Virology*.- 2000.- Vol. 76, № 21.- P. 10921-10928.
16. Modlin J.F., Halsey N.A., Thoms M.L. et al. Humoral and Mucosal Immunity in Infants Induced by Three Sequential Inactivated Poliovirus Vaccine Immunization Schedules // *The Journal of Infectious Diseases*.- 1977.- Vol. 175, Suppl. 1.- P. S228-S234.
17. Mulders M.N., Reimerink J.H.J., Koopmans M.P.G., van Loon A.M., van der Avoort H.G.A.M. Genetic analysis of wild-type poliovirus importation into the Netherlands (1979-1995) // *The Journal of Infectious Diseases*.- 1997.- Vol. 176.- P. 617-624.
18. Nishio O., Ishihara Y., Sakae K. Et al. The trend of acquired immunity with live poliovirus vaccine and the effect of revaccination follow up of vaccines for ten years // *Journal of Biological Standardization*.- 1984.- № 12.- P. 1-10.
19. Ogra P. Mucosal immune response to poliovirus vaccines in childhood // *Review of Infectious Diseases*.- 1984.- Vol. 6, Suppl. 2.- P. 361-366.
20. Oronato I.M., Modlin J.F., McBean A.M. et al. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines // *The Journal of Infectious Diseases*.- 1991.- Vol. 163.- P.1-6.
21. Sabin AB, Ward RL. Poliomyelitis in a laboratory worker exposed to the virus. *Science*.- 1941.- Vol. 94.- P. 113-114.
22. Thechnical Consultative Group to the World Health Organization on the Global Eradication of Poliomyelitis. «Endgame» Issues for the Global Polio Eradication Initiative // *Clinical Infection Diseases*.- 2002.- Vol. 34.- P. 387-393.
23. Trivello R., Renzulli G., Tarisano G. et al. Persistence of poliovirus-neutralizing antibodies 2-16 years after immunization with live attenuated vaccine. A seroepidemiological survey in the mainland of Venice // *Epidem. Infect.*- 1988.- Vol. 1.- P. 605-609.
24. Wold Health Organization. Progress toward the global eradication of poliomyelitis // *Weekly Epidemiological Record*.- 2002.- № 13.- P. 97-108.