USP Information

Полиомиелит, пероральная полиомиелитная вакцина и неверные представления о вакцинации

Август 2000 г.

U.S. PHARMACOPEIA
The Standard of Quality℠

Данное издание выпущено в свет Фармакопеей США (USP) в целях содействия Агентству США по международному развитию (USAID) и его партнерам в глобальной программе ликвидации полиомиелита. В издание включены сведения о заболевании и его профилактике с помощью пероральной полиомиелитной вакцины (ППВ), а также освещены проблемы недостаточной информации и существующих в мире суеверий относительно вакцинации.

USP известна своей авторитетной независимой информацией о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения и пациентов. Информация разработана с использованием подходов доказательной медицины и консенсуса экспертов.С более полными сведениями о работе USP можно ознакомиться на домашней странице этой организации в Интернете по адресу www.usp.org. Информация, содержащаяся в данном материале, не является медицинским советом для решения индивидуальных проблем или для определения риска и пользы приема определенного лекарственного препарата.

Данные материалы рецензировались Экспертным советом по терапии инфекционных заболеваний USP, Экспертным советом по международному здравоохранению USP, Экспертным советом по педиатрии USP, экспертами по полиомиелиту из разных стран мира и экспертами ВОЗ,ЮНИСЕФ, Центрами предупреждения и борьбы с болезнями США (CDC),а также широкой общественностью. Выражаем им признательность за помощь.

Данная публикация осуществлена при поддержке Отдела здравоохранения и питания Агентства США по международному развитию (USAID) в рамках проекта «Рациональный фармацевтический менеджмент» в соответствии с условиями кооперативного соглашения HRN-A-00-92-00052. Выраженные в публикации мнения принадлежат авторам и не обязательно отражают точку зрения Агентства США по международному развитию.

Джойс Примо Карпентер
Доктор медицины, бакалавр фармации
Специалист по медицинской информации
Фармакопея США

ПОЛИОМИЕЛИТ, ПЕРОРАЛЬНАЯ ПОЛИОМИЕЛИТНАЯ ВАКЦИНА И НЕВЕРНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВАКЦИНАЦИИ

Общая характеристика болезни

Полиомиелит - это инфекционная болезнь, вызываемая тремя типами (серотипы 1, 2 и 3) вируса полиомиелита человека, этот вирус относится к энтеровирусам (вирусы, которые локализуются в кишечнике). Эти три серотипа не обеспечивают перекрестного иммунитета, поэтому для полной защиты от заболевания у человека должен развиться иммунитет к каждому серотипу вируса [1,2]. В странах, эндемичных по полиомиелиту, заболевание часто вызывается полиовирусом серотипа 1, менее часто - полиовирусом серотипа 3 и наиболее редко - полиовирусом серотипа 2 [1].

Полиомиелит может распространяться непосредственно при осуществлении фекально-орального механизма или опосредованно - в результате контакта с инфицированной слюной или фекалиями (или с инфицированными сточными водами или питьевой водой) [79,86]. Полиовирусы попадают в полость рта и размножаются в ротоглотке и кишечнике [1,2]. Отсюда вирусы переносятся током крови в центральную нервную систему (ЦНС), в результате происходит разрушение клеток двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и ствола мозга [1,2]. (Точный механизм инфицирования ЦНС, однако, остается неясным, и мнения об этом противоречивы. На основании результатов изучения экспрессии рецепторов вируса полиомиелита человека с использованием трансгенных мышей предполагают, что этот вирус скорее распространяется из мышц в ЦНС по периферическим нервно-мышечным волокнам, а не непосредственно током крови) [3]. В связи с этим у больного нарушаются двигательные функции, тогда как чувствительность остается без изменений [1,2].

Симптомы паралича обычно появляются через 7-21 день после начала инфекции (инкубационный период варьирует от 4 до 30 суток). Больной становится заразным после репликации вируса и остается таковым, пока вирус выделяется со слюной и фекалиями. Заканчивается этот период, когда репликация и выделение вируса полиомиелита прекращаются, обычно это происходит через 4-6 недель после заражения. При воздействии дикого вируса полиомиелита в обычных условиях инфицируются более 90% восприимчивых людей, бывших в контакте с больным [1].

Клиническая картина

Диагноз/лабораторная диагностика

Диагноз полиомиелита можно установить на основании выделения полиовирусов из смывов из глотки на ранней стадии болезни (первая неделя), из фекалий (часто в течение нескольких недель) и в редких случаях - из спинномозговой жидкости (СМЖ). Изоляты вируса классифицируют как дикие (природные штаммы) и вакциноподобные. Диагноз также может основываться на показателях серологических тестов, позволяющих выявить сероконверсию (т.е. появление и нарастание титра антител в ответ на инфекцию) [4]. Однако серологический метод требует сравнения парных препаратов сыворотки, результаты его сложно интерпретировать, этот метод также не позволяет различить дикий и прививочный штаммы [87,88]. При проведении лабораторных исследований может наблюдаться нормальное или слегка повышенное число лейкоцитов, результаты исследования СМЖ не отличаются от таковых при асептическом менингите, вызываемом другими вирусами [4].

Симптомы

Около 95% случаев полиомиелита протекают бессимптомно; однако эти субклинические случаи, тем не менее, считают заразными [2]. Абортивная форма полиомиелита (“малая болезнь”) встречается примерно в 4-8% случаев, проявляется лихорадкой, головной болью, болью в горле, вялостью, анорексией, рвотой и болью в животе. Неврологические нарушения отсутствуют. Заболевание продолжается от нескольких часов до 2-3 дней и клинически не отличается от обычных вирусных инфекций; на основании клинических проявлений это заболевание можно заподозрить только во время эпидемии. К формам, имеющим выраженную симптоматику, относятся непаралитический и паралитический полиомиелит. Непаралитический полиомиелит имеет более тяжелые системные проявления, чем абортивная форма, и сопровождается симптомами раздражения мозговых оболочек, что делает его клинически неотличимым от асептического менингита, вызываемого другими энтеровирусами [4].

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

Паралитический полиомиелит может быть спинальный, бульбарный или спинобульбарный. Паралич развивается быстро (в течение 2-4 ч), обычно сопровождается лихорадкой и болями в мышцах; в редких случаях паралич продолжает распространяться на другие группы мышц после нормализации температуры; как правило, максимальное вовлечение в процесс завершается к третьему дню [88]. При спинальном параличе часто развивается асимметричное поражение одной или нескольких конечностей. Глубокие сухожильные рефлексы отсутствуют или ослаблены. Бульбарный паралич является наиболее неблагоприятной формой полиомиелита. В процесс вовлекается продолговатый мозг, в котором находятся нервные центры, связанные с жизненно важными функциями, такими как дыхание и глотание [1].

После острого периода у многих больных функция некоторых мышц восстанавливается. Прогноз можно твердо оценивать обычно в течение 6 месяцев после начала развития паралича [1].

Дифференциальный диагноз

Паралитический полиомиелит иногда можно ошибочно принять за синдром Гийена-Барре, однако при последнем: а) мышечная слабость более симметричная и восходящая, паралич развивается медленнее (от нескольких дней до одной недели) [4,7,88,106], в 80 % случаев отмечается потеря чувствительности; б) обычна парестезия (нарушение тактильной чувствительности в виде ощущения жжения или покалывания часто даже при отсутствии внешних раздражителей) и в) в СМЖ высокий уровень белка и нормальное или минимально повышенное число клеток [4]. Атипичные/типичные проявления полиомиелита, кроме синдрома Гийена-Барре, могут быть ошибочно приняты за другие заболевания, такие как поперечный миелит (острое поперечное поражение спинного мозга) [7], травматический неврит, инфекция вызванная другими энтеровирусами (особенно энтеровирусом 71 [87]; коксаки-вирусами А7 [115]; А9 или А23 [вирус ЕСНО 9]; или коксаки-вирусами группы В) [116], а также другие состояния, сопровождающиеся параличом [5,74] (например, поражение спинного мозга вследствие периостита/остеомиелита, укусы змей, клещей, шистосомоз [инвазия сосальщиками, паразитирующими в кровеносных сосудах], отравление химическими ядами, осложнение анестезии или неблагоприятное действие некоторых лекарств) [116].

Факторы риска паралитического полиомиелита, вызываемого дикими штаммами полиовируса

В развивающихся странах дети заражаются дикими штаммами полиовируса, так как они не привиты [88]. Еще одним фактором принято считать плохие условия жизни (в связи с неудовлетворительным санитарным состоянием и высокой плотностью населения), которые способствуют активности вируса полиомиелита. К предрасполагающим факторам также причисляют слабый иммунный статус населения из-за недостаточного питания [80,81], однако эта точка зрения остается противоречивой.

Иммунитет

Полиомиелит обеспечивает типоспецифический иммунитет на всю жизнь. Носительство (состояние, когда люди, не имеющие симптомов заболевания, выделяют вирус полиомиелита более 6 месяцев после заражения) встречается редко и зарегистрировано только при иммунодефицитных состояниях [1].

Осложнения

Тяжелый полиомиелит может привести к деформации конечности в виде сгибательной контрактуры колена или латеральной ротации большеберцовой кости, приводящей к нарушению двигательной способности [82,83]. Другие осложнения полиомиелита - это нарушение дыхания вследствие паралича дыхательной мускулатуры, обструкции дыхательных путей в связи с вовлечением в патологический процесс ядер черепных нервов или поражения дыхательного центра. Также описаны случаи миокардита, осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (кровотечение, паралитическая непроходимость кишечника, гастрэктазия) и инфекции мочевыводящих путей [4].

Постполиомиелитный синдром

С возрастающей частотой выявляется поздно развивающийся синдром (постполиомиелитный синдром [ППС]), он возникает у людей спустя 30-40 лет после заражения диким вирусом полиомиелита в детстве. Развитие синдрома не связано с персистенцией полиовируса [106]. Причина ППС неизвестна, но, возможно, он связан со старением или гибелью нервов и мышц, которые подверглись первичному повреждению. Согласно другой теории предполагают, что при ППС наблюдается продолжающийся процесс нарушения и восстановления иннервации. Больные испытывают боль в мышцах и усиление мышечной слабости. К факторам риска развития постполиомиелитного синдрома относятся: а) увеличение срока после острой полиомиелитной инфекции, б) постоянные остаточные нарушения в период

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

выздоровления после острого заболевания и в) женский пол [1,2,10,74,77,92].

Лечение

Проводится поддерживающая и симптоматическая терапия полиомиелита, поскольку специфические противовирусные средства для лечения этой болезни отсутствуют. Больным с абортивными или легкими непаралитическими формами полиомиелита может требоваться только постельный режим в течение нескольких дней. Для облегчения симптомов могут быть полезны аналгезирующие, жаропонижающие средства или горячие влажные обертывания мышц. Во время активного миелита рекомендовано лежать на жесткой кровати. В лечении паралитического полиомиелита в период выздоровления очень важна физиотерапия [4]. Пациентам со стойкими нарушениями необходима не только физиотерапия, но также ортопедическая помощь, психологическая поддержка и обучение навыкам самообслуживания. Рекомендовано избегать хронического сдавления поврежденных мышц, свести к минимуму другие факторы, которые могут привести к развитию постполиомиелитного синдрома, включая бездействие или перенапряжение мышц, также необходимо следить за нарастанием массы тела. Больным с ППС могут потребоваться индивидуальные программы физических упражнений и поддержания нормальной сердечной и дыхательной деятельности, во время упражнений необходимо оберегать суставы, чередовать напряжение и расслабление, нагрузки должны быть умеренными. Укрепление недостаточно работающих мышц должно сочетаться с расслаблением мышечных групп, несущих чрезмерную нагрузку. Другая полезная помощь для этих больных включает вспомогательные устройства, хирургическое вмешательство, а также разнообразные бытовые приспособления [91,92,93,94,95].

Предупреждение болезни

Полиомиелитные вакцины

Существует два типа полиомиелитных вакцин, они широко распространены и уже много лет их эффективно используют в борьбе с паралитическим полиомиелитом:

- вводимая инъекционным путем инактивированная полиомиелитная вакцина [ИПВ], разработанная Солком и внедренная в практику в 1950-х годах [11]; способность ИПВ (или активированной формы ИПВ) обеспечить ликвидацию вируса полиомиелита в развивающихся странах, где преобладает фекально-оральный механизм передачи, сомнительна, и поэтому данную вакцину не считают средством выбора для ликвидации полиомиелита [12];
- пероральная живая аттенуированная (ослабленная) полиомиелитная вакцина (ППВ), созданная Сэбиным и внедренная в практику в 1960-х годах [11]; ППВ является средством выбора для ликвидации полиомиелита, особенно в районах, где дикий вирус полиомиелита появился недавно или циркулирует в настоящее время и/или на территориях, где в связи с неудовлетворительным санитарным состоянием требуется обеспечение оптимальной барьерной защиты слизистых оболочек от циркулирующего дикого вируса [90]. Именно применение этой вакцины рекомендует “Программа расширенной иммунизации” (EPI) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ).

Инициативы по глобальной ликвидации полиомиелита

Во многих промышленно развитых странах заболеваемость полиомиелитом значительно снизилась в связи с широким применением полиомиелитных вакцин, особенно ППВ [88], начиная с 1950-х годов. В 1985 г. страны-члены Панамериканской организации здравоохранения поставили цель ликвидации болезни в западном полушарии к 1990 г., и в 1994 г. международная комиссия признала, что западное полушарие свободно от местного дикого вируса полиомиелита [11,13,14].

В 1988 г. Всемирная ассамблея здравоохранения, руководящий орган ВОЗ, провозгласила цель ликвидации полиомиелита во всем мире к 2000 году [15]. Инициатива ВОЗ по ликвидации полиомиелита (PEI) предусматривает мировое сотрудничество с участием министерств здравоохранения стран, эндемичных по полиомиелиту, Международного Ротари-клуба, Чрезвычайного фонда помощи детям при ООН (ЮНИСЕФ), Центра предупреждения и борьбы с болезнями США (CDC), неправительственных организаций, агентств международного сотрудничества, таких как Агентство США по международному развитию (USAID), Агентство Великобритании по международному развитию (DFID), Агентство Австралии по международному развитию (AUSAID), Датская организация по международному развитию (DANIDA), Японское агентство международного сотрудничества (JICA) и других. Во многих регионах ВОЗ был достигнут значительный прогресс в достижении этой цели. Предполагается, что распространение дикого полиовируса уже прекратилось в западной части Тихоокеанского региона, в которую входит Китай, а также в Европейском регионе ВОЗ. Очаги полиомиелита в настоящее время имеются, главным образом, только в Африке (в районе Сахары) и в Индостане. За 11 лет после того как ВОЗ выступила с инициативой глобальной ликвидации полиомиелита, заболеваемость этой инфекцией снизилась более чем на

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

90% от ранее установленных 350 000 случаев; число стран, эндемичных по полиомиелиту, снизилось со 125 до 30 [1,16,17,105,106,107].

Стратегия ВОЗ по глобальной ликвидации полиомиелита

Стратегия ВОЗ по повсеместной ликвидации полиомиелита включает следующие мероприятия [1,16,17,107]:

- Высокий охват детей младшего возраста обычной (рутинной) иммунизацией по крайней мере тремя дозами ППВ.
- Ежегодные Национальные дни иммунизации [НДИ], во время которых всем детям в возрасте до 5 лет дают две дополнительные дозы ППВ, независимо от предыдущей иммунизации; обычно в эндемичных по полиомиелиту странах НДИ необходимо проводить дважды в год в течение, по крайней мере, трех последовательных лет.
- Основанный на лабораторной верификации надзор за всеми случаями острого периферического паралича (ОПП) у детей моложе 15 лет, со сбором и вирусологическим исследованием образцов стула во всех случаях. Критерием ОПП является острое начало периферического паралича одной или нескольких конечностей со сниженными или отсутствующими сухожильными рефлексами в пораженных конечностях без другой видимой причины и без сенсорных нарушений или изменений познавательной способности.
- “Зачищающие” кампании иммунизации, предусматривающие применение дополнительных доз ППВ при подворных обходах в районах с сохраняющейся передачей дикого вируса полиомиелита.

Основой Инициативы ВОЗ по ликвидации полиомиелита остается охват обычной иммунизацией. В результате применения трех доз ППВ по программам обычной иммунизации в промышленно развитых странах умеренного климата достигнуты высокие уровни сероконверсии и прерывание передачи вируса полиомиелита [17,18,19]. Однако передача дикого вируса полиомиелита все еще сохраняется в некоторых тропических развивающихся странах из-за недостаточной иммунизации детей [88]. К другим факторам, способствующим недостаточной сероконверсии, относят неудовлетворительное санитарное состояние, большую плотность населения, высокий уровень материнских антител, сопутствующие энтеровирусные инфекции и диарею, которые могут влиять на передачу вируса и частоту сероконверсии. В таких условиях высокий охват обычной иммунизацией, видимо, только снижает передачу инфекции; чтобы прервать передачу вируса, необходимо добиться быстрого повышения кишечного иммунитета у населения. Поэтому для прекращения распространения заболевания требуется применение дополнительных доз ППВ (во время НДИ и “зачищающих” кампаний) [17,18,19]. Надзор за случаями острого периферического паралича осуществляют для определения прогресса в ликвидации полиомиелита, выявления районов, где все еще сохраняется передача дикого вируса и необходимо провести “зачищающие” кампании иммунизации; такой надзор также является основой для подтверждения ликвидации полиомиелита.

Стратегия иммунизации детского населения с использованием полиомиелитных вакцин для ликвидации полиомиелита в мире варьирует в разных странах и в пределах одной страны. Соответствующую стратегию обычно принимают на основе дифференцированного подхода к каждой стране, с учетом таких факторов, как стоимость, структура медицинской помощи и уровень передачи дикого вируса полиомиелита [11]. Схемы иммунизации, рекомендуемые ВОЗ, см. ниже в разделе “Пероральная полиомиелитная вакцина”.

Пероральная полиомиелитная вакцина (ППВ)

ППВ применяют для обычной иммунизации и ликвидации полиомиелита во всем мире [20]. ВОЗ рекомендует, чтобы грудные дети получали четыре дозы трехвалентной живой ППВ: при рождении и в возрасте 6, 10 и 14 недель. Если ребенок не получил ППВ при рождении, четвертая доза должна быть дана при иммунизации против кори или в любое время в течение первого года жизни при обращении в медицинское учреждение. Между двумя дозами необходим интервал не менее 4 недель. [12]. Такой режим введения ППВ является частью основной иммунизации, рекомендуемой “Программой расширенной иммунизации” для защиты детей против главных причин заболеваемости и смертности в детском возрасте, особенно в эндемичных странах [21,105].

Преимущества ППВ

Преимущества ППВ следующие [12,88]:

1. быстро индуцирует развитие длительного иммунитета;
2. удобна в применении, для введения не требуется шприц;
3. обеспечивает высокую степень кишечного иммунитета, подавляя выделение диких штаммов полиовируса;

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

4. обеспечивает высокий уровень коллективного иммунитета, снижая тем самым передачу дикого вируса полиомиелита;
5. менее затратна.

ППВ способна индуцировать секреторный иммунитет в слизистой кишечника, которая является первичным местом репликации вируса [20]. Передача вакцинного вируса от человека человеку может содействовать защите неиммунизированных людей или стимулировать иммунитет у ранее вакцинированных [22,23]. ППВ индуцирует коллективный иммунитет двумя путями: а) люди, получающие ППВ, могут выделять живой аттенуированный вакцинный вирус, который может инфицировать (и защищать) контактных, и б) когда получившие ППВ подвергаются воздействию дикого вируса полиомиелита, выделение этого вируса с фекалиями и из глотки снижено [24]. Удобство применения (внутрь) упрощает организацию и повышает безопасность кампаний массовой иммунизации, дешевизна и доступность делают ППВ идеальной для использования как в развивающихся, так и в промышленно развитых странах [21].

Недостатки ППВ

ППВ имеет некоторые недостатки:

1. в развивающихся странах тропического климата после применения трех доз не удалось достичь оптимальной сероконверсии;
2. низкая термостабильность вакцины;
3. чрезвычайно редко, но встречающийся вакциноассоциированный паралитический полиомиелит, который развивается у реципиентов [7,8,9,12,21,26,33] и контактировавших с ними [106] после введения вакцины.

В промышленно развитых странах умеренного климата высокая степень сероконверсии достигалась применением двух-трех доз ППВ; частота сероконверсии после трех доз ППВ была выше 90 % ко всем трем типам вируса полиомиелита [12,25]. В тропических странах после трех доз частота сероконверсии к типам вируса 1, 2 и 3 составляет 73 %, 90 % и 70 % соответственно [26]. Субоптимальный уровень сероконверсии может быть обусловлен следующими факторами: интерференцией среди трех штаммов вакцинного вируса, высоким уровнем материнских антител, сезонным эффектом, который, видимо, связан с влиянием других энтеровирусов, и диареей. Для того чтобы повысить уровень сероконверсии в развивающихся странах, рассматривали разные подходы, включая активирование вакцины, ревакцинацию грудных детей, которые болели диареей во время приема предыдущей дозы, включение дополнительных доз ППВ в календарь обычной вакцинации или при проведении НДИ; НДИ организуют в благоприятный период года (сухие прохладные месяцы и обычно низкая частота диареи). Также предложено назначение вакцины детям более старших возрастных групп для снижения влияния эффекта пассивно приобретенных материнских антител [26,27,28,29,30].

Предполагали, что решение проблемы субоптимальной сероконверсии при использовании ППВ может состоять в применении ИПВ [26]. Однако ИПВ индуцирует недостаточный секреторный иммунитет и при использовании в качестве самостоятельного препарата не ликвидирует полиомиелит в развивающихся странах [20]. Материнские антитела снижают сероконверсию в ответ на введение ИПВ, и поэтому она может не обеспечивать иммунизацию грудных детей в эндемичных по полиомиелиту странах. Смешанные схемы иммунизации ППВ/ИПВ (используемые в некоторых развитых странах) способствуют созданию повышенного системного иммунитета, но в развивающихся странах секреторный иммунитет в кишечнике не отличается от секреторного иммунитета, вызываемого только ППВ [31]. В связи с высокой стоимостью и сложностью применения смешанные схемы ППВ/ИПВ не считают пригодными для обычной иммунизации в развивающихся странах [21].

В целом, живые аттенуированные вакцины, такие как ППВ, более термочувствительны, чем инактивированные [85]. ППВ следует хранить и транспортировать в холодильнике, так как из-за воздействия тепла она может потерять свои свойства [84] (рекомендуемая температура хранения в центральном или местном хранилище -15 (С и от 0 до +8 (С в лечебных подразделениях) [109]. Данное требование должно строго соблюдаться в период от получения до применения вакцины у человека, этот процесс определяют как поддержание “холодовой цепи” [84]. Чрезмерное тепловое воздействие может быть связано со сложностями транспортировки, недостатком оборудования и электроэнергии, а также жарким и влажным климатом. Такое воздействие тепла в прошлом было неопределимо, и если оно предполагалось, то многие флаконы с вакциной уничтожали, даже если в этом и не было необходимости.

Флаконы с ППВ стали обеспечивать термочувствительными мониторами (ТЧМ), содержащими термочувствительное химическое соединение, которое необратимо изменяет цвет при воздействии тепла, таким образом уменьшался риск применения у детей инактивированной под действием тепла вакцины [21,33,34]. В ситуациях, когда “холодовая

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

цепь" выше +8(С, ТЧМ надлежит использовать как индикатор жизнеспособности вакцины [109]. Описанные мониторы позволяют использовать только стабильные вакцины. Данные маркеры помогают медицинским работникам идентифицировать и уничтожать вакцины, подвергшиеся чрезмерному тепловому воздействию, а также сохранять и применять флаконы, которые, напротив, не подверглись сильному воздействию тепла. Если эти мониторы указывают на отсутствие тепловой инактивации вакцины и визуально загрязнение не выявляется, флакон с ППВ можно использовать полностью. Правильное применение термочувствительных мониторов может привести к значительному снижению потерь ППВ [34]. Для дальнейшего уменьшения вероятности осложнений, связанных с чрезмерным тепловым воздействием, было предложено проводить НДИ в прохладный сезон [21].

В редких случаях применение ППВ сопровождалось развитием паралича у здоровых привитых и контактировавших с ними людей. Это, возможно, обусловлено реверсией аттенуированного вакцинного вируса полиомиелита в вирулентное состояние в результате мутации. Риск связанного с вакциной паралитического полиомиелита чрезвычайно низок, частота его составляет 1 случай на 2,5 млн использованных доз ППВ или 1 случай у грудного ребенка на 700 000 первичнопривитых [6,8,32,88] по сравнению с 2-5 случаями паралитического полиомиелита, обусловленными диким вирусом, на 1000 непривитых детей в высокоэндемичных странах [21]. Риск связанного с вакциной паралитического полиомиелита выше после применения первой дозы, либо когда ППВ дают взрослым людям или людям с нарушенным иммунитетом [2,9,24].

Для решения проблемы вакциноассоциированного паралитического полиомиелита, связанного с применением ППВ, было предложено использовать ИПВ. Однако ее высокая стоимость, недостаточный секреторный иммунитет, вызываемый ею, и необходимость стерильных инъекций, которые должен проводить медицинский персонал, делает ИПВ непригодной в качестве средства ликвидации полиомиелита в развивающихся странах [21]. Применение одной ИПВ также снижает общий иммунитет населения вследствие устранения распространения вакцинного вируса от человека к человеку, особенно в очагах, где все еще циркулирует дикий вирус [21,88]. Ликвидация полиомиелита приведет к полному и окончательному решению проблемы связанного с применением ППВ паралитического полиомиелита [21].

Противопоказания

Как в отношении любой вакцины, существуют разночтения по вопросу о противопоказаниях для использования ППВ. Грудное вскармливание, недостаточное питание не являются противопоказаниями для применения ППВ. Обычно ППВ можно давать ребенку с легкой диареей. Решение вопроса, вакцинировать ли ребенка с текущим заболеванием, зависит от тяжести последнего [1]. Легкое или средней степени тяжести заболевание, сопровождающееся лихорадкой, но не требующее госпитализации, не является противопоказанием к назначению ППВ. Госпитализированные дети должны получить ППВ при выписке из стационара [88].

В целом, живые вакцины не следует назначать пациентам с иммунодефицитными заболеваниями, либо лицам, имеющим нарушение иммунитета вследствие злокачественных новообразований, подвергшимся иммуносупрессивному лечению или лучевой терапии. Однако ППВ должна быть дана лицам с ВИЧ-инфекцией/СПИД [12].

Большинство вакцин можно безопасно и эффективно применять одновременно, значительно повышая тем самым уровень иммунитета. Известные противопоказания для одновременного назначения многочисленных вакцин, рекомендуемых детям, отсутствуют. Иммунный ответ на одну вакцину обычно не препятствует реакциям на другие вакцины. ППВ можно назначать одновременно с другими вакцинами, такими как коревая [89,90].

Состояния, наиболее часто ошибочно считающиеся

Состояния, НЕ являющиеся противопоказаниями для иммунизации [12]

1. Легкие заболевания, такие как инфекции верхних дыхательных путей или слабая диарея с температурой ниже 38,5 С **[41]**
2. Аллергия (кроме анафилактических реакций на неомицин или стрептомицин) **[58]**, бронхиальная астма или другие проявления атопии, поллинозы
3. Недоношенность, отставание грудных детей в росте
4. Нарушение питания
5. Дети, находящиеся на грудном вскармливании
6. Судороги в анамнезе
7. Лечение антибиотиками, кортикостероидами в низких дозах или местного действия (например, для наружного применения или для ингаляций)
8. Дерматозы, экзема или локализованная кожная инфекция
9. Хронические заболевания сердца, легких, почек и печени
10. Постоянные неврологические нарушения, такие как детский церебральный паралич или болезнь Дауна
11. Желтуха после рождения в анамнезе

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

противопоказаниями для иммунизации в Европе [39,105], США [40] и развивающихся странах [39], приведены в таблице.

Представления и знания о вакцинации

Общая информация

Фармакопея США присоединилась к Агентству США по международному развитию и другим организациям, работающим в этой области, чтобы решить проблему неправильных представлений о вакцинации, особенно в развивающихся странах, и повысить осведомленность в эффективности и безопасности вакцин, таких как ППВ.

Современные вакцины максимально безопасны. Однако все вакцины могут вызывать некоторые нежелательные реакции. Большинство осложнений обычны и не представляют опасности, в то время как серьезные, угрожающие жизни осложнения встречаются очень редко. Необходимо отметить, что польза, которую обеспечивают вакцины, защищая от инфекции, всегда превышает невысокий риск побочной реакции [64,66,113,114].

Для оценки потребностей общества в иммунизации в развивающихся странах [42] и разработки стратегии связей с общественностью, чтобы преодолеть препятствия и отчуждение [81], важно изучение восприятия населением вакцинации, местных представлений о заболеваниях, которые можно предупредить с помощью вакцин, других местных заболеваниях, а также представлений о полезности и необходимости вакцинации.

Социально-политический аспект

Программы вакцинации обычно встраиваются в социально-политический контекст. Положительные новости в прессе, восхваляющие правительство и международные организации за их усилия по улучшению здоровья детей, могут создать впечатление, что эти программы популярны и одобрены всем населением развивающихся стран. Однако такое впечатление не всегда верно, поскольку небольшая, но влиятельная группа людей (из общественных или научных кругов) может испытывать двойственные чувства и недоверие к этим программам. В одной из азиатских стран возникла теория “заговора”, которая основывалась на предположении, что иммунизацию внедряют зарубежные христианские страны с намерением обратить местное население в христианство. Медицина рассматривалась как идеологическое средство [42]. Определенные группы населения связали инициативы по проведению иммунизации с уже осуществляемыми национальными программами, такими как программа планирования семьи. Еще одна теория “заговора” получила широкое распространение в этой же стране в 1970-х годах во время “неотложных” усилий государственной власти по регулированию рождаемости. Настроения недоверия возобновились в 1990-х годах, в период повышенной этнической и религиозной напряженности, когда в стране проводились клинические испытания новой антирепродуктивной вакцины [43]. В результате группа населения выразила желание получать прививки у частнопрактикующих врачей, а не у работников правительственных центров первичной медицинской помощи [42].

В некоторых странах Южной Америки вакцинацию также связывали с вопросами планирования семьи. Сообщалось, что крестьяне Южной Америки, которые имели слабое представление о том, от каких болезней защищает иммунизация, верили, что вакцинация (например, ППВ) вызывает бесплодие [44].

Обсуждение программ иммунизации использовали также как повод для решения спорных вопросов, связанных с внешней политикой и национальной идентичностью в некоторых странах. Внедрение зарубежных вакцин вызывало беспокойство в связи с проблемой национальных границ и пробуждало чувство “нравственной” географии. Выражался страх по поводу нарушения национальной безопасности путем сбора компьютеризированных данных о генетической структуре населения. Некоторые люди ставили под сомнение целесообразность и обоснованность кампаний интенсивной иммунизации и создания коллективного иммунитета. Они несправедливо критиковали эти кампании за манипуляцию беззащитными малолетними детьми и расходование на программы вакцинации ресурсов, предназначенных на другие национальные медицинские программы (например, борьбы с туберкулезом) [42,75]. Эти критики не против вакцинации как таковой, но они выступают против увязывания кампаний вакцинации с целями и планами программ надзора и предполагают возможность давления. Они считают, что только тогда, когда к вакцинации будут относиться как к осознанной необходимости и ее будет требовать “общество”, тогда она станет общественным ресурсом развития “всесторонней первичной медицинской помощи”.

Для ослабления этой критики необходимо объяснять, что программы вакцинации не должны рассматриваться как попытки сделать общество зависимым и безвластным в выборе приоритетов в отношении собственного здоровья [42]. Скорее следует обратить внимание на то, что дети имеют право на хорошее здоровье. Предупреждение болезней и нетрудоспособности путем применения

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

безопасных и эффективных вакцин будет способствовать улучшению качества жизни детей и их семей [81].

Культурный аспект

На принятие и потребность в вакцинации влияют культурные факторы. Они включают понятия о вакцинации и болезнях, предупреждаемых с ее помощью, недостатках прививок и степени обеспечиваемой защиты, а также о роли лекарственных средств в улучшении и поддержании здоровья. Условия, в которых программы вакцинации внедряются в практику в конкретных населенных пунктах, могут также определять отношение людей к прививкам, что уже обсуждалось выше. Исследование, проведенное в двух странах Южной Азии в начале 1980-х годов, показало, что местное население слабо понимает цели вакцинации и то, от каких именно болезней защищает вакцина. Это приводит к неправильному восприятию задач и нереалистическим ожиданиям. Матери часто мало знают или имеют искаженные представления о болезнях, предупреждаемых путем вакцинации; те, кто знает о таких болезнях, с большим желанием признают вакцинацию, чем те, кто не знает, какие болезни вакцины предупреждают [42].

Могут создавать проблему местные представления о целях иммунизации. В развивающихся странах представления типа: “вакцинация полезна для здоровья ребенка” и “вакцинация защищает от тяжелой болезни” сформированы под влиянием нечетких просветительских материалов [42,111]. Эти материалы предлагаются матерям в качестве простых объяснений, почему они должны соглашаться с распоряжениями медицинского работника, или как “единственные сообщения, которые неграмотные матери могут понять”. В результате некоторые люди думают, что все вакцины похожи и постепенно улучшают здоровье ребенка; поэтому часть населения интересуется только числом прививок, а не типами вакцинации. Результаты опроса, проведенного в двух странах Южной и Юго-Восточной Азии, показали, что только 40-50 % опрошенных матерей думают, что прививки защищают от конкретных болезней. В двух исследованиях, проведенных в другой стране Юго-Восточной Азии, установлено, что матери, которые не провели полную вакцинацию своих детей, верят, что их частично вакцинированные дети здоровы и потому в дальнейшей иммунизации не нуждаются [42]. Такое непонимание встречается и в развитых странах, это показало исследование, проведенное в одном из штатов США в 1991 г., целью которого была оценка иммунизации детей в возрасте 2 лет [45].

Общие информационные сообщения могут создать у некоторых людей мнение, что вакцины защищают от болезней, для которых они в действительности не предназначены. Такие ожидания могут привести к представлениям, что вакцинация не очень эффективна, особенно когда ее проведение частично совпадает по времени с диареей, острой респираторной инфекцией, малярией, дракункулезом, зобом, лихорадкой денге и другими болезнями. Некоторые люди думают, что прививки похожи между собой и защищают от всех внезапных и тяжелых болезней, способствуют росту и повышают массу тела грудных детей, очищают их кровь и кишечник, благодаря чему никакая болезнь не будет им угрожать, и предупреждают прогрессирование болезни (например, переход простой диареи в гастроэнтерит) [42]. Ученые, которые проводили социальное исследование в одной из стран Африки, отмечали, что матери принимают вакцинацию, так как верят, что вакцины могут снизить тяжесть болезни (например, кори) [46].

Другое восприятие, являющееся результатом сообщений такого рода, относится к совместимости вакцинаций. Поскольку есть вера, что прививки “полезны для здоровья” и “похожи”, матери склонны оценивать их все как неприемлемые, если у ребенка был выраженный побочный эффект (например, высокая температура) на какую-либо одну вакцину или развилось заболевание, фактически не связанное с вакцинацией. Некоторые матери затем сопоставляют описанные достоинства будущей вакцинации с нарушением здоровья своих детей. Кроме того, может быть сформировано представление, что прививки предназначены только для отдельных групп населения - грудных детей и женщин [42].

В некоторых странах могут возникать проблемы понимания в тех случаях, когда нет местных терминов для обозначения болезней, предупреждаемых путем вакцинации, или, если такие термины есть, они могут также включать болезни, не предупреждаемые вакцинами. Эта проблема может влиять на ожидания людей относительно эффективности вакцинации [42].

Вакцинация может восприниматься как талисман, обеспечивающий защиту от злых сил, особенно в отношении детей и беременных женщин. В одной стране Западной Африки вакцинацию сравнивают с амулетами, которые периодически следует обновлять [47]. Некоторым людям, которые противились вакцинации, пришлось объяснять, что вакцинация не является “современным эквивалентом колдовского зелья, жестоко вводимого в чистые тела детей”, как они заявляли [62].

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

Дефицит знаний/качественной информации

Отказ от иммунизации бывает обусловлен недоверием к западной медицине. Некоторые просто считают иммунизацию неприемлемой, или же полагают, что болезни не угрожает их семье и/или окружению [104,109]. Некоторые родители отказываются от иммунизации своих детей, поскольку ошибочно думают, что иммунизация ослабляет иммунную систему и вызывает такие болезни, как частая простуда, насморк, экссудативный отит, гиперактивность, бронхиальная астма [48]. Этим родителям необходимо объяснить, что иммунизация скорее усиливает, чем ослабляет иммунную систему, и не вызывает упомянутые болезни.

Религиозные

В некоторых случаях родители отказываются от иммунизации по религиозным соображениям, таким как Божественное исцеление. Например, одна религиозная группа считает, что выздоровление - это естественный результат Божьего промысла и поэтому в иммунизации нет необходимости [45,48,103]. Вспышка паралитического полиомиелита (80 случаев) в Нидерландах в 1978 г. охватила людей, которые не были иммунизированы по религиозным соображениям [49]. С сентября 1992 г. по февраль 1993 г. вспышка полиомиелита, вызванная вирусом типа 3, снова возникла в той же стране среди людей, принадлежавших религиозным группам [50]. В 1979 г. вспышка полиомиелита зарегистрирована в четырех штатах США; она была связана через Канаду со вспышкой в Нидерландах в 1978 г. [51,71]. В этой вспышке 1979 г. в США 10 зарегистрированных случаев паралитического полиомиелита были выявлены у людей, принадлежавших религиозным группам, отвергавшим иммунизацию [51].

Неправильные представления о ППВ

В некоторых странах Африки пероральную полиомиелитную вакцину ошибочно связывали с программами планирования семьи [108,109,110]. В одной из стран существовало представление, что ППВ вызывает импотенцию у детей. В другой общество и некоторые работники здравоохранения постоянно высказывали сомнение в необходимости проведения НДИ со времени первых дней иммунизации в 1996 г. Одна религиозная секта развернула шумное обсуждение НДИ и высказала мнение, что кампания по ликвидации полиомиелита преследует цель контроля населения или является средством распространения мутаций, которые могут привести к ВИЧ-инфекции (СПИД). Правительство обвинялось в том, что оно направляет основные усилия на борьбу с полиомиелитом за счет средств, необходимых для борьбы с малярией, брюшным тифом, холерой и другими болезнями. Высказывалось мнение, что средства, выделенные для этой кампании, могли быть использованы для других программ, направленных на улучшение здоровья населения, таких, как улучшение санитарного состояния и контроль загрязнений окружающей среды. Члены секты рассматривали кампанию иммунизации как прелюдию чего-то более зловещего. Такая обстановка могла бы повредить будущим кампаниям, особенно, если будет использоваться инъекционная вакцина. Были предприняты действия политических и религиозных сил и программ медицинского просвещения, чтобы развеять слухи. Прошли дискуссии с целью убедить членов секты в том, что опасения, выражаемые ими столь ярко, были беспочвенны; секте предложили поддержать массовую кампанию. В результате члены секты признали, что ППВ безвредна, и объяснили свою негативную позицию недостаточной осведомленностью о программе ликвидации полиомиелита [97,98,99,100,101,102,104].

Исследование, проведенное в одной стране Южной Азии, выявило несколько причин непроведения или откладывания иммунизации полиомиелитной вакциной среди детей в возрасте до 5 лет. Наиболее частой причиной отказа от иммунизации (особенно в сельских районах) была неосведомленность в необходимости иммунизации. Неполная иммунизация была связана с незнанием, что следует вернуться для получения второй или третьей дозы. Недомогание (например, легкая инфекция верхних дыхательных путей или диарея) было другой частой причиной отсутствия или неполной иммунизации. Отмечены также боязнь побочных реакций, неправильное представление о противопоказаниях (см. таблицу выше) и отсутствие интереса [52,75].

Во время одного из НДИ в 1995 г. в Южной Азии в рамках программы ликвидации полиомиелита в мире многие получавшие медицинскую помощь считали, что их дети полностью привиты и не нуждаются в ППВ. Люди боялись “слишком большого числа доз”, которые могут вызвать неблагоприятные побочные эффекты, особенно если ребенок уже получил обычную прививку полиомиелитной вакциной [53]. Такой же страх выражали некоторые родители во время вспышки полиомиелита в одной из стран Юго-Западной Африки; они отказывались от иммунизации своих детей, выражая тревогу по поводу безопасности последовательных туров приема ППВ [54]. Такой страх не обоснован, поскольку для обеспечения необходимой начальной сероконверсии против всех типов вируса полиомиелита требуется несколько доз ППВ [12].

Недавно появились сообщения о связи некоторых вакцин с развитием таких расстройств, как аутизм, воспалительные

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

заболевания кишечника, сахарный диабет типа 1. Однако достоверные научные данные, подтверждающие такую связь, отсутствуют. [59,60,61,72,73]. В некоторых работах сообщалось, что ППВ может вызывать синдром Гийена-Барре [35] и синдром приобретенного иммунитета (СПИД) [55,56]. Существование таких предположений может удерживать людей от получения необходимой вакцинации против полиомиелита. Два исследования, проведенные в Финляндии, в которых выявлена связь между использованием ППВ и ростом числа случаев синдрома Гийена-Барре [35,65], позволили комиссии Института медицины США заключить, что имеется причинная зависимость между применением ППВ и частотой синдрома Гийена-Барре [36]. Однако в результате дополнительного анализа этих данных [1] и ретроспективного эпидемиологического исследования, выполненного в Южной Калифорнии, корреляция не была обнаружена [37,38].

ППВ не представляет и никогда не представляла опасности с точки зрения передачи человеку вируса СПИДа или других родственных вирусов. К этому заключению пришли Служба общественного здравоохранения США, ВОЗ и другие руководящие медицинские организации после оценки двух теорий, появившихся независимо в средствах массовой информации в марте 1992 г. и предполагавших, что СПИД может случайно попадать к человеку с живыми вакцинами против полиомиелита, инфицированными неизвестными обезьяньими вирусами [55,56]. Для того чтобы опровергнуть эти теории, исследователями при содействии Администрации США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) был проведен анализ 12 партий моновалентных живых аттенуированных пероральных полиомиелитных вакцин типов 1, 2 и 3 (выпускавшихся производителем в Северной Америке в период с 1976 г. по 1989 г.) на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)-1 и вируса иммунодефицита обезьян (ВИО). В различных исследованиях ВИЧ/ВИО в этих партиях моновалентных вакцин не обнаружены [57]. Не так давно в одной из американских газет была опубликована еще одна теория о связи ВИЧ и ППВ. Она появилась в связи с выходом книги, представляющей гипотезу о том, что ВИЧ впервые был передан человеку во время проведения градуированных тестов ППВ, для которых использовали клетки шимпанзе. Два исследователя, которые участвовали в клинических исследованиях в Африке, подвергли эту теорию критике, заявив, что никакие ткани шимпанзе не были использованы в производстве ППВ [96].

Разрешение проблемы недостаточной/неправильной информации

Улучшение знаний о вакцинации

Важно отметить, что по мере того, как заболеваемость предупреждаемыми с помощью вакцин болезнями снижается в результате осуществления эффективных программ иммунизации, воспоминания о болезнях и связанном с ними риске исчезают. В связи с недостатком сведений о болезнях люди часто склонны видеть только неблагоприятные эффекты вакцин, что способствует сопротивлению иммунизации [62,64].

Необходимо содействовать просвещению населения с помощью образовательных программ, помогающих преодолеть заблуждения и разъясняющих важность вакцинации. Люди должны быть информированы об относительном риске и пользе вакцинации и неблагоприятных сторонах болезней, которые можно предупредить с помощью вакцин. Информация для общества о вакцинации должна быть взвешенной и детально описывать как преимущества вакцин, так и относительный риск вакцинации [62,63,64,78,109]. Сообщения должны быть краткими, простыми, технически грамотными и не должны вводить в заблуждение. Люди, получающие медицинскую помощь, нуждаются в том, чтобы понять и принять необходимость вакцинации. Они должны иметь представление о том, что для полной защиты их дети должны получить серию вакцинаций, а иногда и дополнительные дозы специфических вакцин [109].

Населению должна быть доступна информация об исследованиях, посвященных неблагоприятным реакциям на вакцины. Нужно обсуждать доводы, приводящиеся против вакцинации [62,63,64,78,109].

Важно совершенствовать общение между инициаторами программ медицинской помощи (и медицинским персоналом в клиниках) и пациентами, а также их родителями/опекунами [48]. Стратегии внедрения и распространения медицинских программ будут зависеть от особенностей и общего культурного уровня аудитории [104,111]. Возможны такие инициативы, как “горячая линия иммунизации”, с помощью которой отдел здравоохранения может быстро отвечать на вопросы, касающиеся иммунизации. Семья должна иметь возможность обсуждать вопросы иммунизации с районным координатором этого мероприятия [48]. Для того, чтобы преодолеть непонимание/неправильное понимание людьми, принадлежащими к религиозным и другим группам, которые выступают против иммунизации, можно устраивать неформальные встречи на уровне всего

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

сообщества, а сотрудники на местах могут представлять программы, посещая население на дому. В некоторых развивающихся странах оказалось очень эффективным участие в просветительских медицинских программах религиозных лидеров, руководителей, “национальных героев” и других авторитетных персон, а также средств массовой информации. Разговор, простое общение друг с другом все еще остается главным способом передачи информации, особенно для жителей сельской местности [104,108,112].

В улучшении здоровья населения важную роль играют средства массовой информации. Они могут повышать осведомленность граждан в необходимости иммунизации как формы профилактики. С этой целью используются брошюры, плакаты, телевидение и радио, способные охватить большое число людей. Применение иллюстраций и фотографий помогает людям лучше понять, какие болезни можно предупредить с помощью вакцин, узнать о последствиях этих болезней. Перспективное рандомизированное испытание, проведенное недавно в США, показало эффективность видеоинформации в повышении знаний родителей/опекунов 2-3-месячных детей о полиомиелите и полиомиелитных вакцинах/схемах иммунизации [52,67,68,69,70,76,108].

В развивающихся странах культурные представления, которые находятся в противоречии с вакцинацией, следует опровергать ясными, тактичными разъяснениями о свойстве вакцины предотвращать болезнь, о пользе вакцинации; такие разъяснения должны проводить хорошо информированные люди, пользующиеся доверием общества [109]. При проведении программ просвещения населения рекомендовано давать новую информацию в соответствующей культурному уровню форме, учитывающей обычаи населения. Программы должны представлять иммунизацию как одно из условий и требований осознания обществом своих ценностей [117]. Может потребоваться дополнительная стимуляция развития профилактической помощи с использованием такой стратегии, как, например, обусловленность поступления в школу проведением до этого срока полного курса иммунизации [52,67,68,69,70,76]. Такая программа может помочь выявить детей, не получивших вакцинацию. Однако некоторые эксперты по ликвидации полиомиелита возражают, считая, что такая стратегия может быть неэффективной в слаборазвитых странах, где заболевание наблюдается у детей более раннего возраста. Дети нуждаются в защите от болезней с самого раннего возраста. В развивающихся странах, где 90 % случаев полиомиелита регистрируются в возрасте до 36 месяцев, нецелесообразно позволять родителям ждать, пока их дети достигнут школьного возраста, чтобы провести иммунизацию [81,89,109].

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

Список литературы:

1. Advisory Committee on Immunization Practices. Poliomyelitis prevention in the United States: introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46(RR-3): 1-25.
2. Grabenstein JD. Poliovirus: which vaccine when? Hosp Pharm 1997; 32(6): 866-80.
3. Ren R, Racaniello VR. Poliovirus spreads from muscle to the central nervous system by neural pathways. J Infect Dis 1992; 166(4): 747-52.
4. Modlin JF. Poliovirus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone Inc; 1995. p. 1613-20.
5. Sabin AB. Paralytic poliomyelitis: old dogmas and new perspectives. Rev Infect Dis 1981; 3: 543-64.
6. The Committee on Infectious Diseases of the American Academy of Pediatrics (AAP). Poliomyelitis prevention: recommendations for use of inactivated poliovirus vaccine and live oral poliovirus vaccine. Pediatrics 1997; 99(2): 300-5.
7. Friedrich F. Rare adverse events associated with oral poliovirus vaccine in Brazil Braz J Med Biol Res 1997; 30(6): 695-703.
8. Prevots DR, Sutter RW, Strebel PM, et al. Completeness of reporting for paralytic poliomyelitis. United States, 1980 through 1991. Implications for estimating the risk of vaccine-associated disease. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148 (5): 479-85.
9. Wright PF, Karson DT. Minimizing the risks associated with the prevention of poliomyelitis. N Engl J Med 1995; 332; 529-30.
10. Ramlow J, Alexander M, LaPorte R, et al. Epidemiology of the post-polio syndrome. Am J Epidemiol 1992; 136(7): 769-86.
11. Poliovirus vaccination strategies vary depending on the situation. Drugs and Therapy Perspectives 1997; 9(3): 8-10.
12. World Health Organization. Global programme for vaccines and immunization. Immunization policy. Available from: URL: http://www.trufax.org /vaccine/who1995program.html#Im3
13. Robbins FC, de Quadros CA. Certification of the eradication of wild poliovirus in the Americas. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S281-S285.
14. Certification of poliomyelitis eradication—the Americas, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994; 43(No. 39): 720-2.
15. World Health Assembly. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000. Geneva: World Health Organization 1988; resolution WHA 11.28.
16. Wright PF, Kim-Farley RJ, de Quadros CA, et al. Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. N Engl J Med 1991; 325: 1774-9.
17. Tangermann RH, Aylward B, Birmingham M, et al. Current status of the global eradication of poliomyelitis. World Health Stat Q 1997; 50: 188-94.
18. Cochi SL, Hull HF, Sutter RW, et al. Commentary: the unfolding story of global poliomyelitis eradication. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S1-S3.
19. Birmingham ME, Aylward RB, Cochi SL, et al. National immunization days: state of the art. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S183-S188.
20. Ghendon Y, Robertson SE. Interrupting the transmission of wild polioviruses with vaccines: immunologic considerations. Bull World Health Organ 1994; 72: 973-83.
21. Hull HF, Birmingham ME, Melgaard B, et al. Progress toward global polio eradication. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S4-S9.
22. Heymann DL, Murphy K, Brigaud M, et al. Oral poliovirus vaccine in tropical Africa: greater impact on incidence of paralytic disease than expected from coverage surveys and seroconversion rates. Bull World Health Organ 1987; 65: 495-501.
23. WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines. Results of a randomized trial in The Gambia, Oman, and Thailand. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S15-S17.
24. Murdin AD, Barreto L, Plotkin S. Inactivated poliovirus vaccine: past and present experience. Vaccine 1996; 14(8): 735-46.
25. McBean AM, Thomas ML, Albrecht P, et al. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines. Am J Epidemiol 1988; 128: 615-28.
26. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral polio vaccines in developing countries: a review. Rev Infect Dis 1991; 13: 926-39.
27. World Health Organization Collaborative Study Group on Oral Poliovirus Vaccine. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

vaccine: a prospective evaluation in Brazil and The Gambia. J Infect Dis 1995; 171: 1097-106.

28. Maldonado YA, Pena-Cruz V, de la Luz Sanchez M, et al. Host and viral factors affecting the decreased immunogenicity of Sabin Type 3 vaccine after administration of trivalent oral polio vaccine to rural Mayan children. J Infect Dis 1997; 175: 545-53.
29. Deming MS, Linkins RW, Jaiteh KO. The clinical efficacy of trivalent oral polio vaccine in The Gambia by season of vaccine administration. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S254-S257.
30. Posey DL, Linkins RW, Couto Oliveria MJ, et al. The effect of diarrhea on oral poliovirus vaccine failure in Brazil. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S258-S263.
31. WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: Results of a randomized trial in The Gambia, Oman, and Thailand. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S215-S227.
32. Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL, et al. Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus-associated disease. Clin Infect Dis 1992; 14: 568-79.
33. World Health Organization. EPI-Expanded Programme on Immunization. Cold chain and equipment. Available from: URL: http://www.who.ch/programmes/gpv/tEnglish/epi/cold.htm
34. Mielstien JB, Lemon SM, Wright PF. Development of a more thermostable poliovirus vaccine. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S247-S253.
35. Uhari M, Rantala H, Niemela M. Cluster of childhood Guillain-Barre cases after oral poliovaccine campaign. Lancet 1989; 2(8660): 440-1.
36. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella: summary of a report from the Institute of Medicine. JAMA 1994; 271: 1602-5.
37. Rantala H, Cherry JD, Shields WD, et al. Epidemiology of Guillain-Barre syndrome in children: relationship of oral polio vaccine administration to occurrence. J Pediatr 1994; 124(2): 220-3.
38. Salisbury DM. Association between oral poliovaccine and Guillain-Barre syndrome? Lancet 1998; 351: 79-80.
39. Expanded Programme on Immunization: contraindications for vaccines used in EPI. Wkly Epidemiol Rec 1988; 63: 279-81.
40. ACIP (Immunization Practices Advisory Committee). General recommendations on immunization. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994; 43: No RR1.
41. Galazka AM, Lauer BA, Henderson RH, et al. Indications and contraindications for vaccines used in the Expanded Programme on Immunization. Bull World Health Organ 1984; 62: 357-66.
42. Nichter M. Vaccinations in the third world: a consideration of community demand. Soc Sci Med 1995; 41(5): 617-32.
43. Talwar GP, Raghupathy R. Anti-fertility vaccines. Vaccine 1989; 7: 97-101.
44. Bastien J. Cultural perception of neonatal tetanus and program implications, Bolivia. Applied Anthropology Meetings; 1989; Santa Fe, New Mexico.
45. Salsberry PJ, Nickel JT, Mitch R. Inadequate immunization among 2-year-old children: a profile of children at risk. J Pediatr Nurs 1994; 9(3): 158-65.
46. Aaby P, Bukh J, Leerhoy J, et al. Vaccinated children get milder measles infection: a community study from Guinea-Bissau. J Infect Dis 1986; 154(5): 858-63.
47. Imperato P, Traore D. Traditional beliefs about measles and its treatment among the Bambara of Mali. Trop Geogr Med 1969; 21(1): 62-7.
48. Simpson N, Lenton S, Randall R. Parental refusal to have children immunized: extent and reasons. Br Med J 1995; 28: 227.
49. Bijkerk H. Poliomyelitis epidemic in the Netherlands. Dev Biol Stand 1979; 43: 195-206.
50. Oostvogel PM, van Wijngaarden JK, van der Avoort HGAM, et al. Poliomyelitis outbreak in an unvaccinated community in The Netherlands, 1992-93. Lancet 1994; 344: 665-70.
51. Schonberger LB, Kaplan J, Kim-Farley R, et al. Control of paralytic poliomyelitis in the United States. Rev Infect Dis 1984; 6 Suppl 2: S424-S426.
52. Devanayagam N, Neduchelian K, Ashok TP, et al. Reasons for partial/non-immunization with oral polio vaccine/triple antigen among children under five years. Indian Pediatr 1992; 29: 1347-51.
53. Bhattacharyya K, Khanam R. 1998. Process evaluation of the first national immunization day

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

in Bangladesh. Published for the U.S. Agency for International Development by the Basic Support for Institutionalizing Child Survival (BASICS) Project. Arlington, VA.

54. Bielik RJ, Allies T, Woodfill CJI, et al. Polio outbreaks in Namibia, 1993-1995: lessons learned. J Infect Dis 1997; 175 Suppl 1: S30-S36.

55. James JS. AIDS origin theory: polio vaccine? Available from: URL: http://www.immunet.org/immunet/atn.nsf/page/ZQX14701.html

56. Stone B. No AIDS risk from polio vaccines. Available from URL: http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00392.html

57. Khan AS, Shahabuddin M, Bryan T, et al. Analysis of live, oral poliovirus vaccine monopools for human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. J Infect Dis 1996; 174(6): 1185-90.

58. McDonnell WM, Askari FK. Immunization. JAMA 1997; 278(22): 2000-7.

59. Centers for Disease Control and Prevention. Inflammatory bowel disease and vaccines: are they related? Available from URL: http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/inf_bowdis.htm

60. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines and autism: is there a relationship? Available from: URL: http://www.cdc.gov/nip/vacsafe/vac_autism.htm

61. Centers for Disease Control and Prevention. Concerns about diabetes and vaccines: questions and answers. Available from: URL: http://www.cdc.gov/nip/diab_qa.htm

62. Anti-vaccine lobby back in the Dark Ages. Australian Associated Press 1998 Mar 23.

63. Elliman D. Public information about vaccination should be balanced. Pharmaceutical Journal 1998; 260: 515.

64. World Health Organization. Adverse events following immunization (AEFI). Available from URL: http://www.who.ch/gpv-safety/adverse.htm

65. Kinnunen E, Farkkila M, Hovi T, et al. Incidence of Guillain-Barre syndrome during a nationwide oral poliovirus vaccine campaign. Neurology 1989; 39: 1034-6.

66. Duclos P, Bentsi-Enchill A. Current thoughts on the risks and benefits of immunization. Drug Saf 1993; 404-13.

67. Bhargava SK. Evaluation of methods for mass immunization in children. Indian Pediatr 1972; 7: 378.

68. Bhardwaj AK, Gupta BP, Ahluwalia SK. Promotion of polio vaccination on television: need for more positive images. World Health Forum 1992; 13: 203-4.

69. Raharjo Y, Corner L. Cultural attitudes to health and sickness in public health programs: a demand-creation approach using data from West Aceh, Indonesia. Health Transition 1990; 2: 522-33.

70. Wright PF. Global immunization?a medical perspective. Soc Sci Med 1995; 41(5): 609-16.

71. Furesz J, Armstrong RE, Contreras G. Viral and epidemiological links between poliomyelitis outbreaks in unprotected communities in Canada and The Netherlands [letter]. Lancet 1978; 2: 1248.

72. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998; 351: 637-41.

73. Chen RT, DeStefano F. Vaccine adverse events: causal or coincidental? Lancet 1998; 351: 611-2.

74. Reviewer #1 comment, 10/98.

75. Singh MC, Badole CM, Singh MP. Immunization coverage and practice of mothers regarding immunization in rural area. Indian J Public Health 1994; 38(3): 103-7.

76. Dunn RA, Shenouda PE, Martin DR, et al. Videotape increases parent knowledge about poliovirus vaccines and choices of polio vaccination schedules. (e26 abstract). Available from URL: http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/2/e26

77. Reviewers' consensus, 10/98.

78. Chen T, DeStefano F. Vaccine safety. Lancet 1998; 352: 63-4.

79. Knolle H. Transmission of poliomyelitis by drinking water and the problem of prevention. Gesundheitswesen 1995; 57(6): 351-4.

80. Swartz TA. Basic conditions for the eradication of poliomyelitis?indications for a common prescription. Public Health Rev 1993/94; 21: 157-60.

81. Reviewer #2 comment, 11/98; 4/00.

82. Asirvatham R, Watts HG, Rooney RJ. Rotation osteotomy of the tibia after poliomyelitis: a review of 51 patients. J Bone Joint Surg 1990; 72(3): 409-11.

83. Parekh PK. Flexion contractures of the knee following poliomyelitis. Int Orthop 1983; 7(3): 165-72.

84. Borowitz SM. Proper storage of vaccines to

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

maintain kapotency. Pediatric Pharmacotherapy 1995; 1(6). Available from URL: http://www.medscape.com/ UVA/PedPharm/1995 /v01.n06/pp0106.html

85. Casto DT, Brunell PA. Safe handling of vaccines. Pediatrics 1991; 87: 108-12.
86. van der Avoort HG, Reimerink JH, Ras A, et al. Isolation of epidemic poliovirus from sewage during the 1992-3 type 3 outbreak in The Netherlands. Epidemiol Infect 1995; 114(3): 481-91.
87. Hull F, Ward NA, Hull BP, et al. Paralytic poliomyelitis: seasoned strategies, disappearing disease. Lancet 1994; 343(8909): 1331-7.
88. Reviewer #3 comment, 03/00.
89. Reviewer #4 comment, 12/98.
90. American Academy of Pediatrics. Poliovirus infections. In: Peter G, editor. 1997 Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997. p. 21, 424-33.
91. Ohri LK, Marquess JG. Polio: will we soon vanquish an old enemy? Available from: URL: http://primarycare.medscape.com/SC...n06/d6659. ohri/pnt-d6659.ohri.html
92. Agre JC, Rodriques AA, Tafel JA. Late effects of polio: critical review of the literature on neuromuscular function. Arch Phys Med Rehabil 1991; 72; 923-31.
93. Thorsteinsson G. Subspecialty clinics: physical medicine and rehabilitation. Mayo Clin Proc 1997; 72: 627-38.
94. Aston JW. Postpolio syndrome: an emerging threat to polio survivors. Postgrad Med 1992; 92(1): 249-56.
95. LeCompte CM. Postpolio syndrome: an update for the primary health care provider. Nurse Practitioner 1997; 22(6): 133-54.
96. Plotkin SA, Koprowski H. Letter to the editor: Challenging a theory. New York Times 1999 Dec 07.
97. Spending on polio drive queried. Daily Nation 1997 Aug 02.
98. Health officer, bishop differ on polio jabs. East African Standard 1997 Jun 08.
99. Officers allay polio jab fears. Kenya Times 1998 Oct 19.
100. Vaccination challenged. East African Standard 1996 Dec 08.
101. Polio boycott claim refuted. Kenya Times 1996; Dec 08.
102. Moi dismisses vaccine claim. Kenya Times 1999 Dec 03.
103. Polio: chief pleads with faithful. Sunday Standard 1996 Dec 08.
104. Zambia team. Communication and social mobilization support for immunization in Zambia. A joint Lessons Learned Study by CBOH, MOH, UNICEF, WHO/AFRO and USAID (Draft). Dec 21, 1999.
105. Reviewer #5 comment, 03/00.
106. Reviewer #6 comment, 03/00.
107. World Health Organization. Poliomyelitis. World Health Organization Fact sheet. No. 114. February 2000: 1-4.
108. Reviewer #7 comment, 03/00.
109. Reviewer #8 comment , 03/00.
110. Reviewer #9 comment, 03/00.
111. Reviewer #10 comment, 03/00.
112. Reviewer #11 comment, 03/00.
113. Grabenstein JD. Vaccine misconceptions and inappropriate contraindications lead to preventable illness and death. Hosp Pharm 1998; 33(12): 1557-67.
114. Reviewer #12 comment , 03/00.
115. Grist NR, Bell EJ. Paralytic poliomyelitis and nonpolio enteroviruses: studies in Scotland. Rev Infect Dis 1984; 6(Suppl2): S385-S386.
116. Gear JH. Nonpolio causes of polio-like paralytic syndromes. Rev Infect Dis 1984; 6(Suppl2): S379-S384.
117. Reviewer #13 comment, 03/00.

Developed: 10/30/1998

Revised: 01/13/1999; 05/9/2000

© 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc. *All rights reserved*

U.S. Pharmacopeia
12601Twinbrook Parkway
Rockville, MD 20852

Phone: (301) 881-0666
Fax: (301) 816-8374

www.usp.org