

*И.В.Фельдблум¹, В.В.Романенко², М.Г.Меньшикова¹,
И.А.Окунева¹, А.Е.Макаров², Н.В.Исаева¹, М.Г.Радзивил³*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОГЕННОСТИ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ПОЛИОМИЕЛИТА ИНАКТИВИРОВАННОЙ (НИДЕРЛАНДЫ) И ВАКЦИНЫ «ИМОВАКС ПОЛИО» (ФРАНЦИЯ) ПРИ ТРЕХКРАТНОЙ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ

¹Пермский государственный медицинский университет; ²Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург; ³ООО «Нанолек», Москва

Цель. Сравнительная оценка безопасности и иммуногенности инактивированной полиомиелитной вакцины (ИПВ) компании «Билтховен Биолоджикалз Б.В.» (Нидерланды) и «Имовакс Полио» (Франция) при подкожном и внутримышечном способах введения. *Материалы и методы.* В двойном слепом сравнительном клиническом рандомизированном многоцентровом исследовании приняли участие 120 детей в возрасте 3 месяцев. Детям 1 и 2 групп вводили ИПВ внутримышечно (1 группа) и подкожно (2 группа), детям 3 и 4 групп вводили вакцину «Имовакс Полио». *Результаты.* ИПВ характеризуется высоким профилем безопасности и иммуногенности как при подкожном, так и внутримышечном способах введения и сопоставима по своим характеристикам с вакциной «Имовакс Полио». *Заключение.* Вакцина ИПВ (Нидерланды) рекомендована к регистрации на территории Российской Федерации и дальнейшему ее использованию в рамках Национального календаря профилактических прививок.

Журн. микробиол., 2018, № 3, С. 53—60

Ключевые слова: вакцина полиомиелитная инактивированная (Нидерланды), вакцина «Имовакс Полио», дети, безопасность и иммуногенность, подкожный и внутримышечный способы введения

*I.V.Feldblyum¹, V.V.Romanenko², M.G.Menshikova¹,
I.A.Okuneva¹, A.E.Makarov², N.V.Isaeva², M.G.Radzivil³*

COMPARATIVE EVALUATION OF SAFETY AND IMMUNOGENICITY INACTIVATED VACCINE FOR POLYOMIELITIS PREVENTION (NETHERLANDS) AND VACCINE «IMOVAX POLIO» (FRANCE) IN CHILDREN USING TRIPLE IMMUNIZATION

¹Perm State Medical University; ²Ural State Medical University, Ekaterinburg; ³Limited Liability Corporation «Nanolek», Moscow, Russia

Aim is comparative evaluation of the safety and immunogenicity of inactivated poliomyelitis vaccine (IPV) «Bilthoven Biologicals B.V.» (Netherlands) and «Imovax Polio» (France) with subcutaneous and intramuscular modes of administration. *Materials and methods.* In a double-blind, comparative clinical randomized multicenter study, 120 children at the age of 3 months participated as volunteers. They were divided into 4 groups: 1 and 2 groups were given IPV intramuscular (group 1) and subcutaneous (group 2) mode of administration, children of groups 3 and 4 were given the vaccine «Imovax Polio». *Results.* IPV is characterized by a high safety profile and immunogenicity both in subcutaneous and intramuscular modes of administration and it is comparable in its characteristics with the vaccine «Imovax Polio». *Conclusion.* Vaccine IPV (Netherlands) is recommended for registration in the territory of the Russian Federation and its further using in the National Vaccination Schedule.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No.3, P. 53—60

Key words: inactivated polio vaccine (Netherlands), «Imovax Polio» vaccine, children, safety and immunogenicity, subcutaneous and intramuscular modes of administration

ВВЕДЕНИЕ

После успешной ликвидации натуральной оспы 41 сессия ВОЗ в 1988 году поставила задачу глобальной ликвидации полиомиелита на Земном шаре к концу 2000 года [4, 8]. Российская Федерация, как и весь Европейский регион, с 2002 года сохраняет статус «страны, свободной от полиомиелита» благодаря высокому (более 99%) охвату детей вакцинацией в ходе плановых и дополнительных (Национальные дни иммунизации) мероприятий по иммунизации населения [1]. Такие значительные успехи были достигнуты благодаря Глобальной программе ВОЗ по вакцинации от полиомиелита и широкому применению 3-валентной оральной полиомиелитной вакцины (тОПВ) из штаммов Сэбина. Вместе с тем, на заключительном этапе искоренения полиомиелита на первый план вышли две проблемы, связанные с применением тОПВ — это возможность возникновения случаев поствакцинальных осложнений в виде вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) и возможность формирования вакцинородственных полиовирусов (ВРПВ) [2, 10]. Все случаи полиомиелита, вызванные ВРПВ, и около 40% ВАПП были связаны в последние годы с вакцинным полиовирусом типа 2 и явились результатом продолжающегося использования тОПВ, так как дикий полиовирус типа 2 был искоренен еще в 1999 году. Страны, внедрившие в схемы вакцинации против полиомиелита инактивированные полиомиелитные вакцины (ИПВ) на вакцинацию и ревакцинацию или на первые вакцинации до получения тОПВ, успешно элиминировали ВАПП [9, 11]. На основании опыта, накопленного в мировой практике, Стратегическая Консультативная Группа Экспертов ВОЗ в 2012 году рекомендовала исключить полиовирус типа 2 из состава тОПВ. Был разработан «Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013 — 2018 гг.», целью которого является полная ликвидация и сдерживание распространения всех диких полиовирусов и полиовирусов вакцинного происхождения [5, 12]. В соответствии с этим планом все страны должны с 2016 года отказаться от использования тОПВ и перейти на применение бивалентной (типы полиовируса 1 и 3) оральной полиомиелитной вакцины (бОПВ), а для создания и поддержания иммунитета к полиовирусу типа 2 внедрить в программы иммунизации как минимум одну дозу трехвалентной ИПВ [5]. Глобальный переход на использование трехвалентной ИПВ в программах плановой иммунизации во всех странах мира, включая Россию, значительно увеличивает потребности в этой вакцине. Необходимое количество доз ИПВ может быть получено либо за счет производства отечественной вакцины, либо за счет использования зарубежных препаратов. Единственный производитель вакцины против полиомиелита на территории России — «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова» выпускает только живые вакцины против полиомиелита. ИПВ для проведения плановой вакцинации детей первого года жизни в РФ традиционно закупаются за рубежом. В России в настоящее время для вакцинации в рамках Национального календаря профилактических прививок используются две зарубежные трехвалентные ИПВ («Имовакс Полио», Санофи Пастер, Франция и «Полиорикс», ГлаксоСмитКляйн, Бельгия). Зарегистрированы также комбинированные вакцины, в состав которых в качестве компонента входит ИПВ: «Тетраксим», «Пентаксим®», «Инфанрикс®-Пента», «Инфанринкс®-Гекса» [3, 6].

Вакцина для профилактики полиомиелита инактивированная производства компании «Билтховен Биолоджикалз Б.В.» (Нидерланды) идентична вакцинам «Имовакс Полио» и «Полиорикс», зарегистрированным в России как по составу, так и количественному содержанию антигенов и вспомогательных веществ. «Билтховен Биолоджикалз Б.В.» (Нидерланды) — научный преемник Голландского института вакцин, одного из первых мировых научных центров, участвовавших в создании вакцин для профилактики полиомиелита — сегодня является одним из четырех мировых производителей ИПВ. Многолетний опыт пострегистрационного применения этой вакцины в странах Европы и Азии в рамках государственных программ вакцинации детей и программ вакцинации ВОЗ (вакцина переqualificирована ВОЗ) и результаты проведенных ранее доклинических и клинических исследований (в том числе и на территории России) позволили инициировать проведение клинических исследований с участием детского контингента с целью регистрации вакцины и в Российской Федерации.

Целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики полиомиелита инактивированной производства компании Билтховен Биолоджикалз Б.В. (Нидерланды) и вакцины «Имовакс Полио» производства Санофи Пастер, (Франция) при трехкратной иммунизации детей по схеме 3 — 4,5 — 6 месяцев при подкожном и внутримышечном способах введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценку реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины для профилактики полиомиелита инактивированной (далее «Вакцина ИПВ») проводили в условиях двойного слепого сравнительного клинического рандомизированного многоцентрового (Пермская государственная медицинская академия им. Е.А.Вагнера, Детская городская больница № 10 Екатеринбурга) исследования, в котором приняли участие 160 детей (скринированных) в возрасте 3 месяцев + 2 недели. Средний возраст участвующих в исследовании составил $95,57 \pm 6,19$ дней. В качестве препарата сравнения была использована зарегистрированная в РФ вакцина «Имовакс Полио».

Исследование проводилось в соответствии с этическими нормами и требованиями, регламентированными Хельсинской декларацией и Надлежащей клинической практикой по утвержденному Министерством Здравоохранения Российской Федерации протоколу исследования.

Отбор участников исследования проводился с учетом критериев включения и исключения, изложенных в протоколе исследования.

После предварительного клинико-инструментального и лабораторного скрининга были отобраны 120 детей, удовлетворяющих критериям включения в исследование, которые были рандомизированы в 4 группы. Дети группы наблюдения (1 и 2 группы) были привиты «Вакциной ИПВ» трехкратно по схеме 3 — 4,5 — 6 месяцев: группа 1 ($n = 30$) внутримышечно и группа 2 ($n=30$) подкожно. Дети группы сравнения (3 и 4 группы) получали вакцину «Имовакс Полио» по той же схеме: группа 3 ($n=30$) внутримышечно и группа 4 ($n=30$) подкожно. Вакцины вводили внутримышечно или подкожно (в зависимости от группы) в передненаружную область бедра трехкратно в дозе 0,5 мл. Одновременно с исследуемым препаратом или препаратом сравнения для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша детям вводили вакцину «Инфанрикс» производства «ГлаксоСмитКляйн» (Бельгия) трехкратно вну-

тримышечно в передненаружную область другого бедра (левого или правого) в дозе 0,5 мл в разных одноразовых шприцах и одноразовыми иглами. По демографическим характеристикам (возраст, рост, вес) и по витальным показателям (артериальное давление, частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, температура) дети всех 4 групп были сопоставимы ($p > 0,05$). Из 120 детей, включенных в исследование, 116 завершили исследование полностью. В ходе исследования были исключены 4 детей: 2 по причине отклонения от протокола и 2 по причине потери контакта с родителями.

Реактогенность и безопасность сравниваемых вакцин оценивали по наличию местных и системных поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности на основе активного наблюдения за вакцинированными детьми и по данным записей в дневниках самонаблюдения, по результатам лабораторных исследований крови и мочи и по частоте возникновения нежелательных явлений, связанных с введением препарата. Активное наблюдение за привитыми детьми проводили в течение первых 30 минут, в течение 3 суток после каждой вакцинации и на 28 сутки после третьей вакцинации. Кроме того, данные о состоянии здоровья ребенка врач-исследователь получали посредством телефонных звонков через 2 часа после каждой вакцинации и ежедневно — с 4 по 7 сутки поствакцинального периода. На 3 день после каждой иммунизации родители получали на руки дневник самонаблюдения, в который вносили данные о состоянии здоровья ребенка в соответствии с указанными в дневнике самонаблюдения критериями. Местные реакции оценивали по изменению активности конечности со стороны вакцинации, болезненности при пальпации в месте инъекции, по увеличению регионарных лимфатических узлов и по величине гиперемии и инфильтрата в месте введения препарата. Величину гиперемии и инфильтрата оценивали по 4-балльной шкале: слабой реакцией считали гиперемию диаметром менее 50 мм или инфильтрат в месте инъекции менее 25 мм, средней — гиперемию диаметром более 50 мм или инфильтрат от 26 до 50 мм, сильной — инфильтрат более 50 мм в диаметре. Системные реакции оценивали по степени повышения температуры тела и выраженности симптомов интоксикации (сонливость, плаксивость, раздражительность, головная боль, головокружение, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, диарея, мышечная боль, артралгия, аллергические реакции и др.): слабой реакцией считали повышение температуры тела до $37,5^{\circ}\text{C}$ и наличие слабовыраженных симптомов интоксикации, средней — температуру от $37,6$ до $38,5^{\circ}\text{C}$ с умеренно выраженными симптомами интоксикации и сильной — температуру более $38,6^{\circ}\text{C}$ с ярко выраженными симптомами интоксикации. Результаты лабораторных исследований оценивали в динамике по показателям общеклинического и биохимического анализов крови, уровню в сыворотке крови общего IgE и общего анализа мочи (перед первой вакцинацией и на 28 день после третьей вакцинации) с расчетом средних значений.

Иммуногенность вакцин оценивали путем определения в сыворотках крови привитых уровня IgG ко всем трем типам вируса полиомиелита до иммунизации (определение исходного уровня антител) и через 28 дней после третьей вакцинации с расчетом средней геометрической титра (СГТ). Антитела к вирусам полиомиелита в сыворотках крови привитых определяли в реакции микронеutralизации [7].

Статистический анализ проведен с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. При анализе полученных результа-

тов определяли средние величины (арифметические и геометрические) и стандартное отклонение. Развитие нежелательных явлений и других признаков в группах (частотный анализ) сравнивали с помощью углового преобразования критерия Фишера (ϕ^* эмп). Статистическую значимость изменений лабораторных показателей оценивали с помощью двустороннего критерия Стьюдента при уровне значимости 0,05. Сравнение выраженности иммунного ответа (по показателям СГТ) между группами проводили с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Достоверность различий по критерию Манна-Уитни определяли при $p < 0,05$. Частоты достижения ответа на вакцинацию не считывали в связи со 100 % ответом привитых на введение препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поствакцинальные реакции (местные и системные) после трехкратной иммунизации «Вакциной ИПВ» в сочетании с вакциной «Инфанрикс» были зарегистрированы у 10 детей, привитых внутримышечно ($33,3 \pm 8,6\%$), и у 8 детей, привитых подкожно ($26,7 \pm 8,1\%$), после вакцинации «Имовакс Полио» в сочетании с вакциной «Инфанрикс» — у 7 детей ($23,3 \pm 7,7\%$) и 9 детей ($30,0 \pm 8,6\%$) соответственно ($p > 0,05$). Местные реакции у детей как опытной, так и контрольной групп проявлялись в виде гиперемии, инфильтрата и боли в месте инъекции препарата. Большинство реакций были легкой степени выраженности. Только у одного ребенка из группы 3 после второй вакцинации отмечалась гиперемия средней степени выраженности. Все реакции, как правило, купировались самостоятельно, без применения медикаментозной терапии через 2 — 3 дня после возникновения. Как показали результаты анализа, все местные реакции были зарегистрированы в области введения вакцины «Инфанрикс».

Системные реакции у детей групп наблюдения и групп сравнения были представлены лихорадкой, беспокойством, раздражительностью, снижением аппетита, сонливостью, кашлем, короткими приступами плача. Большинство системных реакций были легкой степени выраженности. Исключение составили 2 ребенка из 1 группы, у которых отмечались лихорадка и кожная сыпь средней степени выраженности и 2 ребенка из 4 группы, у которых наблюдались лихорадка, беспокойство и раздражительность средней степени выраженности. Все системные реакции продолжались не более трех-четырёх дней, за исключением ребенка из группы 4, у которого отмечалась раздражительность в течение 5 суток. Проследить взаимосвязь системных поствакцинальных реакций с каждой вакциной не представлялось возможным, так как введение полиомиелитных вакцин и вакцины «Инфанрикс» было одновременным. Учитывая слабую степень выраженности реакций и их кратковременность, идентификация системных реакций по препаратам не несет практической значимости.

Сравнительная оценка результатов общего (клинического) анализа крови в группах привитых «Вакциной ИПВ» и «Имовакс Полио» в динамике наблюдения выявила, что большинство показателей общего анализа крови достоверных различий в динамике наблюдения не имели.

Сравнительная оценка результатов биохимического анализа крови выявила статистически достоверные изменения (в пределах границ нормы) фоновых показателей общего белка, общего билирубина, мочевины и глюкозы и данных, полученных на 28 сутки после третьей вакцинации как в группах привитых «Вакциной ИПВ», так и вакциной «Имовакс Полио». У детей всех четырех

групп наблюдались достоверное увеличение показателей общего белка и сывороточного IgE и достоверное снижение уровня общего билирубина и глюкозы ($p \leq 0,05$). У детей 2, 3 и 4 групп на 28 сутки после третьей вакцинации отмечено достоверное увеличение уровня мочевины ($p \leq 0,05$). Достоверного изменения фоновых показателей АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, креатинина и СРБ в динамике наблюдения за привитыми детьми не выявлено. Все средние величины данных показателей находились в пределах нормальных значений. Выявленные достоверно значимые изменения в показателях сывороточного IgE в динамике обусловлены экологическими причинами в г. Пермь и не связаны с влиянием вакцинации. Аллергизирующих свойств у изучаемых препаратов как при подкожном, так и при внутримышечном путях введения не выявлено.

В общем анализе мочи у детей как групп наблюдения, так и групп сравнения показатели плотности и реакции (рН) мочи, а также число лейкоцитов, плоского эпителия и эритроцитов находились в пределах нормы и не менялись в динамике наблюдения. Цвет мочи колебался от соломенно-желтого до желтого, мутность мочи определялась от прозрачной до слабо мутной, что расценено как вариант нормы. Глюкоза, кетоны, желчные пигменты, нитриты, цилиндры, соли не были выявлены ни у одного добровольца на всех сроках забора мочи. Клинических проявлений нарушения функционирования мочевыводящей системы не отмечалось ни у одного ребенка.

Изменения показателей клинического и биохимического анализов крови, регистрируемые в динамике наблюдения, расценены как клинически незначимые и не зависящие от вакцинации, что свидетельствует о высоком профиле безопасности «Вакцины ИПВ» и «Имовакс Полио».

Всего за весь период поствакцинального наблюдения за детьми объективно (на основании осмотров врача-исследователя) и субъективно (на основании Дневников самонаблюдения) зарегистрировано 14 нежелательных явлений (НЯ) у детей всех 4 исследуемых групп (по 3 — 4 НЯ в каждой группе): в 1 группе — 3 НЯ слабой степени выраженности (в виде ОРВИ у двух детей и ринита у одного ребенка); во 2 группе — 4 НЯ слабой степени выраженности (ОРВИ у трех детей и у одного ребенка ринит); в 3 группе — 3 НЯ слабой степени выраженности (ОРВИ у двух детей и ринит у одного ребенка) и в 4 группе — 4 НЯ (ОРВИ слабой и средней степени выраженности у двух детей и у двух детей ринит и задержка стула слабой степени выраженности).

Результаты оценки иммуногенности исследуемых вакцин по показателю (СГТ) до и после иммунизации

Группа	Тип вируса	СГТ	
		До V1	Через 28 дней после V3
Группа 1 («Вакцина ИПВ», в/м), n=30, M±m	1	9,33	212,80
	2	10,96	207,94
	3	9,51	189,58
Группа 2 («Вакцина ИПВ», п/к), n=29, M±m	1	11,58	192,17
	2	10,89	232,66
	3	10,37	187,63
Группа 3 («Имовакс Полио», в/м), n=29, M±m	1	10,64	134,27
	2	10,96	154,97
	3	10,08	122,03
Группа 4 («Имовакс Полио», п/к), n=28, M±m	1	9,07	168,06
	2	11,76	181,02
	3	8,00	176,59

Различий по частоте или выраженности нежелательных явлений между группами, иммунизированными «Вакциной ИПВ» и вакциной «Имовакс Полио» выявлено не было. Все эти нежелательные явления в виде ОРВИ, ринита и задержки стула были расценены как не связанные с вакцинацией, поскольку они не описаны в инструкциях по применению исследуемых вакцин.

двух вакцин как возможные проявления реакции организма на вакцинацию и не представлены как ожидаемые реакции на введение инактивированных вакцин для профилактики полиомиелита, Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и высоком профиле безопасности «Вакцины ИПВ» и «Имовакс Полио» независимо от способа введения препаратов.

Установлена высокая иммуногенность «Вакцины ИПВ» ко всем трем типам вируса полиомиелита после трехкратной иммунизации детей в возрасте 3 месяцев, не уступавшая по показателям СГТ вакцине «Имовакс Полио» (табл.).

У всех детей, прошедших трехкратный курс вакцинации против полиомиелита исследуемой вакциной и вакциной сравнения, отмечался защитный титр антител ко всем типам вируса — 1:8 и более. Результаты статистического межгруппового сравнения величин титров антител к вирусам полиомиелита у детей показали отсутствие статистически значимых различий между группами как фоновых значений СГТ до иммунизации, так и показателей СГТ на 28 сутки после третьей вакцинации ($p > 0,05$).

Отсутствие статистически значимых различий по величине СГТ между группами свидетельствовало о сопоставимости иммунологической эффективности изучаемой «Вакцины ИПВ» и зарегистрированного в России аналога — «Имовакс Полио», а также внутримышечного и подкожного путей введения вакцин. Результаты оценки иммуногенности, полученные в настоящем исследовании, позволяют говорить о выраженных защитных свойствах «Вакцины ИПВ» по отношению к диким вирусам полиомиелита, циркулирующим в популяции людей. Способность индуцировать гуморальный иммунный ответ у вакцинированных изучаемой вакциной сопоставима с препаратом сравнения вакциной «Имовакс Полио» и не зависит от способа введения. Таким образом, данные, полученные в исследовании, подтверждают безопасность и высокую иммунологическую эффективность принятой схемы вакцинации препарата и позволяют рекомендовать к регистрации вакцину для профилактики полиомиелита инактивированную, производства компании Билтховен Биолоджикалз Б.В. (Нидерланды) на территории Российской Федерации и дальнейшее ее использование в рамках Национального календаря профилактических прививок.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов С.И., Шевырева М.П., Лазикова Г.В., Ясинский А.А., Садовникова В.Н., Воронцова Т.В. Национальный план действий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004, 5: 4-6.
2. Иванова О.Е. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2006, 5 (30): 42-48.
3. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.Н. Иммунопрофилактика-2014. Педиатр, 2014.
4. Фетисов Н.Н. Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2005, 2: 59-60.
5. Харит С.М., Покровский В.С., Рулева А.А., Фридман И.В. Программа эрадикации полиомиелита ВОЗ: проблемы и решения. Педиатрическая фармакология. 2016, 13 (3): 289-298.
6. Чумаков К.М. Вакцины против полиомиелита: прошлое, настоящее и будущее. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010, 4 (53): 68-73.
7. МУК 4.2.2410-08 «Организация и проведение вирусологических исследований материалов от больных полиомиелитом, с подозрением на это заболевание, с синдромом острого вялого паралича (ОВП)».

8. Asghar H., Diop O.M., Weldegebriel G. et al. Environmental surveillance for polioviruses in the Global Polio Eradication Initiative. *J. Infect. Dis.* 2014, 210 (1): 294-303.
9. Aylward R.B., Sutter R.W., Cochi S.T. et al. Risk Management in a Polio-Free World. *Risk Analysis.* 2006, 26 (6): 1441-1448.
10. Burns C.C., Dior O.M., Sutter R.W. et al. Vaccine-Derived Polioviruses. *J. Infect. Dis.* 2014, 210: S283-293.
11. Cochi S.L., Freeman A., Guirguis S. et al. Global polio eradication initiative: Lessons learned and legacy. *J. Infect. Dis.* 2014, 210 (1): S540-546.
12. Shrivastava S.R., Shrivastava P.S., Ramasamy J. Recommended Strategies to Move Closer Toward the Global Eradication of Polio: International Health Regulations. *Int. J. Preventive Medicine* 2016, 7-17.

Поступила 04.12.17

Контактная информация: Фельдблум Ирина Викторовна, д.м.н., проф.,
614990, Пермь, ул. Петропавловская, 26, р.т. (342)218-16-68

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

*И.В.Мокроусов¹, О.А.Пасечник², А.А.Вязовая¹,
А.И.Блох², Е.Н.Черняева³, В.Л.Стасенко²*

О ВАЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭВОЛЮЦИОННО НАДЕЖНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ ШТАММОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ГЕНЕТИ- ЧЕСКОГО СЕМЕЙСТВА LAM

¹НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург; ²Омский государственный медицинский университет; ³Санкт-Петербургский государственный университет

Цель. Клиническая и эпидемиологическая значимость генетического семейства LAM (Latin American Mediterranean) *Mycobacterium tuberculosis* определяет важность корректной детекции штаммов LAM. В настоящем исследовании комплекс молекулярных методов был использован для анализа штаммов LAM в популяции *M. tuberculosis* в Омской области Западной Сибири, для которой характерен высокий уровень заболеваемости резистентным туберкулезом. *Материалы и методы.* Изученная коллекция включала 207 штаммов *M. tuberculosis*, выделенных в Омской области в 2015 — 2016 гг. Методы исследования включали сполиготипирование, анализ полиморфизма Rv0129c 309G>A, специфического для семейства LAM, полногеномное секвенирование с последующим биоинформационным анализом. *Результаты.* В результате сравнения полученных профилей CRISPR-сполиготипирования с международной базой данных SITVIT_WEB 11 штаммов (5,3%) было отнесено к генотипу LAM. В то же время, в результате анализа филогенетического SNP в гене Rv0129c к генотипу LAM было отнесено 30 изолятов (14,5%). Для четырех изолятов, представляющих разные типы сполигопрофилей, было проведено полногеномное секвенирование. *Заключение.* Полученные результаты показывают ограниченность правил принятия решения, имплементированных в SITVIT_WEB для определения семейства LAM для штаммов с протяженными блоками делетированных спейсеров в локусе CRISPR или усеченными профилями сполготипирования. Для детекции штаммов LAM может быть рекомендован подход, включающий (1) первичное сполиготипирование, сравнение с SITVIT_WEB и обязательное уточнение интерпретации профилей в свете экспертного знания; (2) детекцию LAM-специфического SNP (например, с помощью PCR-RFLP).

Журн. микробиол., 2018, № 3, С. 60—66

Ключевые слова: *Mycobacterium tuberculosis*, эволюция, полногеномное секвенирование, сполиготипирование, генотип LAM (Latin-American Mediterranean)