

10.21518/2079-701X-2017-4-16-18

И.В. ФРИДМАН, к.м.н., **С.М. ХАРИТ**, д.м.н., профессор

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

ПРОФИЛАКТИКА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

В статье представлены данные об актуальности менингококковой инфекции и возможности ее профилактики с помощью вакцинации. Проведен анализ по эффективности и безопасности вакцин против менингококковой инфекции. Представлены результаты эпидемиологической эффективности вакцинации при массовом применении конъюгированных вакцин.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, полисахаридные и конъюгированные вакцины, иммуногенность и безопасность вакцин против менингококка.

I.V. FRIDMAN, PhD in medicine, **S.M. KHARIT**, MD, Prof., FGBU NIIDI FMBA Russia

PREVENTION OF MENINGOCOCCAL INFECTION

The article presents data on the relevance of meningococcal infection and the possibility of its prevention by vaccination. Spend a literary analysis of the efficacy and safety of vaccines against meningococcal disease. The results of the epidemiological effectiveness of vaccination at mass use of conjugated vaccines.

Keywords: meningococcal infection, polysaccharide and conjugate vaccines, the immunogenicity and safety of the vaccine against meningococcus.

N meningitidis — бактерия, способная вызывать несколько клинических форм заболевания. Это может быть изолированный менингококковый менингит, который является основным бактериальным менингитом в странах, где в национальные календари прививок включена профилактика гемофильной и пневмококковой инфекции. Но наиболее тяжелой формой данной инфекции являются инвазивные менингококковые заболевания (ИМИ) или генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ — в российской терминологии). Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) занимают важное место среди инфекционных заболеваний центральной нервной системы в связи с тяжестью течения и высокой летальностью. Возможность развития ГФМИ обуславливается как восприимчивостью организма конкретного человека к инфекции, так и повышенными вирулентными свойствами возбудителя. Приблизительно 500 000 случаев ГФМИ регистрируются ежегодно во всем мире и являются причиной летальности, которая может достигать 10%. Практически 20% выживших имеют серьезные осложнения в виде ампутированных конечностей, нарушения слуха и зрения, формирования психических нарушений.

Заболеваемость ИМИ в мире бывает как спорадической (< 2 на 100 000 населения) в странах Европы, США и Канаде, так эндемической — в странах Африканского менингитного пояса. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), заболеваемость в странах менингитного пояса достигает 1 000 случаев на 100 000 населения.

За последнее десятилетие регистрируемая заболеваемость ГФМИ в Российской Федерации прогрессивно снижается и не превышает 1 на 100 000 населения (в 2013 г. — 0,79 на 100 000). В то же время дети болеют ГФМИ в 11,5 раза

чаще, чем взрослые (в 2012 г. заболеваемость у детей была 4,6 на 100 000 детей 0—14 лет, у взрослых — 0,4 на 100 000 населения). В 2013 г. показатель детской заболеваемости составил 2,99 на 100 000 детей и подростков (0—17 лет). Среди заболевших ГФМИ более 83% составляют дети до пяти лет (показатель заболеваемости в группе детей 0—4 года — 9,9 на 100 000, детей первого года жизни — 13,9 на 100 000) [1, 2].

На основании антигенных свойств капсульного полисахарида на данный момент выделено 13 серогрупп *N. meningitidis*. Из них только пять обычно вызывают инвазивные инфекции.

Эти серотипы имеют также эпидемиологические и географические особенности распространения: серогруппы В, С и Y — в Соединенных Штатах Америки (США), в то время как серогруппы А и W преобладают в Африке. На территории России в эпидемический процесс вовлечены *N. meningitidis* серогрупп А, В и С, данные о распространении других серогрупп немногочисленны [2, 3].

Для эффективного контроля менингококковой инфекции необходима вакцина, иммуногенная для лиц любого возраста, создающая длительную иммунную память и обеспечивающая бустерный эффект, что позволило бы рассчитывать на защиту даже после снижения титра антител. Идеальная противоменингококковая вакцина должна также прерывать циркуляцию возбудителя среди «здоровых» носителей.

Согласно позиции ВОЗ, массовая вакцинация против менингококковой инфекции рекомендована в высокоэндемичных (заболеваемость ГФМИ >10 на 100 000) и эндемичных регионах (заболеваемость 2—10 на 100 000 населения), а также лицам, выезжающим в такие регионы из стран с низкой заболеваемостью менингококковой инфекций.

В странах с низкой заболеваемостью ГФМИ (< 2 на 100 000 населения) вакцинация против менингококковой инфекции рекомендована ВОЗ для определенных групп риска: детей и подростков, проживающих в условиях скученности (закрытые коллективы, общежития, армейские казармы); сотрудников лабораторий, работающих с возбудителем менингококковой инфекции; лиц с иммунодефицитами, включая функциональную и анатомическую асплению и дефицит системы комплемента; ВИЧ-инфицированных лиц с клиническими проявлениями иммунодефицита.

Согласно Национальному календарю профилактических прививок по эпидемическим показаниям, вакцинации подлежат дети и взрослые в очагах менингококковой инфекции, вызванной менингококками серогрупп А или С, и лица, подлежащие призыву на военную службу. Вакцинация проводится в эндемичных регионах, а также в случае эпидемии, вызванной менингококками серогрупп А или С, так как на момент формирования рекомендаций в Российской Федерации отсутствовали вакцины против других серотипов менингококка. В настоящее время для предупреждения заболеваний, вызванных менингококком, в мире применяются вакцины нескольких типов: полисахаридные четырехвалентные вакцины (МенингоАСWY), четырехвалентные конъюгированные вакцины (МенингоАСWY-CRM197, -DT, -TT), конъюгированные моновакцины (против менингококка группы С, менингококка группы А). Отдельной группой являются вакцины против менингококка группы В, которые состоят из внутренних и внешних рекомбинантных белков. В России вакцины для профилактики менингококковой инфекции типа В не зарегистрированы.

Для профилактики менингококковой инфекции в нашей стране зарегистрировано несколько вакцин (табл.).

Иммунный ответ при введении полисахаридных вакцин идет по Т-независимому типу. Антигены — полисахариды капсулы активируют В-лимфоцит, что ведет к запуску клональной экспансии В-лимфоцитов и производству ими антител класса IgM. При таком механизме иммунного ответа выработанная защита недолговременна и не способствует развитию иммунологической памяти. Помимо этого, существенным недостатком полисахаридных вакцин является низкая эффективность иммунного ответа у детей до 2 лет жизни, так как Т-независимые антигены труднораспознаваемы незрелой иммунной системой новорожденных и грудных детей.

В результате конъюгации полисахаридных антигенов с белком-носителем иммунный ответ становится Т-зависимым. Происходит одновременное распознавание В-клет-

кой полисахаридного антигена и захват белка-носителя, обрабатывая и презентуя его Т-клеткам в составе с молекулами комплекса гистосовместимости. Т-клетки обеспечивают процессы для переключения синтеза классов антител преимущественно с IgM и IgG2 на IgG1-тип, связанный с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки, а также для родственного созревания и выработки В-клеток памяти. Кроме того, происходит прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной.

В настоящее время в развитых странах лицензирован ряд вакцин, конъюгированных с нетоксичным дериватом дифтерийного токсина CRM197 или столбнячным анатоксином. Вакцины выпускаются в однодозовых формах, консервантов не содержат.

Принципиальный вопрос для адекватной профилактики ГФМИ — иммуногенность используемых вакцин у детей первого года жизни и у детей 1—2 лет, т. е. в группах, где обычная полисахаридная вакцина неэффективна.

Ранее в Великобритании проводилась оценка иммуногенности конъюгированных вакцин [7] против менингококка группы С, выпускаемых фирмами Wyeth, Baxter, Novartis, которые вводили детям трехкратно на 2, 3 и 4-м месяце жизни.

Изучение среднегеометрической величины титров показало, что уже после введения 2-й дозы она мало отличается от уровня, полученного при вакцинации взрослых одной дозой полисахаридной вакцины. Одна доза вакцин, изготовляемых фирмами Wyeth, Baxter, Novartis, которые вводили детям в возрасте 12—18 мес., вызывала формирование защитных титров антител у 90—100% детей.

Также в Великобритании проконтролирована эпидемиологическая эффективность этих вакцин, поскольку в 1999 г. в Календарь прививок была включена вакцинация 2-, 3- и 4-месячных детей конъюгированными вакцинами против менингококка группы С.

К концу 2000 г. была закончена однократная вакцинация детей и подростков в возрасте 1—17 лет. Эпидемиологический надзор, осуществленный в последующие 3 года, показал существенное снижение заболеваемости менингококковой инфекцией группы С при сохранении уровня заболеваемости, вызванной менингококком группы В. Протективная эффективность в течение 1-го года после вакцинации была выше 90% во всех возрастных группах, затем она снижалась, но с разной скоростью: по прошествии 1—4 лет в группе детей, вакцинированных в возрасте 12—23 мес., эффективность составила около 60% и отсутствовала в группе детей, вакцинированных в возрасте 2—4 мес. Позже аналогичные оценки были получены по мере введения вакцинации конъюгированной С-вакциной в Нидерландах, Испании и Канаде. За 2000—2003 гг. в Англии и Уэльсе было выявлено 53 случая заболевания ГФМИ серогруппы С среди вакцинированных; причины этого неясны, но они не сводятся к отсутствию бактерицидных антител в крови этих лиц или иным иммунодефицитам. Также было показано, что через год после вакцинации 15—19-летних студентов носительство менингококков группы С среди них снизилось на 61%; через 2 года носительство снизилось в среднем в 5 раз, а носи-

ТАБЛИЦА. Вакцины для профилактики менингококковой инфекции, зарегистрированные в РФ

Полисахаридные вакцины	Конъюгированная вакцина
Вакцина менингококковая А	Менюгейт (С)
Менинго А+С	Менактра (А,С,W,Y)
Менцевакс (А,С,W,Y)	

тельство гипервирулентного (отчасти за счет повышенного синтеза капсульного полисахарида) клона ST-11 менингококков группы C снизилось в 16 раз. Снижение носительства в популяции в целом, вероятно, способствовало снижению заболеваемости ГФМИ серогруппы C среди непривитых [6].

Наиболее эффективными на сегодняшний день являются четырехвалентные менингококковые конъюгированные вакцины. В России осенью 2014 г. была зарегистрирована подобная вакцина для применения у детей с 2 лет и взрослых до 55 лет, в настоящее время вакцина разрешена для использования у детей с 9 месяцев.

Опыт использования данной вакцины составляет более 10 лет. С 2005 г. в США вакцина применяется у пациентов в возрасте от 2 до 55 лет, а с апреля 2011 г. расширена вакцинируемая популяция пациентов — вакцина разрешена для использования у детей с 9 месяцев. Применение четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины в рамках календаря иммунизации США у подростков 11—12 лет подтвердило ее эффективность, которая составила 80—85 % в первые 3—4 года после вакцинации. На настоящий момент вакцина зарегистрирована и широко используется в 54 странах мира.

Иммунологическая эффективность вакцины подтверждена в нескольких клинических исследованиях у детей в возрасте 2—10 лет и в группе лиц в возрасте 11—55 лет. Первичный иммунологический профиль изучали в рамках клинических исследований на участниках от 2 до 10 лет. Иммунный ответ оценивали непосредственно перед однократным введением вакцины и спустя 28 дней. У участников исследования наблюдали значительное повышение среднего геометрического титров (СГТ) бактерицидных антител. Во всех серогруппах у 86—100% участников при исходно неопределяемых значениях титров СБА (<1:8) была отмечена сероконверсия, определяемая как 4-кратное (или более) увеличение титров антител спустя 28 дней после вакцинации [5, 6].

Результаты исследований, проведенных у участников от 11 до 18 лет, подтвердили выраженный иммунный ответ на однократное введение четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакцины. Значения СГТ СБА на 28-й день после вакцинации оказались значительно выше исходных. Кроме того, у 98—100% подростков, у которых первоначально титр антител не определялся (<1:8), к 28-му дню наблюдалось 4-кратное (или более) увеличение титра СБА ко всем серогруппам вакцины. Однако в рекомендациях АСIP по контролю сохранности антител к серогруппам менингококка было выявлено, что около 50% привитых в раннем детском возрасте (до 1 года) теряют антитела через 3 года, а у привитых в более поздние сроки (подростковый возраст) высокий уровень защитных антител сохраняется в 80% случаев в ближайшие 5 лет. Выявленные данные подтверждают необходимость бустерной дозы вакцины для групп высокого риска (иммунокомпрометированных лиц) [7].

В целом результаты многочисленных клинических исследований свидетельствуют о высокой иммуногенности вакцины у подростков. Способность вакцины индуцировать формирование иммунной памяти после первичной вакцинации была также доказана в ходе клинических исследова-

ний. В одном из исследований было продемонстрировано, что персистенция бактерицидных антител в крови через 3 года после однократного введения вакцины была выше по сравнению с группой привитых, получивших однократную иммунизацию 4-валентной полисахаридной менингококковой вакциной против серогрупп А, С, Y и W-135. В группе привитых наблюдалась более высокая концентрация сывороточных бактерицидных антител, а также более высокая доля лиц, имевших специфические высокоavidные антитела, что говорит о формировании иммунной памяти.

Характер и частота выявленных в исследованиях побочных эффектов различались в зависимости от возраста прививаемых. В ходе клинических исследований у детей в возрасте от 2 до 10 лет наиболее часто отмечались болезненность и покраснение в месте инъекции, раздражительность, диарея, сонливость, анорексия; у подростков в возрасте от 11 до 18 лет и у взрослых лиц от 18 до 55 лет наиболее часто отмечались болезненность в месте инъекции, головная боль и повышенная утомляемость. Высокий благоприятный профиль безопасности вакцины продемонстрирован в международных клинических исследованиях с участием более 10 000 человек и подтвержден опытом клинического применения в течение 10 лет [4, 5].

Многоцентровое клиническое исследование вакцины у детей в возрасте 9—23 месяцев также проводилось и в России. Результаты российского исследования с участием 100 детей подтвердили иммуногенность и благоприятный профиль безопасности вакцины и соответствуют данным, полученным ранее в других странах для пациентов аналогичного возраста.

Таким образом, в отличие от полисахаридных вакцин, конъюгированные менингококковые вакцины обеспечивают формирование иммунологической памяти, т.е. обеспечивают длительную защиту от менингококковой инфекции у привитых. Появление конъюгированных менингококковых вакцин сделает возможной плановую профилактику тяжелых форм менингококковой инфекции в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костюкава Н.Н., Бехало В.А., Чернышева Т.Ф. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы. *Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр.*, 2014, 2: 73-79.
2. Платонов А.Е., Королева И.С., Миронов К.О. Эпидемиология менингококковой инфекции в России и мире на современном этапе. *Вакцинация*, 2004, 1: 6-7.
3. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей. СПб.: Тактик-Студио, 2015. 840 с.
4. Harrison LH. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. *Clin Infect Dis*, 2010, 50(Suppl. 2): 37-44.
5. Knuf M, Romain O, Kindler K, Walther U, Tran PM, Pankow-Culot H, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal serogroups a, c, w-135 and y tetanus toxoid conjugate vaccine (menacwy-tt) in 2-10-year-old children: results of an open, randomised, controlled study. *Eur J Pediatr*, 2013, 172: 601-12.
6. Klein NP, Baine Y, Bianco V, Lestrate PR, Naz A, Blatter M, et al. One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups a, c, w-135 and y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to 12-month-old children. *Pediatr Infect Dis*, 2013, 32: 760-7.
7. Prevention and Control of Meningococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2013 Mar 22, 62(RR-2): 1-28.