

## Менингококковая инфекция. Конъюгированные полисахаридные менингококковые вакцины и вакцины нового поколения. Сообщение 3

М. В. Абрамцева, А. П. Тарасов, Т. И. Немировская

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Поступила 15.10.2015. Принята к публикации 17.02.2016.

Несмотря на прогресс, достигнутый в области борьбы с инфекционными заболеваниями бактериальной природы, заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) остается весьма актуальной проблемой для здравоохранения не только в странах с исторически сложившейся высокой заболеваемостью, но и в странах, считающихся вполне «благополучными» в отношении этой инфекции. В 60-х годах прошлого века было освоено производство высокополимерных форм полисахаридов менингококка. Эти высокомолекулярные полисахариды были использованы для разработки вакцин. С их помощью удалось весьма существенно снизить заболеваемость ГФМИ в ряде стран, в том числе в странах так называемого африканского «менингитного пояса». К сожалению, полисахаридные вакцины не лишены известных недостатков, что побудило исследователей к разработке более перспективных конъюгированных вакцин. Разработанные к настоящему времени вакцины нового поколения созданы на основе конъюгатов полисахаридов различных серогрупп с белками-носителями, такими как столбнячный анатоксин, модифицированный дифтерийный токсин (CRM<sub>197</sub>) или белки наружной мембраны. Были разработаны и апробированы моно- и поливалентные конъюгированные вакцины. Конъюгированные вакцины обладают рядом преимуществ по сравнению с полисахаридными. Они стимулируют образование иммунологической памяти, поэтому способны обеспечивать стойкую защиту от менингококковой инфекции у детей ранней возрастной группы. В частности, весьма эффективной оказалась моновалентная конъюгированная вакцина против менингококка серогруппы C. Данная вакцина с успехом была применена в Великобритании. Известны также тетравалентные конъюгированные вакцины Menactra и Menveo. В этих препаратах использовались конъюгаты менингококковых полисахаридов серотипов A, C, W<sub>135</sub> и Y. Эти полисахариды стимулировали выработку бактерицидных антител у 90% иммунизированных лиц. Известного успеха также удалось достичь в области создания генно-инженерных вакцин и вакцин, сконструированных на основании везикул наружной мембраны менингококка (OMV-вакцин). OMV-вакцины продемонстрировали свою эффективность в борьбе с эпидемиями менингита, вызванными менингококком серогруппы B. Полисахаридные вакцины против менингококка серогруппы B в разных конструктивных вариантах оказывались неэффективными ввиду их низкой иммуногенности. Созданию полноценной вакцины, защищающей от ГФМИ, вызванных менингококком серогруппы B, препятствует большое разнообразие антигенных вариантов данного микроба. До настоящего времени удалось создать только штаммо-специфические вакцины, пригодные для борьбы со вспышками ГФМИ, вызванными конкретным штаммом менингококка серогруппы B. Обсуждаются перспективы повышения эффективности вакцин против менингококка серогруппы B.

**Ключевые слова:** штаммо-специфические менингококковые вакцины; генерализованные формы менингококковой инфекции; конъюгаты менингококковых полисахаридов; антигенные варианты менингококка.

**Библиографическое описание:** Абрамцева МВ, Тарасов АП, Немировская ТИ. Менингококковая инфекция. Конъюгированные полисахаридные менингококковые вакцины и вакцины нового поколения. Сообщение 3. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (1): 3–13.

Заболеваемость менингококковым менингитом и другими генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) продолжает оставаться серьезной проблемой для здравоохранения ряда стран. В эндемической форме ГФМИ встречается у детей и подростков. Наиболее высокая заболеваемость отмечается в возрастной группе 3–12 мес. Ежегодно в мире регистрируется около 500 тыс. случаев менингококковой инфекции (МИ), 50 тыс. из которых при отсутствии адекватного лечения приводят к летальному исходу [1]. В развитых странах общий уровень смертности от менингококкового менингита обычно составляет 5–10%; в Африке — порядка 10%. Уровень летальности при быстро развивающейся септицемии может превышать 15–20% [2].

Целью настоящей работы являлось освещение этапов развития вакцинопрофилактики ГФМИ до ее современного уровня, а также определение круга проблем, стоящих перед современными исследователями.

Наиболее действенной мерой в борьбе с менингококковым менингитом (МИ) является специфическая вакци-

нация. Поэтому иммунизация с использованием безопасных и эффективных вакцин является единственным рациональным подходом в борьбе с МИ [3].

Полисахаридные вакцины, разработанные более 40 лет назад, были первыми препаратами, достаточно эффективно предотвращающими ГФМИ. В основе действия полисахаридных вакцин лежит Т-независимый иммунный ответ. При таком механизме иммунного ответа выработанная защита недолговременна и не способствует развитию иммунологической памяти. Также существенным недостатком полисахаридных вакцин является низкая эффективность иммунного ответа у детей до 2 лет, поскольку Т-независимые антигены трудно распознаваемы иммунной системой новорожденных и грудных детей [4].

### Конъюгированные вакцины. Принципы конструирования

Для эффективного контроля над МИ желательно располагать вакциной, обладающей достаточной иммуногенно-

стью для лиц любого возраста. Такая вакцина должна создавать долговременную иммунологическую память и обладать бустерным эффектом. Теоретически это позволило бы обеспечивать защиту даже после снижения титра антител. Идеальная менингококковая вакцина должна также прервать циркуляцию возбудителя среди «здоровых» носителей. Этим требованиям в достаточной степени соответствуют вакцины, в которых полисахаридный антиген конъюгирован с белком-носителем [5].

При создании лицензированных конъюгированных вакцин в настоящее время используются пять белков-носителей для полисахаридного антигена. К ним относятся: столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин, CRM<sub>197</sub> (нетоксичный дериват дифтерийного анатоксина), PRP-OMP (комплекс белков наружной мембраны *Neisseria meningitidis*) и протеин D. Все эти пять белков-носителей являются эффективными в усилении иммуногенности вакцин, но различаются по количеству и авидности антител, образование которых они стимулируют [6]. В результате конъюгации полисахарида с белком-носителем, иммунный ответ становится Т-зависимым. Распознавание полисахаридных антигенов происходит в В-клетках, параллельно происходит захват белка-носителя и его презентация Т-клеткам совместно с молекулами комплекса гистосовместимости. Т-клетки, в свою очередь, обеспечивают необходимые процессы для переключения классов антител преимущественно с IgM и IgG2 на IgG1 тип, связанный с более высоким уровнем бактерицидной активности сыворотки крови. Кроме того, имеет место прайминг для последующей ревакцинации, что выражается в очень быстром нарастании титра антител при последующей иммунизации конъюгированной вакциной. Конъюгированный антиген хорошо распознается иммунной системой младенца и стимулирует высокий антигенный ответ. Индукция Т-зависимого пути позволяет также выработать быстрый и эффективный иммунный ответ в случаях контакта с инфекционными агентами. Дополнительными преимуществами конъюгированных вакцин является создание «общественного» иммунитета при проведении массовой вакцинации детей раннего возраста и борьба с назофарингеальным носительством [4].

В последние десятилетия появились и уже используются для массовой вакцинации детей и взрослых людей конъюгированные вакцины на основе полисахаридов менингококка. С 1999 г. в мировой практике здравоохранения доступны и широко применяются менингококковые конъюгированные вакцины против МИ серогруппы С (в двух вакцинах полисахарид конъюгирован с нетоксичным дериватом дифтерийного анатоксина CRM<sub>197</sub> — Meningitec™ (фирмы «Wyeth Vaccines») и Menjugate (фирмы «Novartis Vaccines»), в вакцине NeisVac-C™ (фирмы «Baxter Bioscience») полисахарид конъюгирован со столбнячным анатоксином. Эти препараты используются в европейских странах, Австралии и Канаде. Фирмой «Sanofi Pasteur» разработана вакцина Menactra (содержащая полисахариды менингококка серогрупп А, С, Y и W<sub>135</sub>, конъюгированные с дифтерийным анатоксином). С 2009 г. применяется четырехвалентная вакцина Menveo (фирмы «Novartis»), в которой полисахариды менингококка серогрупп А, С, Y и W<sub>135</sub> конъюгированы с CRM<sub>197</sub>.

В декабре 2010 г. вакцина против менингококка серогруппы А, конъюгированная со столбнячным анатоксином (MenAfriVac), производства «Serum Institute of India Limited» была испытана на всей территории Буркина-Фасо и в отдельных районах Мали и Нигера. К 2011 г. число вак-

цинированных в возрасте 1–29 лет составило более 20 млн. человек. В этих странах зарегистрировано самое низкое за всю историю число подтвержденных случаев менингита серогруппы А во время эпидемического сезона.

Конъюгированная менингококковая полисахаридная вакцина группы А имеет целый ряд преимуществ по сравнению с существующими полисахаридными вакцинами: она вызывает более сильную и более устойчивую иммунную реакцию на менингококк серогруппы А; снижает носительство менингококков. Ожидается, что эта вакцина будет обеспечивать длительную защиту не только вакцинированных лиц, но и членов их семей, а также окружающих людей, которые в противном случае подверглись бы риску заболевания менингитом. Данная вакцина особенно эффективна для защиты детей в возрасте до двух лет, иммунная система которых не реагирует на чисто полисахаридные вакцины. Кроме того, высокая термостабильность вакцины позволяет использовать ее в местах проведения вакцинации без специальных мер охлаждения.

По состоянию на январь 2015 г. вакцинацией MenAfriVac было охвачено 217 млн. человек в 15 странах Африканского региона (Бенин, Буркина-Фасо, Гамбия, Кот-д'Ивуар, Камерун, Чад, Нигерия, Бенин, Гана, Сенегал, Мали, Мавритания, Судан, Того, Эфиопия). Предполагается, что к 2016 г. иммунизацией будет охвачено более 300 млн. человек в возрасте 1–29 лет в 26 странах Африканского менингитного пояса. Ожидается, что благодаря этому мероприятию эпидемии МИ серогруппы А в этом регионе Африки будут ликвидированы [7].

### Конъюгированные менингококковые вакцины. Изучение иммуногенности

Через 7–10 дней после введения одной дозы конъюгированной менингококковой серогруппы С вакцины, у подростков и взрослых наблюдается подъем бактерицидной активности антител, которая достигает максимума через 2–4 недели и сохраняется у более чем 90% вакцинированных в течение пяти лет [8].

В 1999–2000 гг. в Великобритании была проведена компания по иммунизации против менингита серогруппы С с использованием моновалентных конъюгированных менингококковых серогруппы С вакцин: Meningitec™ (фирмы «Wyeth Vaccines»), NeisVac-C™ (фирмы «Baxter Bioscience»), Menjugate (фирмы «Novartis Vaccines»). Вакцины вводили детям от 1 года до 18 лет. Через 5 лет после иммунизации была проведена оценка титров бактерицидных антител. У 84% из 987 участников наблюдался титр бактерицидных антител против серогруппы С не ниже чем 1:8. Среднегеометрические величины титров бактерицидных антител были значительно ниже в возрастной группе 11–13 лет, чем в возрастных группах 14–16 лет и 17–20 лет. В пределах этих возрастных групп не наблюдалось значимого различия в среднегеометрических величинах титров лиц, иммунизированных вакцинами разных производителей [9].

У детей, иммунизированных в возрасте 6, 7, 8 и даже 9 лет, среднегеометрическая величина титров бактерицидных антител была значимо ниже, чем в группах детей, иммунизированных в возрасте 12–15 лет [9].

Таким образом, концентрация бактерицидных антител в сыворотке крови привитых, по всей видимости, находится в обратной корреляции с возрастом ребенка.

Поскольку полисахаридные вакцины неэффективны для иммунизации детей в возрасте до 2 лет, важно было

выяснить насколько иммуногенны конъюгированные полисахаридные вакцины для детей этой возрастной группы.

На основании результатов ранее проведенных исследований в Великобритании в 1999 г. была проведена трехкратная иммунизация моновалентной конъюгированной менингококковой серогруппы С вакциной, которую вводили детям трехкратно в 2, 3 и 4 месяца жизни. Вакцина оказалась высокоэффективной уже после однократного введения в возрасте 2 мес. У всех привитых уровень бактерицидных антител превышал теоретически требуемый показатель 1:8. После второй иммунизации наблюдалось заметное увеличение среднегеометрической величины титра бактерицидных антител. Третья иммунизация в возрасте 4 мес. не приводила к увеличению среднегеометрической величины титра антител. К 14 мес. жизни уровень антител падал, но дополнительное введение полисахаридной или конъюгированной полисахаридной вакцины вызывало бустерный эффект, что свидетельствует об эффективном праймировании иммунологической памяти [10].

Кампания иммунизации 1999 г. сопровождалась так называемой «иммунизацией вдогонку» до сентября 2000 г. Она была в первую очередь нацелена на те возрастные группы, в которых существовал наибольший риск заболевания. Было провакцинировано более 80% от запланированного количества лиц, подлежащих иммунизации, кроме самой старшей возрастной группы. Эффективность иммунизации была доказана по результатам ПЦР и по снижению уровня носительства менингококка серогруппы С. Количество случаев МИ серогруппы С снижалось каждый год после введения вакцинации с 954 случаев в 1998–1999 гг. до 64 случаев в 2003–2004 гг. Снижение составило 93%. Доля заболеваемости менингитом серогруппы С упала до 34,4% в 1998–1999 гг. до 4,2% в 2003–2004 гг. (рис. 2).

В другом исследовании детям в возрасте 2, 3 и 4 мес. вводилась моновалентная конъюгированная менингококковая вакцина серогруппы С в дозах 2 и 10 мкг полисахарида. В возрасте 13–16 мес. и 4 лет пациенты получали бустерную дозу, содержащую 10 мкг неконъюгированного полисахарида серогруппы С. К четвертому году жизни среднегеометрические величины титров бактерицидных антител снижались до уровня, предшествовавшего вакцинации. Среднегеометрическая величина индекса avidности антител увеличивалась до достижения у привитых возраста 13–16 мес. и оставалась постоянной до возраста 4 года. После введения бустерной дозы детям в возрасте 4 лет, в течение месяца у них существенно возрастали уровни IgG и антибактериальной активности. Интересно, что постбустерный эффект был в два раза выше для пациентов, вакцинированных дозой 2 мкг полисахарида, чем для иммунизированных 10 мкг полисахарида. Таким образом, было доказано наличие иммунологической памяти у детей в возрасте 4 лет после 3-кратной иммунизации конъюгированной вакциной [12].

На практике может возникнуть необходимость ревакцинации лиц, которые ранее уже были привиты полисахаридной менингококковой серогруппы С вакциной. Имеются свидетельства, что у таких лиц ответ на конъюгированную менингококковую серогруппы С вакцину снижен и менее длителен, а иммунологическая память формируется слабее. Тем не менее, полагают, что выраженность иммунного ответа у таких лиц достаточна для выработки протективного иммунитета, т.е. ревакцинация оправдана [3].

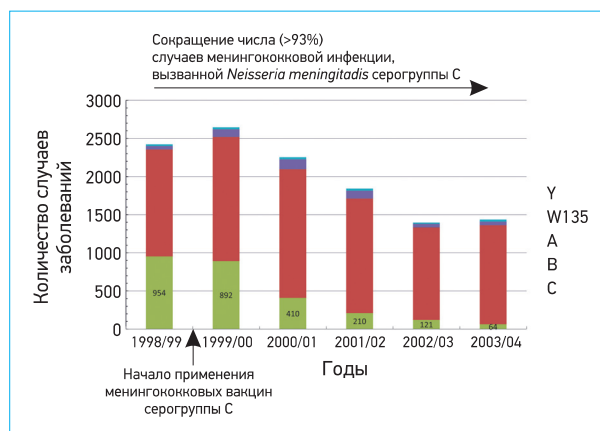


Рис. 1. Динамика заболеваемости менингококковой инфекцией, вызываемой *N. meningitidis* серогруппы С с 1998 по 2004 г. [11].

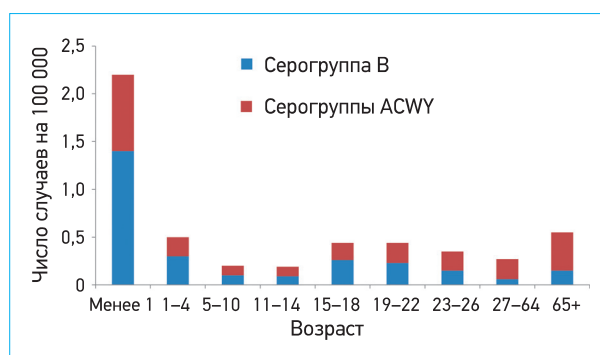


Рис. 2. Распространенность менингококка различных серогрупп по возрастным категориям в США, 2005–2013 гг. [19].

Была исследована безопасность и иммуногенность тетравалентной конъюгированной полисахаридной вакцины Menactra на 3 группах детей. Вакцинация проводилась в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Использовались дозы 1, 4 и 10 мкг полисахарида. Часть привитых детей в возрасте от 15 до 18 мес. подверглась ревакцинации тетравалентной полисахаридной вакциной. Через месяц после завершения иммунизации доля детей с титром антител 1:8 и выше составляла от 54 до 92%. Не было замечено статистически достоверных различий в выработке бактерицидных антител на три разные дозы. После ревакцинации полисахаридной вакциной наблюдалось увеличение титров бактерицидных антител от 5 до 170 раз, что свидетельствует о наличии иммунологической памяти [13].

В другом исследовании проводили сравнение иммунного ответа на введение конъюгированной тетравалентной вакцины Menactra и неконъюгированной тетравалентной полисахаридной вакцины у детей в возрасте от 2 до 10 лет. Оценивалась бактерицидная активность сыворотки крови до вакцинации, на 28 день и через 6 мес. после вакцинации. Показано, что наличие бактерицидных антител и процент сероконверсий были значительно выше для всех 4 серогрупп полисахаридов у детей, иммунизированных конъюгированной вакциной. Эти значительные различия сохранялись в течение 6 мес. [14].

У 75–95% подростков и взрослых, иммунизированных вакциной Menactra, протективные антитела сохранялись в течение трех лет. В группе детей, вакцинированных в воз-

расте 2–11 лет, уровень антител снижался быстрее и протективный уровень через два года сохранялся только у 15–45%. Тем не менее, показатель содержания протективных антител в этой группе был выше, чем у детей, вакцинированных неконъюгированной полисахаридной вакциной, или в контрольной группе непривитых детей [5].

С августа 2004 г. по сентябрь 2006 г. проводились исследования иммуногенности тетравалентной конъюгированной полисахаридной вакцины Menveo. В этих исследованиях приняло участие 25 детей из Великобритании и 196 из Канады. Группу детей из Великобритании иммунизировали в возрасте 2, 3 и 4 мес. вакциной Menveo или моновалентной конъюгированной вакциной серогруппы С. Часть пациентов получили только две инъекции в 2 и 4 мес. Группу детей из Канады иммунизировали вакциной Menveo в возрасте 2, 4 и 6 мес. В 12 мес. проводили повторную иммунизацию конъюгированной тетравалентной полисахаридной вакциной или полисахаридной тетравалентной вакциной. У детей, получавших инъекции в возрасте 2, 3 и 4 мес., титры антител выше чем 1:4, наблюдались для серогруппы А в 93% случаев, серогруппы С — в 96%, серогруппы W<sub>135</sub> — в 97%, серогруппы Y — в 94%. Для пациентов, которые получали инъекции в возрасте 2, 4 и 6 мес., аналогичный иммунный ответ был для серогруппы А в 81% случаев, серогруппы С — в 98%, серогруппы W<sub>135</sub> — в 99%, серогруппы Y — в 98%. Те дети, которых иммунизировали только двумя инъекциями в возрасте 2 и 4 мес., демонстрировали более низкие уровни антител против серогруппы А. Однако введение бустерной дозы вакцины Menveo в возрасте 12 мес. позволило достичь серопротективного уровня 1:4 и выше для серогрупп С, W<sub>135</sub>, Y у 95% иммунизированных и для серогруппы А — у 84% иммунизированных лиц. Средние геометрические величины титров антител против серогруппы С в результате первичной иммунизации были выше для группы детей, иммунизированных моновалентной конъюгированной вакциной серогруппы С, чем иммунизированных вакциной Menveo. Возможное объяснение этому факту связано с тем, что вакцина Menveo содержит полисахарид серогруппы С в дозе 5 мкг, а доза моновалентной вакцины содержит 10 мкг [15].

### Конъюгированные менингококковые вакцины. Эпидемиологическая эффективность

Эпидемиологическая эффективность конъюгированных менингококковых вакцин наиболее хорошо изучена в Великобритании. Заболеваемость менингитом серогруппы С в этой стране резко возросла с 1994 г. по 1998 г. За 1998–1999 гг. отмечено 1500 заболеваний менингококковым менингитом, из которых 150 случаев закончились летальным исходом [8]. В ноябре 1999 г. в национальный календарь прививок была введена вакцинация конъюгированной менингококковой вакциной серогруппы С. Первоначально вакцинировались грудные дети и подростки от 15 до 17 лет, т.е. две возрастные группы с самым высоким риском смертности от менингита серогруппы С. Подросткам вводили одну дозу вакцины, а новорожденным в возрасте 2, 3, 4 мес., наряду с рутинной иммунизацией, вводили три дозы [10].

С 2000 г. и далее дополнительная иммунизация проводилась грудным детям 5–11 мес. (2 дозы) и детям 12–23 мес. (1 доза). Вакцинация детей в возрасте от 2 до 14 лет была завершена к концу 2000 г. [8].

Был проведен активный мониторинг в установленных случаях менингита, учитывающий подтверждение серотиповой принадлежности, возраст заболевшего, а также степень охвата населения вакцинацией.

Вследствие проведения кампании вакцинации количество лабораторно подтвержденных случаев заболевания упало более чем на 90% во всех иммунизированных группах. Количество случаев заболевания в других возрастных группах сократилось на 2/3 в результате снижения уровня носительства [16].

К настоящему времени заболеваемость менингитом серогруппы С в Великобритании снизилась до рекордного уровня 0,02 на 100 тыс. населения. Согласно последним данным, эффективность краткосрочной защиты после вакцинации в детском возрасте составила 97%, через год после вакцинации она падала до 68%. Проведенная через 12 мес. повторная вакцинация приводила к образованию уровня протективных антител, которые обеспечивали защиту в течение 3 лет [17].

Эпидемиологическая эффективность вакцины Menactra окончательно не подтверждена, поскольку она применяется в странах, где эндемическая заболеваемость ГФМИ весьма низка [5].

### Конъюгированные вакцины нового поколения

Кроме уже лицензированных конъюгированных вакцин создаются конъюгированные вакцины, включающие иные комбинации полисахаридов менингококков различных серогрупп (серогрупп С и Y, серогрупп А и С, серогрупп А, С и W<sub>135</sub>, серогрупп С и Y с полисахаридом *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) — полирибозилрибитолфосфатом (PRP) и т.п. [8].

На Филиппинах было проведено открытое рандомизированное исследование комбинированной семивалентной вакцины против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, гемофильной инфекции, менингококков серогрупп А и С (DTPw-HBV/Hib-MenAC), которую вводили детям в возрасте 6, 10 и 14 недель. Вакцину исследовали в трех вариантах, а именно изучали различные комбинации полисахаридов серогрупп А и С с PRP. Первый вариант вакцины содержал полисахариды серогрупп А, С в дозе 2,5 мкг каждый и PRP в дозе 5 мкг. Второй вариант вакцины содержал те же компоненты, но в дозе 5 мкг каждого антигена. Третий вариант вакцины включал по 5 мкг полисахаридов серогрупп А, С и 2,5 мкг PRP. Контрольную группу иммунизировали только вакциной АКДС+HBV. После первичной вакцинации 97,7% вакцинированных демонстрировали антитела против серогрупп А и С в титрах 1:8 и более. Антитела против PRP наблюдались в концентрации 0,15 мкг/мл (бактерицидный титр). Выработка ответа на компоненты АКДС и HBV не снижалась от присутствия небольших доз конъюгированных вакцин серогрупп А и С. Повторное введение полисахаридов вызывало усиленное образование антител против Hib и менингококков серогрупп А и С, что доказывало наличие иммунологической памяти [18].

К основным перспективным направлениям разработки вакцин против МИ нового поколения относят создание препаратов, требующихся при определенной эпидемической обстановке конкретных стран и регионов, а также конструирование комбинированных вакцин, уменьшающих инъекционную нагрузку на ребенка [5].

## Вакцины против инфекции, вызываемой менингококками серогруппы В. Опыт разработки и перспективы создания

По мере успешной борьбы с менингитом, вызываемым менингококками серогрупп А, С, Y, и W<sub>135</sub>, менингококки серогруппы В все чаще становятся причиной ГФМИ в развитых странах. Например, в США в 2005–2013 гг менингококк серогруппы В явно доминировал во всех возрастных группах от новорожденных до лиц старше 65 лет. При этом заболеваемость в возрастной группе до 5 лет примерно в 60% случаев была вызвана менингококком серогруппы В. Менингококки серогрупп С, Y, W<sub>135</sub> были причиной примерно двух из трех случаев менингококковой инфекции среди лиц 11 лет и старше (рис. 2).

Многочисленные попытки создания вакцины против менингококков серогруппы В не привели к заметному успеху.

Разработка методики выделения полисахарида серогруппы В позволила провести испытание эффективности очищенных капсульных менингококковых вакцин серогруппы В, выявившее практически полное отсутствие иммуногенности [20]. У иммунизированных людей вырабатывались только транзиторные IgM, которые характеризовались низкой аффинностью и не обладали бактерицидными свойствами [21]. Существует гипотеза о перекрестной реактивности антител к модифицированному полисахариду серогруппы В с тканевыми антигенами мозга новорожденного, в частности с гликопротеинами мозга [22]. Теоретически это может приводить к развитию у вакцинированных людей аутоиммунных заболеваний. Существует опасность перехода полисахарид В-специфических IgG-антител через гематоплацентарный барьер [22–24].

Несмотря на существующие проблемы, работы в направлении создания вакцины против менингококкового менингита серогруппы В продолжаются.

Были сделаны попытки разработки менингококковых вакцин на основе комплекса белков наружной мембраны, не содержащих эндотоксина. Теоретической предпосылкой для разработки вакцин данного направления послужили данные о том, что бактерицидные антитела к менингококку серогруппы В возможно получить только против некапсульных антигенов [25]. Первые белковые менингококковые вакцины представляли собой препарат белков наружной мембраны, экстрагированных с помощью детергента. Для удаления ЛПС экстрагированный белок осаждали этанолом, хотя это приводило только к частичному удалению эндотоксина. При испытании полученных препаратов на людях после трехкратного введения препарата не было отмечено заметной продукции бактерицидных антител. Возможной причиной неудачи считают агрегированное состояние белка [26].

Применение в качестве вакцины везикул наружной мембраны менингококка (OMV) началось W. D. Zollinger с соавторами в 1970-х гг. с разработки метода экстракции белков наружной мембраны [27, 28]. Авторы использовали водно-солевую обработку бактериальной массы различных штаммов менингококка серогруппы В, предварительно инактивированной 0,5% фенолом. Использование цетавлона вместо водно-солевой обработки приводило к значительному снижению относительного содержания белка, а также потере везикулярной структуры и иммунологической активности препарата [27].

В 1980-е гг. С. E. Frash с соавторами существенно изменили технологию получения везикулярных вакцин се-

рогруппы В. Вакцинный штамм стали культивировать в течение 72 ч в жидкой питательной среде, что в 3–4 раза повысило концентрацию везикул в среде. В результате был получен более эффективный вакцинный препарат [29]. Вакцина оказалась, по меньшей мере, в 10 раз более иммуногенной в опытах на лабораторных животных по сравнению с препаратами, приготовленными по старой технологии. У мышей и морских свинок зарегистрировали развитие вторичного иммунного ответа. В клинических исследованиях, проведенных в Кейптауне в 1981 г. с участием 4400 добровольцев, OMV-вакцина (штамм 3006, B:2a:P1.2), вводимая дважды, стимулировала выработку серотипоспецифических IgG-антител у взрослых и подростков, хотя при этом вызывала лишь 2–4-кратный прирост титров бактерицидных антител [30]. Сходные результаты были получены в начале 1980-х гг. в Норвегии при испытании под руководством L. O. Froholm OMV-вакцины, содержащей штамм M986; B:2a:P1.2. Вакцина была получена по технологии, разработанной С. E. Frash и W. D. Zollinger [31–33].

Результаты проведенных исследований свидетельствовали о формировании после введения везикулярных вакцин преимущественно серосубтипического и серотипического иммунного ответа. Кроме того, иммуногенность таких препаратов оставалась недостаточной для обоснования рекомендации их внедрения в практику. Для решения этих проблем в середине 1980-х гг. в Норвегии было проведено исследование белковой вакцины, полученной из 2 штаммов менингококка серогруппы В (штамм 8047; B:2a:P1.2 и штамм 44/76; B:15:P1.7,16). Комплекс белков наружной мембраны менингококка серогруппы В был соединен с капсульными полисахаридами менингококка серогрупп А, С, Y, и W<sub>135</sub>, что способствовало повышению растворимости и иммуногенности вакцины [34].

Эти многолетние исследования привели к разработке одной из наиболее перспективных технологий получения эффективной и безопасной вакцины из менингококка серогруппы В, состоящей из нативного комплекса белков наружной мембраны менингококка этой серогруппы и капсульных полисахаридов других серогрупп. Важным компонентом данной технологии является выделение нативного комплекса белков наружной мембраны с помощью щадящих методов экстракции, что способствует максимальному сохранению нативной структуры комплекса мембранных белков. При разработке таких вакцин необходимо было определить оптимальный набор протективных белков наружной мембраны и обеспечить иммунную защиту от инфекции, вызванной гетерологичными серотипами и субтипами менингококка серогруппы В у людей разного возраста и на протяжении относительно длительного периода [26].

Дальнейшие исследования были направлены на оценку профилактической эффективности OMV-вакцин у взрослых и детей и определение спектра перекрестной защиты от вирулентных штаммов менингококка иной серотиповой и серосубтипической принадлежности [25, 35]. К решению этих вопросов по-разному подошли исследователи из Норвегии, Кубы и Голландии при разработке основных современных OMV-вакцин серогруппы В.

В конце 1980-х гг. Норвежским национальным институтом здоровья была создана OMV-вакцина на основе штамма 44/76 (B:15:P1.7,16), коммерческое название MenBvac. Тогда же на Кубе в Институте им. Карлоса Финлея, после успешного завершения клинических исследований, приступили к выпуску везикулярной вакцины на ос-

нове штамма CU385 (B:4:P1.15), коммерческое название VA-MENGOS-BC. До настоящего времени вакцина входит в национальный календарь прививок Кубы (для детей 3 и 5 месяцев).

В 1993 г. в Чили было проведено сравнительное изучение норвежской и кубинской вакцин. Иммунизации подверглось три группы: дети в возрасте менее 1 года (187 человек), от 2 до 4 лет (183 человека), взрослые (173 человека). Все добровольцы получили по три дозы норвежской или кубинской вакцины с перерывом в 2 мес. После введения обеих вакцин взрослым было доказано формирование перекрестнореагирующих бактерицидных антител к чилийскому штамму (B:15:P1.3,7). Обе вакцины обладали высокой иммуногенностью для детей младше 1 года. Они стимулировали четырехкратный и более прирост титров бактерицидных антител против гомологичных штаммов более чем у 90% иммунизированных лиц. Однако у детей в возрасте до 5 лет сероконверсии бактерицидных антител к гетерологичному чилийскому штамму не выявлялось. Полученные данные свидетельствуют о формировании у детей преимущественно штаммоспецифической защиты при введении OMV-вакцин [26].

Также было проведено сравнительное испытание норвежской и кубинской вакцин под контролем ВОЗ в Исландии. В испытаниях участвовали добровольцы в возрасте 15–20 лет. Вакцинацию проводили двумя или тремя дозами вакцины с интервалом 6 недель. Оказалось, что процент людей с четырехкратным нарастанием титра бактерицидных антител через 12 мес. после введения двух или трех доз кубинской вакцины составил, соответственно, 15 и 44%. Увеличение уровня бактерицидных антител после двух- или трехкратного введения норвежской вакцины было зарегистрировано, соответственно, у 17 и 68% добровольцев, кроме того норвежская вакцина в тех же испытаниях стимулировала выработку антител, обладающих бактерицидными свойствами по отношению к гетерологичным штаммам менингококка серогруппы В, чем значительно превосходила кубинскую вакцину [26].

В настоящее время существует два направления, по которым продолжается разработка новых вакцин против менингококка серогруппы В. Первое направление посвящено созданию генно-инженерных вакцин. Примером такой вакцины может служить шестивалентная OMV-вакцина Нидерландского института национального здоровья, сконструированная из двух штаммов менингококка серогруппы В. Каждый штамм экспрессирует три различных белка PorA.

После трехкратной вакцинации грудных детей наблюдался умеренный рост антител с бактерицидной активностью, некоторые формы PorA оказались слабоиммуногенными. У детей в возрасте от 1 до 2 лет, иммунизированных четырехкратно, наблюдалось усиление образования бактерицидных антител, что свидетельствовало об эффективности такой схемы иммунизации. Чтобы расширить зону защиты от менингита серогруппы В, в Институте национального здоровья Нидерландов была разработана 9-валентная OMV-вакцина, включающая три различных штамма. Все три штамма подверглись генно-инженерной модификации, в результате которой каждый штамм оказался способен синтезировать три типа молекул PorA [8].

Кроме того, в последние годы были разработаны и зарегистрированы две генно-инженерные вакцины против менингококка серогруппы В: вакцина TRUMENBA™ фирмы «Pfizer Inc» и вакцина BEXSERO® фирмы «Novartis International».

Вакцина TRUMENBA™ состоит из 2 рекомбинантных белков, связывающих фактор Н (fHBP), относящихся к двум различным подсемействам А и В. Одна доза вакцины (0,5 мл) содержит по 60 мкг каждого белка. Защитное действие против МИ в основном связано с комплемент-зависимым лизисом *Neisseria meningitidis*. Эффективность вакцины оценивают в реакции иммунного бактериолиза с комплементом сыворотки крови человека. Вакцина предназначена для людей в возрасте 10–25 лет. Проводится трехкратная иммунизация: после первого введения вакцинация повторяется через два и шесть месяцев.

В рандомизированном исследовании, проведенном в США, иммуногенность TRUMENBA™ после трехкратной иммунизации исследовалась на подростках от 11 до 18 лет. Определяли процент иммунизированных, у которых наблюдалось четырехкратное и более увеличение титра бактерицидных антител для каждого из 4 доминирующих в США штаммов. В зависимости от штамма, четырехкратное повышение титра антител при доверительном интервале 95% после третьей инъекции составляло: для штамма PMB80 — 85,3%, для штамма PMB2001 — 95%, для штамма PMB2948 — 83,4%, для штамма PMB2707 — 77%. Сходные данные для возрастной группы от 11 до 18 лет были получены также и в Европе.

В ходе клинических исследований с участием 4282 добровольцев от 11 до 25 лет, серьезные побочные явления отмечались у 88 человек (2%). Легкие побочные явления отмечались у 1049 (24,5%) иммунизированных. Наиболее часто наблюдались боль в месте инъекции и головная боль [36].

Вакцина BEXSERO® в одной дозе (0,5 мл) содержит по 50 мкг следующих рекомбинантных белков: нейссерияльный адгезин А (NadA), нейссерияльный гепарин-связывающий антиген (NHBA), белок, связывающий фактор Н (fHBP), а также 25 мкг OMV. Компонент OMV получают путем ферментации из штамма NZ98/254 (экспрессирующий PorA). Защитное действие против МИ связано с комплемент-зависимым лизисом *Neisseria meningitidis*. Эффективность вакцины оценивают в реакции иммунного бактериолиза с комплементом сыворотки крови человека. Вакцина предназначена для людей в возрасте 10–25 лет.

Иммуногенность BEXSERO® оценивалась после двукратной иммунизации на подростках и молодых людях от 11 до 24 лет. Уровень бактерицидных антител оценивали через месяц после последней иммунизации с помощью комплемент-зависимого лизиса. Для этого использовали один из трех вакцинных антигенов: fHBP, NadA, OMV (PorA p1.4), наиболее часто встречающихся в штаммах, циркулирующих на территории США. Определяли процент иммунизированных, у которых наблюдалось четырехкратное и более увеличение титров бактерицидных антител для каждого из 3 штаммов. В исследованиях, проведенных в Канаде и Австралии, четырехкратный рост антител для антигена fHBP наблюдался в 98% случаев, для NadA — в 99%, для PorA — p1.4 в 39%. В Великобритании были получены следующие данные: 78, 94 и 67% соответственно.

В трех контролируемых исследованиях с участием 2221 добровольцев несерьезные побочные явления в течение 7 дней после инъекции наблюдались в 439 случаях (20%). Серьезные побочные явления наблюдались в 2% случаев [37].

Способность вакцины BEXSERO® перекрывать существующие штаммы менингококка серогруппы В была недавно оценена в семи европейских странах при помощи системы антигенного типирования. Было оценено 1052 гипериулетных штамма менингококка. Показано, что

BEXSERO® в среднем по Европе перекрывает 78% патогенных штаммов менингококка серогруппы В. Кроме того, поскольку эта вакцина содержит антигены, присутствующие также в менингококках других серогрупп, она может предупреждать менингит, вызываемый не только менингококком серогруппы В. Имеются данные о том, что BEXSERO® позволяет вырабатывать иммунитет против менингококка серогруппы Х [38].

Однако спектр серосубтипов менингококков, циркулирующих на определенной территории, оказывается значительно шире и не совпадает с субтипами, включенными в рекомбинантные вакцины и в OMV-вакцину. Более того, применение таких препаратов может легко привести к смене субтипов и распространению в той же популяции новых штаммов менингококка серогруппы В [5].

Второе направление в разработке вакцины против МИ, вызываемой менингококком серогруппы В, — изготовление вакцины для борьбы с конкретной эпидемией или вспышкой.

В 1991 г. в Новой Зеландии началась эпидемия МИ серогруппы В. Эта эпидемия в 86% случаев была вызвана клоном менингококка В:4:P1.7b,4, NZ98/254. Для борьбы с ней была разработана штаммоспецифическая OMV-вакцина MeNZB. Вакцина была изготовлена двумя разными производителями: Норвежским национальным институтом здоровья и компанией «Novartis Vaccines». Технология производства этой вакцины совпадает с технологией норвежской вакцины MenBvac. Вакцина прошла испытания на безопасность, иммуногенность и реактогенность с участием двух групп детей от 8 до 12 лет. Первая группа (302 человека) была иммунизирована вакциной MeNZB норвежского производства или вакциной MenBvac. Вторая группа (313 человек) была иммунизирована вакциной MeNZB производства «Novartis Vaccines» или MeNZB норвежского производства. Все участники получали 3 вакцинации с интервалом в 6 недель. В первой группе достаточный иммунный ответ на вакцину MeNZB наблюдали у более чем 70% вакцинированных, но только у 16% наблюдался достаточный иммунный ответ на гетерологичную норвежскую вакцину MenBvac. У иммунизированных вакциной MenBvac, иммунный ответ на гетерологичную вакцину MeNZB зарегистрирован у 32% [33]. Этот факт послужил доказательством эффективности штаммоспецифичной вакцины. Во второй группе вакцинируемых препараты производства «Novartis Vaccines» и MeNZB норвежского национального института здоровья вызывали одинаковый уровень иммунного ответа после введения 3 доз. Вакцина MeNZB была безопасной, нереактогенной и хорошо переносилась детьми в возрасте от 8 до 12 лет [39].

В июле 2004 г. в Новой Зеландии была начата массовая вакцинация этой вакциной. Основной упор был сделан на детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет. 62,3% детей получили 3-кратную вакцинацию. Было показано, что 3-кратная вакцинация в 5–6 раз снижает риск заболевания МИ группы В. Эффективность вакцины для детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет составляла 84,8%, для детей в возрасте от 6 мес. до 5 лет — 80%. Всего было использовано около 3 млн. доз для лиц моложе 20 лет [40].

К июню 2008 г. рутинная вакцинация была приостановлена в виду спада заболеваемости. Теперь OMV-вакцинация в Новой Зеландии предназначается только для лиц с особыми медицинскими показаниями, включающими повышенный риск заболевания менингококковым менингитом, такими как дефицит комплемента и функциональная аспления. Заболеваемость ГФМИ в Новой Зеландии значительно снизилась [8].

Последние данные показывают: одновременная вакцинация студентов вакциной MeNZB и конъюгированной менингококковой С-вакциной хорошо переносится, вызывает образование бактерицидных антител к штаммам менингококка серогрупп С и В, приводит к снижению носительства менингококков с 40 до 21%, что открывает дополнительные перспективы вакцинопрофилактики ГФМИ [5].

### Позиция ВОЗ в отношении конъюгированных менингококковых вакцин

Рекомендации ВОЗ по производству и контролю качества конъюгированной вакцины серогруппы С опубликованы в серии технических докладов ВОЗ (№ 924, 2004 г.).

Доказана безопасность и высокая эффективность конъюгированной менингококковой вакцины серогруппы С в борьбе с МИ. Поэтому необходимо рассмотреть вопрос включения конъюгированной менингококковой вакцины серогруппы С в национальные программы иммунизации в районах, где МИ, вызванная *Neisseria meningitidis* серогруппы С, является значительной проблемой общественного здравоохранения среди детей младшего возраста. Там, где заболевание у детей в возрасте старше 2 лет является основным поводом для беспокойства, или там, где экономические ресурсы ограничены, можно добиться защиты от МИ на несколько лет путем применения одной дозы комбинированной полисахаридной вакцины групп А и С [3].

Плановую вакцинацию конъюгированной менингококковой серогруппы С вакциной детей в возрасте 2, 4, 6 мес. проводят Испания (с ревакцинацией на втором году жизни), Ирландия, Канада; в Великобритании детей вакцинируют в 3, 4 мес.; в Бразилии — в 3, 5, 12 мес., в Италии — в 3, 5 и 12 мес.; в Исландии — в 2, 4 и 6 мес. В странах с низким уровнем заболеваемости ГФМИ группы С, проводят одну вакцинацию на втором году жизни: в Нидерландах — в 14 мес., в Бельгии — в 12–18 мес., в Австралии — в 12 мес., на Кипре — в 12–13 мес., в Германии — в 12–14 мес., в Швейцарии — в 12 мес. (с ревакцинацией в 11–15 лет) [41].

Для ускорения разработки новых конъюгированных вакцин серогруппы А был образован смешанный государственно-частный консорциум основных производителей вакцин и ключевых международных организаций. По сравнению с имеющимися полисахаридными вакцинами, будущие конъюгированные вакцины серогруппы А должны быть более эффективными, особенно для младенцев, снижать носительство в носоглотке и вызывать более продолжительную защиту. К сожалению, высокая цена конъюгированных вакцин, скорее всего, ограничит их использование во многих странах, наиболее сильно страдающих от менингококковой инфекции. Также имеется обеспокоенность тем, что ограниченное число производителей менингококковых вакцин снизит конкуренцию и увеличит цену вакцин. Поэтому ВОЗ поощряет проведение исследований, направленных на оптимизацию использования имеющихся полисахаридных вакцин против МИ в различных эпидемиологических условиях [3].

В настоящее время в большинстве стран имеется тенденция к все более широкому использованию конъюгированных вакцин.

Согласно инструкции по применению, конъюгированной менингококковой вакциной А, С, W<sub>135</sub>, Y рекомендовано прививать лиц от 2 до 55 лет. В первую очередь она применяется для групп риска: лиц с дефицитами компо-

**Таблица 1.** Менингококковые вакцины, зарегистрированные в Российской Федерации

| Наименование вакцины, производитель                                                 | Состав                                                                                                   | Возрастная категория, дозы и способ введения                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Вакцина менингококковая полисахаридная группы А, ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, Россия | Полисахариды менингококка серогруппы А                                                                   | 1 доза — 25 мкг (0,25 мл) для детей 1–8 лет и 50 мкг (0,5 мл) для лиц 9 лет и старше. Подкожно |
| Менинго А+С, «Санофи Пастер», Франция                                               | Полисахариды менингококка серогрупп А и С                                                                | 1 доза — 50 мкг (0,5 мл) для детей с 18 мес. и взрослых. Подкожно                              |
| Менцевакс АСWУ, «ГлаксосмитКляйн», Бельгия                                          | Полисахариды менингококка серогрупп А, С, W <sub>135</sub> , Y                                           | 1 доза — 50 мкг (0,5 мл) для детей старше 2 лет и взрослых. Подкожно                           |
| Менюгейт «Новартис Вакцинс» и «Диагностикс С.р.л.», Италия                          | Олигосахариды менингококка серогруппы С, конъюгированные с белком CRM <sub>197</sub>                     | 1 доза — 10 мкг (0,5 мл) для детей 2 мес. и старше и взрослых. Внутримышечно                   |
| Менактра, «Санофи Пастер Инк.», США                                                 | Полисахариды менингококка серогрупп А, С, W <sub>135</sub> , Y конъюгированные с дифтерийным анатоксином | 1 доза — по 4 мкг (0,5 мл) для детей старше 9 месяцев и взрослых до 55 лет                     |

нентов комплемента, лиц с функциональной аспленией, микробиологов, работающих с культурой менингококков, новобранцев, путешественников, направляющихся в эндемичные по ГФМИ страны, лиц, находящихся в месте выявления вспышки МИ [8].

### Вакцинация против менингококковой инфекции в Российской Федерации

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие менингококковые вакцины: полисахаридная вакцина группы А (ФГУП «НПО «Микроген», Россия), полисахаридная вакцина А+С («Санофи Пастер С. А.», Франция), полисахаридная тетравалентная вакцина Менцевакс А, С, Y, W<sub>135</sub> («ГлаксосмитКляйн Байолоджиалз», Бельгия), конъюгированная вакцина серогруппы С Менюгейт («Новартис Вакцинс Энд Диагностикс С.р.л.», Италия); конъюгированная с дифтерийным анатоксином вакцина серогрупп А, С, Y и W<sub>135</sub>, Менактра («Санофи Пастер С. А.», Франция) (табл. 1).

В соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами (СП 3.1.2.2512–09) в Российской Федерации показанием к профилактической иммунизации с помощью менингококковой группы А полисахаридной вакцины является повышенная заболеваемость (2 случая на 100000 населения и более) в предшествующем или текущем году. Вакцинация показана в группах повышенного риска инфицирования за 2 недели до формирования коллективов (учащиеся первых курсов институтов, средних учебных заведений, временные рабочие и лица, прибывшие из разных местностей и проживающие вместе; дети старше 5 лет в организованных коллективах, круглосуточно находящиеся в условиях тесного общения и т.д.). Одним и тем же лицам повторную вакцинацию проводят не чаще 1 раза в 3 года. Профилактические прививки против МИ в Российской Федерации включены в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Профилактическую вакцинацию по эпидемическим показаниям проводят при угрозе эпидемического подъема, а именно при увеличении заболеваемости преобладающей серогруппой менингококка в два и более раз по сравнению с предыдущим годом по решению главного государственного санитарного врача Российской Федерации, главных государственных санитарных врачей субъектов Российской Федерации.

Вакцинации полисахаридной менингококковой группы А вакциной подлежат:

- дети от 1 года до 8 лет включительно;
- студенты первых курсов средних и высших учебных заведений, прежде всего в коллективах, укомплектованных учащимися из разных регионов страны и зарубежных стран.

При продолжающемся росте заболеваемости МИ число прививаемых лиц по эпидемическим показаниям должно быть расширено за счет:

- учащихся с 3 по 11 классы;
- взрослого населения при обращении в лечебно-профилактические организации для проведения иммунизации против МИ.

### Выводы

1. Вакцинопрофилактика ГФМИ является самой эффективной мерой в борьбе с этим и заболеваниями.
2. Созданы эффективные конъюгированные вакцины против самых распространенных серогрупп *N. meningitidis*.
3. Новые конъюгированные белково-полисахаридные вакцины в отличие от полисахаридных не только позволяют создавать достаточный уровень иммунитета, но также стимулируют формирование иммунологической памяти.
4. Вакцины против менингококков серогрупп А, С, W<sub>135</sub>, Y позволяют снизить заболеваемость ГФМИ в отдельных странах до нескольких случаев в год.
5. В мировой практике существуют достаточно эффективные вакцины против менингококка серогруппы В. К числу их недостатков относится ограниченный штамм-специфический защитный эффект.

### Литература

1. Гречуха ТА, Галицкая МГ. Особо опасные инфекции: менингококковая инфекция и способы ее профилактики. *Практика педиатра* 2012; (6): 5–9.
2. Абрамцева МВ, Тарасов АП, Немировская ТИ. Менингококковая инфекция. Полисахаридные менингококковые вакцины. Исторические аспекты и современное состояние разработок. *Биопрепараты* 2015; (3): 25–32.
3. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 2011; 86: 521–40.
4. Федосеев МВ, Галицкая МГ, Намазова ЛС. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения. *Педиатрическая фармакология* 2008; 5(6): 8–14.
5. Платонов АЕ, Харит СМ, Платонова ОВ. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции в мире и в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2009; 5: 32–46.

6. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines Characteristics, development, and clinical trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(12): 2505–23.
7. World Health Organization. Mediacenter. Meningococcal Meningitis. Fact Sheet № 141 updated February 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en>.
8. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 6th edition. Saunders: Elsevier; 2013. P. 389–418.
9. Snape MD, Kelly DF, Lewis S. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *Brit Med J*. 2008; 336: 1487–91.
10. Borrow R, Goldblatt D, Finn A. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infect Immun*. 2003; 71: 554–5.
11. Gray SG, Trotter CT, Ramsay ME, Guiver M, Fox AJ, Borrow R, Mallard RH, Kaczmarek EB. Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993 / 94 to 2003 / 04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. *J Med Microbiol* 2006; 55: 887–96.
12. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton L, Deane S. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2002; 186: 1353–7.
13. Rennels M, King J, Jr, Ryall R. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 429–35.
14. Pichichero M, Casey J, Blatter M. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 57–62.
15. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal vaccine in infants: a randomized trial. *J Amer Med Ass*. 2008; 299(2): 173–84.
16. Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis*. 2008; 197(5): 737–43.
17. Campbell H, Andrews N, Borrow R. Updated post-licensure surveillance of meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlate of protection and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol*. 2010; 17: 840–7.
18. Gatchalian S, Palestroque E, de Vleeschauwer I. The development of a new heptavalent diphtheria-tetanus-whole cell pertussis — hepatitis B — Haemophilus influenzae type B — Neisseria meningitidis serogroups A and C vaccine: a randomized dose-ranging trial of the conjugate vaccine components. *Int J Infect Dis*. 2008; 12: 278–88.
19. CDC. Meningococcal Home Surveillance Systems National Notifiable Disease Surveillance Systems and Active Bacterial Core surveillance. Available from <http://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/>.
20. Wyle FA, Artenstein MS, Brand BL, Tramont EC. Immunological response of man to group B meningococcal polysaccharide vaccines. *J Infect Dis*. 1972; 126: 514–22.
21. Zollinger WD, Mandrell RE. Importance of complement source in bactericidal activity of human antibody and murine monoclonal antibody to meningococcal group B polysaccharide. *Infect Immun*. 1983; 40: 257–64.
22. Hayrinnngen J, Jenninngs HJ, Raff HV, Rougon G. Antibodies to polysialic acid and its N-propyl derivate: binding properties and interaction with human embryonal brain glycopeptides. *J Infect Dis*. 1995; 171: 1481–90.
23. Poolman JT. Development of a meningococcal vaccine. *Infect Agents Dis*. 1995; 4: 13–28.
24. Zollinger WD, Moran E. Meningococcal vaccines — present and future. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg*. 1991; 85(Suppl. 1): 37–43.
25. Frasch CE. Vaccines for prevention of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev*. 1989; 2 (Suppl): 134–8.
26. Дельвиц АА, Семенов БФ, Розенквист Э, Робинсон ДГ. *Neisseria meningitidis: от антигенной структуры к новому поколению вакцин*. М.: Медицина; 2000.
27. Zollinger WD, Kasper DL, Veltri BJ, Artenstein MS. Isolation and characterization of a native cell wall complex from *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun*. 1972; (6): 835–51.
28. Zollinger WD, Mandrell RE, Altieri P, Berman S. Safety and immunogenicity of a *Neisseria meningitidis* type 2 protein vaccines in animals and humans. *J Infect Dis*. 1978; 137: 728–39.
29. Frasch CE, Peppier MS. Protection against group B *Neisseria meningitidis* disease: Preparation of soluble protein and protein-polysaccharide immunogens. *Infect Immun*. 1982; 37: 271–80.
30. Frasch CE, Coetzee GJ, Zahradnik JM, Feldman HA. Development and evaluation of group B serotype 2 protein vaccines: report of a group B field trial. *Med Trop*. 1983; 43: 177–83.
31. Froholm LO, Berdal BP, Bovre K, Gaustad P. Meningococcal group B vaccine trial in Norway Preliminary report of results available November 1983. *NIPH Ann*. 1983; (6): 133–8.
32. Rosenqvist E, Tjader T, Froholm LO, Frasch CE. An ELISA study of the antibody response after vaccination with a combined meningococcal group B polysaccharide and serotype 2 outer membrane protein vaccine. *NIPH Ann*. 1983; (6): 139–49.
33. Wedge E, Froholm LO. Human antibody response to a group B serotype 2a meningococcal vaccine determined by immunoblotting. *Infect Immun*. 1986; 51: 571–8.
34. Rosenqvist E, Harthug S, Froholm LO, Hoiby EA. Antibody responses to serogroup B meningococcal outer membrane antigens after vaccination and infection. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1543–8.
35. Poolman JT. Clinical trials with outer membrane protein vaccines and PorA recombinant vaccines. In: Zollinger WD, Frasch CE, Deal CD, eds. *Proceedings of the 10 International Pathogenic Neisseria Conference*. 1996. P. 117–22.
36. Highlights of Prescribing Information Trumenba (meningococcal group B Vaccine). 2014. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM421139.pdf>.
37. Highlights of Prescribing Information Bexsero (meningococcal group B Vaccine). 2015. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM431447.pdf>.
38. Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Cristina ML, Domnich A, Gaspsrini R. New versus old meningococcal Group B vaccines: How the new ones may benefit infants7 & toddlers. *Indian J Med Res*. 2013; 138(6): 835–46.
39. Hosking J, Rasanathan K, Mow FC. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a P1.7b,4 strain-specific serogroup B meningococcal vaccine given to preteens. *Clin Vaccine Immunol*. 2007; 14: 1393–9.
40. Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A, O'Hallahan J. Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. *Int J Epidemiol*. 2009; 38: 413–8.
41. Annual WHO/UNICEF Joint Reporting Form updated 2014. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/schedule\\_data](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/schedule_data).

## Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Абрамцева Марина Витальевна. Эксперт 1-й категории лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Тарасов Андрей Павлович. Эксперт 1-й категории лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Немировская Татьяна Ивановна. Начальник лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Адрес для переписки: Абрамцева Марина Витальевна; [Abramtceva@expmed.ru](mailto:Abramtceva@expmed.ru)

## Meningococcal disease. Meningococcal conjugate polysaccharide vaccines and new generation vaccines. Report 3

M. V. Abramtseva, A. P. Tarasov, T. I. Nemirovskaya

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Despite the progress in fighting against infectious diseases of bacterial origin, the incidence of generalized forms of meningococcal infection (GFMI) remains a topical public health problem not only in countries with historical high incidence, but also in countries considered to be relatively «secured» in regard to the mentioned infection. In the 60s of the last century the production of high-polymer forms of meningococcal polysaccharides was started. These high molecular weight polysaccharides were used for the development of vaccines. They helped to significantly reduce the incidence of GFMI in certain countries, including the countries of the so-called African «meningitis belt». Unfortunately, polysaccharide vaccines have well-known deficiencies, prompting the researchers to develop advanced conjugate vaccines. Current new generation of vaccines are based on conjugates of polysaccharides of different serogroups with carrier proteins such as tetanus toxoid, a modified diphtheria toxin (CRM<sub>197</sub>) or outer membrane proteins. Mono- and multivalent conjugate vaccines were developed and tested. Conjugate vaccines have several advantages compared to the polysaccharide vaccines. They stimulate the formation of immunological memory, and therefore are able to provide consistent protection against meningococcal disease in children of an early age group. In particular, monovalent conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease were proven to be very effective. This vaccine was successfully used in the UK. There are also tetravalent conjugate vaccines Menactra and Menveo. These preparations consist of serotype A, C, W<sub>135</sub> and Y meningococcal polysaccharide conjugates. These polysaccharides stimulated the production of bactericidal antibodies in 90% of immunized individuals. Certain success was also achieved in developing genetically engineered vaccines and the vaccines based in meningococcal outer membrane vesicles (OMV-vaccines). OMV-vaccines showed to be effective in the fight against epidemics of meningitis caused by serogroup B meningococcus. Polysaccharide vaccines against serogroup B meningococcus in different designs proved to be ineffective because of their low immunogenicity. There are certain difficulties in developing an ultimate vaccine that protects against GFMI, due to the fact that there is a variety of antigenic types of serogroup B meningococcus. So far the scientists only have managed to develop a strain-specific vaccine suitable for fighting GFMI outbreaks, caused by the specific strain of serogroup B meningococcus. The opportunities to enhance the efficacy of vaccines against serogroup B meningococcus are still being discussed.

**Key words:** meningococcal disease; generalized forms of meningococcal infection; conjugate vaccines; polysaccharide vaccines; strain-specific protective effect.

**For citation:** Abramtseva MV, Tarasov AP, Nemirovskaya TI. Meningococcal disease. Meningococcal conjugate polysaccharide vaccines and new generation vaccines. Report 3. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (1): 3–13.

### References

1. Grechuha TA, Galitskaya MG. Particularly dangerous infections: meningococcal infection and ways of its prevention. *Praktika pediatrii* 2012; (6): 5–9 (in Russian).
2. Abramtseva MV, Tarasov AP, Nemirovskaya TI. Meningococcal disease. Polysaccharide meningococcal vaccines. The historical aspects and the current state of vaccine development. Report 2. *Biopreparaty* 2015; (3): 25–32 (in Russian).
3. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. 2011; 86: 521–40.
4. Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Namazova LS. The era of conjugate vaccines: the international experience of successful application. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2008; 5(6): 8–14 (in Russian).
5. Platonov AE, Harit SM, Platonova OV. Vaccine meningococcal disease in the world and in Russia. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika* 2009; 5: 32–46 (in Russian).
6. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines Characteristics, development, and clinical trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2013; 9(12): 2505–23.
7. World Health Organization. Mediacenter. Meningococcal Meningitis. Fact Sheet № 141 updated February 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en>.
8. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 6th edition. Saunders: Elsevier; 2013. P. 389–418.
9. Snape MD, Kelly DF, Lewis S. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *Brit Med J*. 2008; 336: 1487–91.
10. Borrow R, Goldblatt D, Finn A. Immunogenicity of, and immunological memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infect Immun*. 2003; 71: 554–5.
11. Gray SG, Trotter CT, Ramsay ME, Guiver M, Fox AJ, Borrow R, Mallett RH, Kaczmarek EB. Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. *J Med Microbiol*. 2006; 55: 887–96.
12. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton L, Deane S. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2002; 186: 1353–7.
13. Rennels M, King J Jr, Ryall R. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 429–35.
14. Pichichero M, Casey J, Blatter M. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 57–62.
15. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal vaccine in infants: a randomized trial. *J Amer Med Ass*. 2008; 299(2): 173–84.
16. Maiden MC, Ibarz-Pavon AB, Urwin R. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis*. 2008; 197(5): 737–43.
17. Campbell H, Andrews N, Borrow R. Updated post-licensure surveillance of meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlate of protection and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol*. 2010; 17: 840–7.
18. Gatchalian S, Palestroque E, de Vleeschauwer I. The development of a new heptavalent diphtheria-tetanus-whole cell pertussis — hepatitis B — *Haemophilus influenzae* type B — *Neisseria meningitidis* serogroups A and C vaccine: a randomized dose-ranging trial

- of the conjugate vaccine components. *Int J Infect Dis.* 2008; 12: 278–88.
19. CDC. Meningococcal Home Surveillance Systems National Notifiable Disease Surveillance Systems and Active Bacterial Core surveillance. Available from <http://www.cdc.gov/meningococcal-surveillance/>.
20. Wyle FA, Artenstein MS, Brand BL, Tramont EC. Immunological response of man to group B meningococcal polysaccharide vaccines. *J Infect Dis.* 1972; 126: 514–22.
21. Zollinger WD, Mandrell RE. Importance of complement source in bactericidal activity of human antibody and murine monoclonal antibody to meningococcal group B polysaccharide. *Infect Immun.* 1983; 40: 257–64.
22. Hayrinnen J, Jenninngs HJ, Raff HV, Rougon G. Antibodies to polysialic acid and its N-propyl derivative: binding properties and interaction with human embryonal brain glycopeptides. *J Infect Dis.* 1995; 171: 1481–90.
23. Poolman JT. Development of a meningococcal vaccine. *Infect Agents Dis.* 1995; 4: 13–28.
24. Zollinger WD, Moran E. Meningococcal vaccines — present and future. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1991; 85(Suppl. 1): 37–43.
25. Frasch CE. Vaccines for prevention of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev.* 1989; 2 (Suppl): 134–8.
26. Delvig AA, Semenov BF, Rosenqvist E, Robinson DG. *Neisseria meningitidis: from the antigenic structure to the next generation of vaccines.* Moscow: Meditsina; 2000 (in Russian).
27. Zollinger WD, Kasper DL, Veltri BJ, Artenstein MS. Isolation and characterization of a native cell wall complex from *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun.* 1972; (6): 835–51.
28. Zollinger WD, Mandrell RE, Altieri P, Berman S. Safety and immunogenicity of a *Neisseria meningitidis* type 2 protein vaccines in animals and humans. *J Infect Dis.* 1978; 137: 728–39.
29. Frasch CE, Peppier MS. Protection against group B *Neisseria meningitidis* disease: Preparation of soluble protein and protein-polysaccharide immunogens. *Infect Immun.* 1982; 37: 271–80.
30. Frasch CE, Coetzee GJ, Zahradnik JM, Feldman HA. Development and evaluation of group B serotype 2 protein vaccines: report of a group B field trial. *Med Trop.* 1983; 43: 177–83.
31. Froholm LO, Berdal BP, Bovre K, Gaustad P. Meningococcal group B vaccine trial in Norway Preliminary report of results available November 1983. *NIPH Ann.* 1983; (6): 133–8.
32. Rosenqvist E, Tjæde T, Froholm LO, Frasch CE. An ELISA study of the antibody response after vaccination with a combined meningococcal group B polysaccharide and serotype 2 outer membrane protein vaccine. *NIPH Ann.* 1983; (6): 139–49.
33. Wedege E, Froholm LO. Human antibody response to a group B serotype 2a meningococcal vaccine determined by immunoblotting. *Infect Immun.* 1986; 51: 571–8.
34. Rosenqvist E, Harthug S, Froholm LO, Hoiby EA. Antibody responses to serogroup B meningococcal outer membrane antigens after vaccination and infection. *J Clin Microbiol.* 1988; 26: 1543–8.
35. Poolman JT. Clinical trials with outer membrane protein vaccines and PorA recombinant vaccines. In: Zollinger WD, Frasch CE, Deal CD, eds. *Proceedings of the 10 International Pathogenic Neisseria Conference.* 1996. P. 117–22.
36. Highlights of Prescribing Information Trumenba (meningococcal group B Vaccine). 2014. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM421139.pdf>.
37. Highlights of Prescribing Information Bexsero (meningococcal group B Vaccine). 2015. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM431447.pdf>.
38. Panatto D, Amicizia D, Lai PL, Cristina ML, Domnich A, Gaspsrini R. New versus old meningococcal Group B vaccines: How the new ones may benefit infants & toddlers. *Indian J Med Res.* 2013; 138(6): 835–46.
39. Hosking J, Rasanathan K, Mow FC. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a P1.7b,4 strain-specific serogroup B meningococcal vaccine given to preteens. *Clin Vaccine Immunol.* 2007; 14: 1393–9.
40. Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A, O'Hallahan J. Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. *Int J Epidemiol.* 2009; 38: 413–8.
41. Annual WHO / UNICEF Joint Reporting Form updated 2014. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/schedule\\_data](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/schedule_data).

## Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8–2 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Abramtseva MV. 1st category expert of Laboratory of bacterial vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Tarasov AP. 1st category expert of Laboratory of bacterial vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Nemirovskaya TI. Head of Laboratory of bacterial vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.