



Профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: современное состояние и перспективы разработки вакцин

А.С. Коровкин , Д.В. Горенков, А.Р. Волгин

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

 Коровкин Алексей Сергеевич; korovkinas@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является одним из самых распространенных типичных возбудителей ОРВИ и инфекций нижних дыхательных путей у детей и взрослых. Уже долгое время применяются препараты моноклональных антител для проведения профилактической пассивной иммунизации недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией, однако недавно были лицензированы вакцины для профилактической вакцинации лиц старшего возраста с наличием различных факторов риска тяжелого течения РСВ-инфекции, в первую очередь таких, как хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы и сахарный диабет.

ЦЕЛЬ. Обзор состояния разработки вакцин для активной иммунизации против РСВ-инфекции, включающий эпидемиологическое обоснование разработки, результаты клинических исследований зарегистрированных вакцин, рекомендации по вакцинации населения и обзор перспективных разработок вакцин для профилактики РСВ-инфекции.

ОБСУЖДЕНИЕ. Создать вакцину для профилактики РСВ-инфекции долгое время не удавалось в первую очередь из-за особенностей иммунопатогенеза РСВ-инфекции и генетической гипервариабельности РСВ. Зарубежным исследователям удалось идентифицировать консервативную мишень для нейтрализующих антител, способную индуцировать специфический иммунитет. Такой мишенью является стабилизированный префузжн (pre-F) капсидный белок РСВ, который при изменении конформационного состояния до F-белка отвечает за проникновение вируса в клетку. На основе рекомбинантных pre-F-белков были созданы субъединичные вакцины, успешно прошедшие ряд клинических исследований (КИ) и одобренные для иммунизации лиц старшего возраста. Также одна из вакцин рекомендована для применения во время беременности с целью профилактики РСВ-инфекции у новорожденных и младенцев. В настоящее время реализуются программы разработки новых РСВ-вакцин на основе мРНК и нереплицирующихся аттенуированных гриппозных векторов. В результате проведенного исследования были изучены и суммированы показатели эффективности и безопасности двух РСВ-вакцин, одобренных к применению в различных странах мира. Оба препарата обладают удовлетворительным профилем безопасности и сопоставимыми показателями профилактической эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Препрегистрационные КИ новых РСВ-вакцин, в том числе разрабатываемых в Российской Федерации, должны включать оценку профилактической эффективности в целевых группах пациентов. При регистрации в Российской Федерации вакцин, уже получивших одобрение ведущих зарубежных регуляторных органов, потребуется проведение ограниченных связующих исследований для подтверждения иммуногенности и безопасности препаратов.

Ключевые слова: РСВ-инфекция; респираторно-синцитиальный вирус; РСВ-вакцина; F-белок; вакцинация; иммунопрофилактика; инфекции нижних дыхательных путей; клинические исследования

Для цитирования: Коровкин А.С., Горенков Д.В., Волгин А.Р. Профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: современное состояние и перспективы разработки вакцин. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2024;24(3):255–269. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-255-269>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. А.С. Коровкин является членом редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» (с 2024 г.). Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prophylaxis of respiratory syncytial virus infection: current status and prospects for vaccine development

Alexey S. Korovkin ✉, Dmitry V. Gorenkov, Andrey R. Volgin

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Alexey S. Korovkin; korovkinas@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Respiratory syncytial virus (RSV) is one of the most widespread pathogens that typically cause acute upper and lower respiratory tract infections in children and adults. Monoclonal antibody products have long been used for passive immunoprophylaxis in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. However, vaccines have recently been licensed for the prophylactic immunisation of older adults with various risk factors for severe RSV infection (primarily, chronic cardiovascular and respiratory diseases and diabetes mellitus).

AIM. This study aimed to review the current status of the development of vaccines for active immunisation against RSV infection, including the epidemiological rationale for their development, clinical trial results for licensed vaccines, recommendations for vaccination, and promising pipeline vaccines for RSV prevention.

DISCUSSION. Initially hindered by the unique immunopathogenesis of RSV infection and the genetic hypervariability of RSV for a long time, attempts to develop an RSV vaccine succeeded when international researchers managed to identify a conservative neutralising antibody target capable of inducing specific immunity against RSV. This target, the RSV capsid protein stabilised in its prefusion (pre-F) conformation, can mediate viral entry into the cell following a conformational change. Several subunit vaccines based on recombinant pre-F proteins have successfully passed clinical trials and have been approved for the immunisation of older adults. In addition, one of these vaccines has been recommended for use during pregnancy to prevent RSV infection in newborns and infants. Currently, programmes are being implemented to develop novel RSV vaccines based on messenger RNA (mRNA) and non-replicating attenuated influenza vectors. This article examines and summarises the efficacy and safety parameters of two RSV vaccines approved in multiple countries around the world. Both vaccines have satisfactory safety profiles and comparable prophylactic efficacy parameters.

CONCLUSIONS. Preliminary clinical trials of novel RSV vaccines, including those being developed in the Russian Federation, should include prophylactic efficacy assessments in target patient populations. For vaccines approved by leading international regulators, clinical trials required for approval in the Russian Federation will be limited to bridging studies confirming the immunogenicity and safety of the vaccines.

Keywords: RSV infection; respiratory syncytial virus; RSV vaccine; F-protein; vaccination; immunoprophylaxis; lower respiratory tract infections; clinical trials

For citation: Korovkin A.S., Gorenkov D.V., Volgin A.R. Prophylaxis of respiratory syncytial virus infection: current status and prospects for vaccine development. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024;24(3):255–269. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-255-269>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200103-5).

Disclosure. A.S. Korovkin has been a member of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2024. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекция, вызываемая респираторно-синцициальным вирусом (РСВ-инфекция), является повсеместно распространенным инфекционным заболеванием нижних дыхательных путей у детей и взрослых¹. РСВ-инфекции более подвержены лица старше 65 лет, а также пациенты с хроническими заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), хроническая сердечная недостаточность, бронхиальная астма, сахарный диабет) [1]. Высокая заболеваемость РСВ-инфекцией и ее клиническая значимость вызывают закономерный вопрос об осуществлении профилактических мероприятий. Для недоношенных детей на 1-м году жизни [2] и детей в возрасте до 2 лет с иммунокомпromетирующими состояниями существует возможность пассивной иммунизации с применением препаратов моноклональных антител, в частности наиболее изученного среди них паливизумаба [3]. Вакцины для применения у взрослых в настоящее время активно разрабатываются [4, 5], регистрируются и внедряются в практику систем здравоохранения [6]. В то же время исторически разработка профилактических вакцин против РСВ-инфекции была связана с определенными сложностями, в том числе с развитием эффекта «вакцино-ассоциированного усиления респираторного заболевания» (vaccine-associated enhanced respiratory disease) после введения экспериментальных инактивированных РСВ-вакцин [7].

В последнее время в мире были одобрены вакцины для профилактики РСВ-инфекции у взрослых. Вакцина, разработанная бельгийской компанией GSK, предназначена для применения у лиц старше 60 лет, вторая вакцина от американской компании Pfizer – у лиц старше 50 лет, а также беременных женщин с 32 по 36 нед. гестации для обеспечения защиты у новорожденных².

Актуальность настоящей работы обусловлена завершением разработки и внедрением в практическое использование современных вакцин для иммунопрофилактики РСВ-инфекции у взрослых, которые, очевидно, будут востребованы и в нашей стране с учетом повсеместного распространения заболевания.

Цель работы – обзор состояния разработки вакцин для активной иммунизации против

РСВ-инфекции, включающий эпидемиологическое обоснование разработки, результаты клинических исследований зарегистрированных вакцин, рекомендации по вакцинации населения и обзор перспективных разработок вакцин для профилактики РСВ-инфекции.

Для получения необходимых сведений нами проводился поиск информации о клинических исследованиях РСВ-вакцин через базу данных ClinicalTrials.gov. Поиск научных публикаций, содержащих результаты проведенных клинических исследований, осуществляли через систему National Library of Medicine NIH (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) с учетом идентификаторов, присвоенных каждому из исследований в базе данных ClinicalTrials.gov.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общая характеристика респираторно-синцициального вируса

Респираторно-синцициальный вирус (РСВ) человека относится к роду *Pneumovirus* семейства *Paramyxoviridae*. Существуют также варианты РСВ, поражающие различных животных, например крупный рогатый скот и мышей [8]³. Родственным РСВ человека является также метапневмовирус человека [9], выявленный впервые в Нидерландах в 2001 г. [10].

Вирион РСВ представляет собой асимметричную сферу и содержит несегментированную однонитевую минус-РНК, содержащую 10 генов, которые кодируют синтез 11 структурных белков (N, P, M, SH, G, F, M2-1, M2-2, L) [11] и двух неструктурных белков (NS1 и NS2), не входящих в состав зрелого вириона и выполняющих регуляторную функцию, а также подавляющих продукцию и функцию интерферонов I и III типов [12]. Вирусный капсид состоит из липидной оболочки, в которую включены 3 гликопротеина: F (fusion protein, белок слияния), G (attachment protein, белок присоединения) и SH (small hydrophobic protein, малый гидрофобный белок) [11, 12]. Выделяют 2 основные серогруппы РСВ – А и В, представители которых имеют существенные различия в антигенных свойствах, обусловленные в первую очередь различиями в структуре белка G, а также других вирусных белков⁴. Как и другие РНК-содержащие вирусы, РСВ подвержен высокой мутационной изменчивости [13], в частности в структуре белка G,

¹ Respiratory Syncytial Virus (RSV). CDC; 2024. <https://www.cdc.gov/rsv/site.html>

² Respiratory Syncytial Virus. FDA; 2014. <https://www.fda.gov/consumers/covid-19-flu-and-rsv/respiratory-syncytial-virus-rsv>

³ Respiratory Syncytial Virus (RSV). CDC; 2024. <https://www.cdc.gov/rsv/site.html>

⁴ Virus taxonomy. The ICTV Report on virus classification and taxon nomenclature. Pneumoviridae Chapter. ICTV; 2023. <https://ictv.global/report/chapter/pneumoviridae/pneumoviridae>

⁴ Respiratory Syncytial Virus (RSV). CDC; 2024. <https://www.cdc.gov/rsv/site.html>

изменчивость которого может влиять на способность вируса взаимодействовать с клетками респираторного тракта и тем самым обуславливает тяжесть заболевания [14, 15].

Основной мишенью РСВ являются эпителиальные клетки респираторного тракта. Вирус проникает в клетку в результате слияния вирусной оболочки с клеточной мембраной. В этом процессе G-белок, выполняя роль вирусного рецептора, обеспечивает взаимодействие вируса с клеточными рецепторами, а F-белок обеспечивает проникновение вируса в клетку и слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, а также мембран соседних инфицированной и неинфицированной клеток [11] с образованием многоядерных гигантских конгломератов – клеточных синцитиев [16].

Эпидемиология РСВ-инфекции

Эпидемиологический процесс при РСВ-инфекции носит вспышечный характер и характеризуется выраженной сезонностью в холодное время года, хотя случаи заболевания могут регистрироваться круглогодично [17]. Эпидемиологический сезон по РСВ-инфекции, как правило, совпадает с таковым по гриппу и другими респираторными вирусными инфекциями. Механизм передачи РСВ – аэрозольный, путь передачи – воздушно-капельный. Взрослые чаще переносят заболевание бессимптомно благодаря многократной встрече с возбудителем, однако остаются резервуаром для передачи и поддержания циркуляции РСВ⁵.

Учитывая, что перенесенная РСВ-инфекция не приводит к формированию стойкого иммунитета, повторные эпизоды инфицирования происходят в течение всей жизни. Тяжесть РСВ-инфекции возрастает с возрастом и наличием сопутствующих патологических состояний [1]. Осложнениям при заболевании РСВ-инфекцией наиболее подвержены лица старше 65 лет. В США ежегодно госпитализируются до 177 тыс. пациентов с диагнозом РСВ-инфекции, а смертность в возрастной группе ≥65 лет достигает 14,7 на 100 тыс. человек, что составляет 14 тыс. в абсолютном значении⁶ [18].

Также в североамериканской популяции частота встречаемости РСВ, по данным литературы, оставалась значительной. Так, по данным J. Johnstone с соавт. [19], среди 193 пациентов, средний возраст которых составил 71 год, госпитализированных с диагнозом «внебольничная

пневмония» (ВП), возбудитель был идентифицирован у 39% пациентов, из них в 15% случаев возбудитель был вирусной природы, в 20% – бактериальной, в 4% – смешанной. Из возбудителей вирусной природы, вирус гриппа был идентифицирован у 24% пациентов, метапневмовирус – у 24%, РСВ – у 17%, риновирус – у 14%, парагрипп – у 10%, коронавирусы – у 14%, аденовирус – у 10% пациентов. Отдельного внимания заслуживает факт того, что пациенты с вирусными пневмониями были старше пациентов с бактериальными пневмониями. Также пациенты с вирусными пневмониями чаще имели патологию сердечно-сосудистой системы (66% против 32%) и синдром старческой астении («хрупкие пациенты») (48% против 21%).

Другое проспективное исследование было выполнено в течение 4 эпидемиологических сезонов в США в больнице Рочестер (Нью-Йорк) [2]. В него были включены 1388 госпитализированных пациентов, из которых 540 отнесены к группе высокого риска (пациенты с хроническими заболеваниями сердца или легких), а 608 являлись здоровыми людьми пожилого возраста. Всего в ходе исследования было проанализировано 2514 эпизодов внебольничной пневмонии. РСВ был выявлен у 102 пациентов в проспективных когортах и у 142 госпитализированных пациентов. Таким образом, ежегодно РСВ-инфекцию переносили 3–7% здоровых лиц пожилого возраста и 4–10% пациентов из группы высокого риска. Частота госпитализаций в палату интенсивной терапии пациентов с РСВ и гриппом составила 15 и 12% соответственно, а частота летальности была в целом сопоставимой (8% против 7%) [1]. Также было продемонстрировано, что тяжесть клинического течения РСВ-инфекции существенно увеличивается с возрастом и при наличии сопутствующих заболеваний (например, ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, астма) [1].

Российскими исследователями по результатам анализа данных эпидемиологического надзора за заболеваемостью и госпитализацией при гриппе и ОРВИ в разных возрастных группах населения, а также с применением вирусологических, молекулярно-генетических и статистических методов была показана значимая этиологическая роль РСВ в эпидемиологическом сезоне 2019–2020 гг. Так, долевое участие РСВ в структуре возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии составило 20,1% (на 1660

⁵ Respiratory Syncytial Virus (RSV). CDC; 2024. <https://www.cdc.gov/rsv/site.html>

⁶ Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality (RSV-Associated Mortality) 2019 Case Definition. CDC; 2019. <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/respiratory-syncytial-virus-associated-mortality-2019/>

положительных случаев), уступая риновирусам (28,7%) и опережая парагрипп (17,2%) [20].

Сложности в разработке вакцин против РСВ-инфекции

При попытке создания РСВ-вакцин в 1960-х годах (например, инактивированная формалином цельновирионная РСВ-вакцина) было продемонстрировано, что при иммунизации серонегативных детей раннего возраста при последующей встрече с возбудителем РСВ-инфекции развивался эффект «вакцино-ассоциированного усиления респираторного заболевания» [21]. Механизмы, ответственные за развитие данного феномена, до сих пор остаются неизученными. Однако они могут быть связаны с неадекватной выработкой нейтрализующих антител, несмотря на увеличение общего титра антител и усиленный ответ Th2 на последующее инфицирование натуральным патогеном [7].

Обзор результатов клинической разработки зарегистрированных вакцин

Поверхностный гликопротеин G РСВ является чрезвычайно антигенно разнообразным, в то время как белок слияния F имеет в своей структуре множественные относительно стабильные антигенные детерминанты [22], что определило его первичный выбор в качестве потенциальной антигенной мишени. В структуре вириона F-белок существует в метастабильном состоянии, активируясь и переходя в стабильное состояние при слиянии вируса с клеткой-мишенью [23, 24]. В Национальном институте здравоохранения США были изучены конформационные состояния F-белка, ставшие основой для разработки иммуногена в стабилизированной конформации префьюжн, способного обеспечивать формирование нейтрализующих антител [25, 26]. В предварительном клиническом исследовании (КИ) фазы I было продемонстрировано превосходство препарата стабилизированного иммуногена (pre-F-белок) над препаратом очищенного субъединичного F-белка [27] по уровню нейтрализующих антител. Концепция использования pre-F-белка была выбрана двумя ведущими международными разработчиками вакцин – GSK (Бельгия) и Pfizer (США) – для создания собственных препаратов, которые были зарегистрированы в 2023 г.

Различие концепций между двумя зарегистрированными вакцинами заключается в первую очередь в том, что сотрудники GSK, став создателями первой зарегистрированной вакцины,

сочли, что pre-F-белок является в достаточной степени стабильным и в должной мере способствует формированию нейтрализующих антител после вакцинации [28]. Сотрудники Pfizer, чья вакцина была зарегистрирована несколько позже, использовали подход к созданию бивалентной вакцины на основе pre-F-белка субтипов А и В РСВ, считая, что такая конструкция вакцинного препарата способна обеспечить максимальную защиту от циркулирующих штаммов РСВ [29].

Вакцина, разработанная GSK (вакцина 1), представляет собой рекомбинантный pre-F-белок, получаемый методом гетерологичной экспрессии в генетически модифицированных перевиваемых клетках яичника китайского хомячка (клеточная линия CHO). Одна прививочная доза в объеме 0,5 мл содержит 120 мкг рекомбинантного pre-F-белка с адъювантом AS01E⁷. Препарат Pfizer (вакцина 2) представляет собой смесь рекомбинантных pre-F-белков РСВ типов А и В, также экспрессируемых в клеточной линии CHO. Одна прививочная доза в объеме 0,5 мл содержит по 60 мкг обоих белков. Вакцина поставляется в лиофилизированной форме и комплектуется растворителем – водой для инъекций, препарат не содержит адъюванта⁸.

В *таблице 1* представлен краткий сводный обзор проведенных базовых КИ вакцин для профилактики РСВ-инфекции у взрослых. Очевидно, что для обеих вакцин программы клинической разработки были довольно последовательными и стандартными для инновационных иммунобиологических препаратов, хотя имелись и определенные особенности.

Программа клинической разработки моновалентной РСВ-вакцины

Бельгийскими разработчиками вакцины исследование фазы I/II (*табл. 1*) было выполнено в 2 этапа: на первом этапе были включены 48 участников в возрасте от 18 до 40 лет. Они были распределены случайным образом в 4 группы и получали исследуемую вакцину без адъюванта в дозировках 30, 60, 120 мкг соответственно или плацебо. На втором этапе в исследование были включены 1005 участников в возрасте от 60 до 80 лет, которых распределили случайным образом в 10 групп. Они получали вакцину без адъюванта в дозировках 30, 60, 120 мкг соответственно; вакцину с адъювантом AS01E в тех же дозировках; вакцину с адъювантом AS01B в тех же дозировках; или получали плацебо [30].

⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_en.pdf

⁸ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_en.pdf

Таблица 1. Основные клинические исследования зарегистрированных вакцин для профилактики РСВ-инфекции у взрослых
Table 1. Main clinical trials of approved preventive RSV vaccines

Вакцина <i>Vaccine</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Фаза и дизайн исследования <i>Study phase and design</i>	Идентификатор ClinicalTrials.gov <i>ClinicalTrials.gov ID</i>	Сроки проведения исследования <i>Study timeframes</i>	Возрастная популяция <i>Age-based population</i>	Основные цели исследования <i>Main objectives</i>
Моновалентная РСВ-вакцина с адьювантом AS01E <i>Monovalent AS01E-adjuvanted RSV-vaccine</i>	GSK (Бельгия) <i>GSK (Belgium)</i>	Фаза I/II Рандомизированное, плацебо-контролируемое, простое слепое исследование [30] <i>Phase I/II Randomised, placebo-controlled, single-blind trial [30]</i>	NCT03814590	Январь – август 2019 г. <i>January – August 2019</i>	18–40 лет (n=48) 60–80 лет (n=1005) 18–40 years (n=48) 60–80 years (n=1,005)	Оценка безопасности и иммуногенности <i>Safety and immunogenicity assessment</i>
		Фаза III Двойное слепое исследование 3 серий вакцин [31] <i>Phase III Double-blind trial of 3 vaccine lots [31]</i>	NCT05059301	Октябрь 2021 – июнь 2022 гг. <i>October 2021 – June 2022</i>	≥60 лет (n=708) ≥60 years (n=708)	Оценка стабильности 3 серий вакцин в отношении иммуногенности и безопасности <i>Evaluation of lot-to-lot consistency of 3 vaccine lots from immunogenicity and safety standpoints</i>
		Фаза III Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [4] <i>Phase III Double-blind placebo-controlled trial [4]</i>	NCT04886596	Май 2021 – январь 2022 гг. <i>May 2021 – January 2022</i>	≥60 лет (n=24966; 12466 – в группе вакцины, 12494 – в группе плацебо) ≥60 years (n=24,966; 12,466 in the vaccine group, 12,494 in the placebo group)	Оценка безопасности и эпидемиологической эффективности в предотвращении эпизодов РСВ-инфекции в течение 1 эпидемиологического сезона <i>Assessment of safety and epidemiological effectiveness in preventing episodes of RSV infection during 1 epidemic season</i>
Бивалентная рекомбинантная РСВ-вакцина <i>Bivalent recombinant RSV-vaccine</i>	Pfizer (США) <i>Pfizer (USA)</i>	Фаза I/II Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [29] <i>Phase I/II Randomised, double-blind, placebo-controlled trial [29]</i>	NCT03529773	Апрель 2018 – ноябрь 2019 гг. <i>April 2018 – November 2019</i>	18–49 лет (n=618) 18–49 years (n=618)	Оценка эффективности и иммуногенности разных дозировок с адьювантом или без адьюванта <i>Evaluation of the efficacy and immunogenicity of different dosages with or without adjuvant</i>
		Фаза IIa Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [32] <i>Phase IIa Randomised, double-blind, placebo-controlled trial [32]</i>	NCT04785612	Ноябрь 2020 – август 2021 гг. <i>November 2020 – August 2021</i>	18–50 лет (n=70) 18–50 years (n=70)	Оценка профилактической эффективности в тесте экспериментального заражения <i>Evaluation of preventive efficacy in an experimental challenge test</i>

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Вакцина <i>Vaccine</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Фаза и дизайн исследования <i>Study phase and design</i>	Идентификатор <i>ClinicalTrials.gov ClinicalTrials.gov ID</i>	Сроки проведения исследования <i>Study timeframes</i>	Возрастная популяция <i>Age-based population</i>	Основные цели исследования <i>Main objectives</i>
Бивалентная рекомбинантная РСВ-вакцина <i>Bivalent recombinant RSV-vaccine</i>	Pfizer (США) <i>Pfizer (USA)</i>	Фаза III Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [5] Идентификатор <i>Phase III Randomised, double-blind, placebo-controlled trial [5]</i>	NCT05035212	Сентябрь 2021 г. – по н.в. <i>September 2021 – present</i>	≥60 лет (17215 – в группе вакцины, 17069 – в группе плацебо) <i>≥60 years (17,215 in the vaccine group, 17,069 in the placebo group)</i>	Оценка безопасности и эпидемиологической эффективности в предотвращении эпизодов РСВ-инфекции <i>Evaluation of safety and epidemiological effectiveness in preventing episodes of RSV infection</i>
		Фаза III Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [33] <i>Phase III Randomised, double-blind, placebo-controlled trial [33]</i>	NCT05301322	Апрель – октябрь 2022 г. <i>April – October 2022</i>	≥65 лет (n=1403) <i>≥65 years (n=1,403)</i>	Оценка безопасности и эквивалентности иммунного ответа на сочетанную вакцинацию инактивированной вакциной против сезонного гриппа и бивалентной вакциной против РСВ-инфекции <i>Assessing the safety and equivalence of the immune response to combined vaccination with an inactivated seasonal influenza vaccine and a bivalent vaccine against RSV infection</i>
		Фаза III Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [34] <i>Phase III Double-blind placebo-controlled trial [34]</i>	NCT04424316	Июнь 2020 – октябрь 2022 г. <i>June 2020 – October 2022</i>	Беременные женщины в возрасте до 49 лет, на сроке гестации 24–36 нед. (3682 – в группе вакцины, 3676 – в группе плацебо) <i>Pregnant women up to 49 years at 24–36 weeks of gestation (3,682 in the vaccine group, 3,676 in the placebo group)</i>	Оценка безопасности вакцинации и профилактической эффективности бивалентной РСВ-вакцины в предотвращении эпизодов РСВ-инфекции у детей, рожденных от привитых матерей <i>Assessing the safety of vaccination and the prophylactic effectiveness of the bivalent RSV vaccine in preventing episodes of RSV infection in children born to vaccinated mothers</i>
		Фаза III Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [35] <i>Phase III Double-blind placebo-controlled trial [35]</i>	NCT05096208	Октябрь 2021 – апрель 2022 гг. <i>October 2021 – April 2022</i>	18–49 лет (n=992) <i>18–49 years (n=992)</i>	Оценка стабильности 3 промышленных серий вакцины в отношении иммуногенности и безопасности <i>Evaluation of lot-to-lot consistency of 3 vaccine lots from immunogenicity and safety standpoints</i>

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Общая продолжительность наблюдения для каждого участника исследования на первом этапе составляла 91 сут, а на втором этапе — 14 мес. с целью оценки сохранения циркулирующих поствакцинальных антител. Нежелательные явления (НЯ) после вакцинации носили в основном умеренный характер и самостоятельно разрешались, хотя частота их была выше в когорте старших возрастных групп, получивших вакцину с адьювантом AS01B. Несмотря на то что к концу периода наблюдения (14 мес.) концентрация специфических поствакцинальных антител снижалась, она сохранялась на достаточно высоком уровне [30]. Вариант вакцины в дозировке 120 мкг с адьювантом AS01E был выбран для дальнейшей клинической разработки в качестве вакцины для однократного введения на основании ее способности формировать иммунный ответ, а также ее клинически приемлемого профиля безопасности.

Следующим важным этапом разработки стало проведение КИ с целью сравнительной оценки профилей иммуногенности и безопасности трех промышленных серий моновалентной вакцины на основе pre-F-белка в дозировке 120 мкг с адьювантом AS01E [31]. Всего в исследование были включены 757 участников в возрасте ≥ 60 лет, разделенных на 3 группы (234, 237 и 237 человек соответственно). По результатам исследования была подтверждена сходимость показателей иммуногенности трех промышленных серий вакцины: зафиксирован 11,84-кратный, 11,29-кратный и 12,46-кратный прирост концентрации антител после однократной вакцинации. Соотношение среднегеометрических значений концентраций поствакцинальных антител между парами серий 1/2, 1/3 и 2/3 составило 1,06 (95% ДИ 0,94–1,21), 0,92 (95% ДИ 0,81–1,04) и 0,87 (95% ДИ 0,77–0,99) соответственно.

Системные НЯ после вакцинации носили в основном легкий характер и самостоятельно разрешались в течение ≤ 2 сут. Наиболее частыми НЯ были миалгия (частота встречаемости в группах — 31,3, 34,3, 33,7%) и утомляемость (28,1, 25,9, 27,8%). В среднем у 73,1% участников исследования были зарегистрированы местные НЯ, связанные с болезненностью в месте введения вакцины, покраснением и отеком [31]. В целом по результатам исследования был сделан вывод о сопоставимости профилей иммуногенности и безопасности трех промышленных серий вакцины для профилактики РСВ-инфекции.

В исследование по оценке профилактической эффективности моновалентной РСВ-вакцины в дозировке 120 мкг с адьювантом

AS01E были включены 24966 участников в возрасте ≥ 60 лет, из которых 12467 получили однократную вакцинацию исследуемым препаратом, а 12499 — однократное введение плацебо (табл. 1). Исследование было запущено до начала эпидемиологического сезона подъема заболеваемости ОРВИ. Целью данного исследования являлась оценка профилактической эффективности РСВ-вакцины в предотвращении развития РСВ-инфекции нижних дыхательных путей с подтверждением методом ПЦР [4]. Средний период наблюдения за привитыми составил 6,7 мес. В исследование были включены лица с сопутствующими заболеваниями, относящимися к факторам риска РСВ-инфекции, включая кардиореспираторные заболевания (20% в группе привитых и 19,4% в группе плацебо), а также имеющие эндокринные или метаболические нарушения (25,7% в группе привитых и 25,9% в группе плацебо).

По результатам исследования профилактическая эффективность моновалентной РСВ-вакцины в отношении ПЦР-подтвержденных эпизодов РСВ-инфекции нижних дыхательных путей составила 82,6% (96,96% ДИ 57,9–94,1). При этом профилактическая эффективность в отношении эпизодов РСВ-инфекции нижних дыхательных путей тяжелой степени составила 94,1% (95% ДИ 62,4–99,9), и 71,7% (95% ДИ 56,2–82,3) в отношении ОРВИ, вызванных РСВ. Профилактическая эффективность вакцинации для предотвращения развития РСВ-инфекции, вызванной обоими типами вируса, была сопоставимой: в отношении РСВ-инфекции нижних дыхательных путей — 84,6 и 80,9% соответственно; в отношении ОРВИ, вызванных РСВ, — 71,9 и 70,6% соответственно [4]. Высокая профилактическая эффективность вакцинации была отмечена во всех возрастных группах (при стратификации участников исследования по возрасту на группы 60–69, 70–79 лет, ≥ 70 и ≥ 80 лет) и у участников с наличием сопутствующих хронических заболеваний. Исследуемый препарат был более реактогенным, чем плацебо. Большинство НЯ после вакцинации были легкой или средней степени выраженности и самостоятельно разрешались. Частота развития серьезных НЯ была сопоставимой в обеих исследуемых группах [4].

Таким образом, было подтверждено, что однократная вакцинация моновалентной РСВ-вакциной с адьювантом AS01E эффективно способствует предотвращению развития ОРВИ и инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РСВ, у лиц старше 60 лет при общем удовлетворительном профиле безопасности,

что позволило одобрить данную вакцину к медицинскому применению⁹.

Программа клинической разработки бивалентной РСВ-вакцины

Компанией Pfizer было выполнено исследование фазы I/II в период с апреля 2018 по ноябрь 2019 г. [29]. В исследовании изучали варианты вакцин-кандидатов в дозировках 60, 120 и 240 мкг с адьювантом (гидроксид алюминия) либо без адьюванта. Исследование проводили в 2 этапа. На первом этапе 168 участников «сигнальной» когорты были случайным образом распределены в 3 группы в соотношении 1:3:3 в зависимости от исследуемых дозировок, наличия адьюванта, возрастной группы (18–49 или 50–86 лет) или назначения плацебо. Рандомизация была начата с назначения вакцин-кандидатов в дозировке 60 мкг с последующим переходом на дозировки 120 и 240 мкг спустя 14 сут после сбора данных по безопасности и переносимости и признания их приемлемыми. На втором этапе 1014 участников исследования в возрасте 18–49 и 65–85 лет (расширенная когорта) равномерно распределили случайным образом в 2 группы: получившие либо плацебо, либо один из исследуемых составов вакцины-кандидата (совместно с сезонной инактивированной гриппозной вакциной (СИГВ) или без нее). Участники второго этапа были привиты дважды с интервалом 1 мес.

Лица, которые одновременно получали РСВ-вакцину и СИГВ при введении первой дозы, получали плацебо при введении второй дозы; те, кто получил только РСВ-вакцину или плацебо при введении первой дозы, получали СИГВ при повторной вакцинации через 1 мес. Был продемонстрирован благоприятный профиль безопасности бивалентной вакцины-кандидата для профилактики РСВ-инфекции. Титры нейтрализующих поствакцинальных антител сохранялись выше исходных в течение 12 мес. после введения первой дозы. Среднегеометрические приросты титров антител спустя 1 мес. после вакцинации составляли 10,6–16,9 против РСВ типа А и 10,3–19,8 против РСВ типа В. Наивысшие титры антител были достигнуты при введении бивалентной вакцины в дозировке 240 мкг, при этом наличие адьюванта гидроксида алюминия не способствовало усилению иммунного ответа на вакцинацию. Завершение данного исследования позволило перейти к дальнейшим стадиям разработки бивалентной РСВ-вакцины.

Следующим этапом клинической разработки бивалентной РСВ-вакцины стало исследование фазы III по иммунизации беременных женщин с целью оценки безопасности РСВ-вакцины и эффективности в профилактике РСВ-инфекции у новорожденных и младенцев, родившихся от привитых матерей [34]. В исследование были включены 7358 беременных женщин до 49 лет на сроке гестации от 24 по 36 нед. включительно: 3682 женщины получили однократную вакцинацию исследуемым препаратом, 3676 – однократное введение плацебо.

Эффективность вакцинации в профилактике РСВ-инфекции у младенцев, рожденных от привитых матерей, в течение 90 сут с момента рождения составила 81,8% (95% ДИ 40,6–96,3). Всего было зарегистрировано 6 эпизодов у младенцев, рожденных привитыми матерями, и 33 эпизода у младенцев, рожденных матерями, получившими плацебо. Эффективность вакцинации на 180 день снизилась и составила 69,4% (97,58% ДИ 44,3–84,1), при этом было зарегистрировано 24 эпизода РСВ-инфекции у младенцев, рожденных привитыми матерями, и 56 эпизодов у младенцев, рожденных матерями, получившими плацебо. Не было отмечено сигналов безопасности при двухлетнем мониторинге как привитых матерей, так и рожденных ими детей. Частота НЯ, зарегистрированных у матери (в течение 1 мес. после вакцинации) или у младенца (в течение 1 мес. после рождения) была одинаковой в группе привитых (13,8% женщин и 37,1% младенцев) и группе плацебо (13,1% женщин и 34,5% младенцев) [34].

В сентябре 2021 г. до начала эпидемического сезона по ОРВИ и РСВ-инфекции было начато базовое исследование фазы III (табл. 1) по оценке безопасности и эпидемиологической эффективности в предотвращении эпизодов РСВ-инфекции у лиц старше 60 лет [5]. Всего в исследование были включены 34284 участника (17215 в группе вакцинированных и 17069 в группе плацебо), получивших однократную вакцинацию исследуемой вакциной или плацебо. Примерно половина (51,6%) участников имели по крайней мере один из факторов риска при включении в исследование: табакокурение – 15,2%, сахарный диабет – 19%, хронические заболевания легких – 11,7%, бронхиальная астма – 8,9%, ХОБЛ – 6,1%, хроническая сердечная недостаточность – 1,8%.

По результатам промежуточного анализа данных эпизоды ПЦР-подтвержденной РСВ-инфекции нижних дыхательных путей были

⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_en.pdf

зарегистрированы у 11 привитых и 33 участников, получивших плацебо. Расчетная эффективность вакцинации составила 66,7% (96,66% ДИ 28,8–85,8). Эпизоды РСВ-инфекции тяжелой степени с тремя и более симптомами были зарегистрированы у 2 участников (группа привитых) и 14 участников (группа плацебо); расчетная эффективность вакцинации составила 85,7% (96,66% ДИ 32,0–98,7). Частота местных НЯ была выше в группе привитых (12%), чем при в группе плацебо (7%); частота системных НЯ была одинаковой в обеих исследуемых группах (26–27%). Частота зарегистрированных НЯ в течение 1 мес. после инъекции в обеих группах была сопоставимой (привитые – 9,0%; плацебо – 8,5%), при этом 1,4 и 1,0% НЯ соответственно были расценены исследователями как связанные с инъекцией. Тяжелые и жизнеугрожающие НЯ были зарегистрированы у 0,5% привитых и 0,4% участников, получивших плацебо. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 2,3% участников в каждой группе до даты окончания сбора данных [5]. Полученные результаты КИ позволили одобрить данную вакцину к медицинскому применению для вакцинации лиц старше 60 лет, а также беременных женщин в 3 триместре для защиты новорожденных от РСВ-инфекции¹⁰.

Также для оценки совместимости применения бивалентной РСВ-вакцины с вакциной против сезонного гриппа было выполнено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III с включением лиц старше 65 лет. В исследовании необходимо было продемонстрировать не меньшую эффективность иммунных ответов при одновременном введении РСВ-вакцины и СИГВ. Безопасность и переносимость вакцин оценивали путем сбора данных о реактогенности и НЯ.

Всего 1399 участников (средний возраст 70 лет) были распределены в 2 группы и привиты одновременно РСВ-вакциной и СИГВ с последующей ревакцинацией плацебо через 1 мес. либо одновременно были привиты плацебо и СИГВ с последующей ревакцинацией РСВ-вакциной через 1 мес. [33]. Местные и системные НЯ носили преимущественно легкую или умеренную степень выраженности при одновременном применении РСВ-вакцины и СИГВ или по отдельности. Никаких серьезных НЯ, связанных с вакцинацией, зарегистрировано не было.

Среднее геометрическое соотношение составляло 0,86 для РСВ типа А и 0,85 для титров нейтрализации РСВ типа В через 1 мес. после введения РСВ-вакцины и от 0,77 до 0,90

для титров штамм-специфического ингибирования гемагглютинации через 1 мес. после введения СИГВ. Был достигнут заранее заданный предел не меньшей эффективности в обеих исследуемых группах [33]. Данное исследование подтвердило возможность одновременной иммунизации лиц старшего возраста бивалентной РСВ-вакциной и вакциной против сезонного гриппа.

Следует также отметить, что компанией Pfizer было выполнено исследование трех промышленных серий бивалентной РСВ-вакцины для подтверждения их стабильности и сопоставления показателей иммуногенности и безопасности. Для этих целей в исследование были включены 992 участника в возрасте от 18 до 49 лет, которые были распределены в 4 разные группы в равном соотношении, получившие вакцинацию одной из 3 промышленных серий РСВ-вакцины либо плацебо [35]. После вакцинации участников исследования тремя промышленными сериями вакцины было отмечено существенное увеличение среднегеометрических титров нейтрализующих антител к РСВ типов А и В, что соответствовало ≥ 14 -кратному увеличению титров антител по сравнению с исходными. Однократная вакцинация бивалентной РСВ-вакциной была признана безопасной и хорошо переносилась. Профиль безопасности трех серий был признан благоприятным, а частота развития НЯ была сопоставимой между тремя группами привитых [35].

Отдельно следует отметить необычный дизайн исследования фазы IIa с тестом экспериментального заражения привитых (табл. 1) [32]. Всего в данное исследование были включены 70 здоровых участников в возрасте от 18 до 50 лет, распределенных случайным образом в две равные группы и получивших бивалентную РСВ-вакцину или плацебо. Через 28 сут после вакцинации участникам исследования интраназально вводили штамм РСВ *Memphis 37b* и оставляли под наблюдением в течение 12 сут. Развитие РСВ-инфекции подтверждали по клиническим симптомам (появление в течение по крайней мере 2 сут подряд одного клинического симптома любой степени тяжести или хотя бы одного симптома средней степени тяжести) и при помощи ПЦР. Также проводили общую оценку симптомов за весь период наблюдения и величину вирусной нагрузки в смывах из носа со 2 сут после заражения.

Эффективность вакцинации составила 86,7% (95% ДИ 53,8–96,5) согласно принятым

¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_en.pdf

критериям оценки. Средняя вирусная нагрузка РСВ (ч×lg копий на мл) по данным ПЦР в реальном времени составила 0,0 (межквартильный интервал 0,0–19,0) в группе привитых и 96,7 (межквартильный интервал 0,0–675,3) в группе плацебо [32]. Таким образом, в исследовании с тестом экспериментального заражения было продемонстрировано, что вакцинация бивалентной РСВ-вакциной эффективно предотвращала развитие РСВ-инфекции и выделение вируса.

Перспективные разработки вакцин против РСВ-инфекции

В Российской Федерации в настоящее время проводятся КИ вакцины-кандидата для профилактики РСВ-инфекции, разработанной сотрудниками ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России [36]. При этом уже была завершена фаза I исследования первичной оценки безопасности и иммуногенности в возрастных группах от 18 до 59 лет и старше 60 лет¹¹. С ноября 2023 г. проводится КИ фазы II по оценке безопасности и иммуногенности РСВ-вакцины у лиц старше 60 лет¹². Исследователями было разработано несколько векторных конструкций FLU/RSV на основе вируса гриппа, ослабленного за счет модификации белка NS1 путем замены иммуносупрессивного С-концевого домена белка последовательностями, кодирующими консервативные антигенные сайты II и IV F-белка РСВ [36]. Было показано, что векторы хорошо реплицируются и генетически стабильны при многократных пассажах в куриных эмбрионах. Все полученные штаммы безопасны при интраназальном введении лабораторным мышам. Также на мышинной модели продемонстрирована защита от РСВ-инфекции: у вакцинированных животных зафиксировано значительное снижение вирусной нагрузки, а также меньшая степень макроскопических и гистологических поражений в легких. Анализ полученных результатов показывает, что векторы FLU/RSV являются перспективными кандидатами [36].

Также имеются сообщения о начале разработки РСВ-вакцины на основе технологии мРНК¹³. В июле 2023 г. компания Moderna раскрыла результаты КИ фазы III по оценке эффективности и безопасности вакцины-кандидата mRNA-1345,

продемонстрировавшей 83,7% эффективность (95,88% ДИ 66,0–92,2) в предотвращении развития РСВ-инфекции нижних дыхательных путей у лиц старшего возраста [37]. Всего в исследование был включен 35541 участник, из которых 17793 прошли однократную вакцинацию исследуемым препаратом и 17748 получили плацебо. Вакцина-кандидат была эффективна в отношении субтипов А и В РСВ.

Профиль безопасности вакцины был признан благоприятным, хотя среди вакцинированных была зарегистрирована более высокая частота ожидаемых местных НЯ (58,7% у привитых по сравнению с 16,2% в группе плацебо) и системных НЯ (47,7% у привитых по сравнению с 32,9% в группе плацебо); большинство НЯ были легкой или умеренной степени тяжести и самостоятельно разрешались. Серьезные НЯ были зарегистрированы у 2,8% участников в каждой из исследуемых групп [37].

Также имеется информация еще об одной перспективной разработке – вакцине для иммунизации детей, представляющей собой живой аттенуированный РСВ, полученный методом обратной генетики, с делецией NS2 гена (антагонист интерферона) и 1313 кодона в гене, кодирующем вирусную полимеразу, а также заменой изолейцина в 1314 кодоне для получения стабилизирующей миссенс-мутации. Данный препарат предназначен для интраназального введения. Были проведены КИ фазы I у детей для оценки безопасности и иммуногенности однократной вакцинации [38]. В исследование были включены РСВ-серопозитивные дети 12–59 мес. жизни и РСВ-серонегативные дети 6–24 и 4–6 мес. жизни. Исследование было выполнено по плацебо-контролируемому двойному слепому дизайну с распределением групп с вакцинацией и введением плацебо в соотношении 2:1. Были изучены 2 варианта вакцины: препарат, содержащий 10⁶ бляшкообразующих единиц (БОЕ) для иммунизации серопозитивных и серонегативных детей, и препарат, содержащий 10⁵ БОЕ, для иммунизации серонегативных детей. Было показано, что препарат с содержанием 10⁵ БОЕ у серонегативных детей проявлял себя как гиперттенуированная вакцина и не приводил к значимым эффектам после вакцинации. Однако доза 10⁶ БОЕ хорошо переносилась, репликация

¹¹ Государственный реестр лекарственных средств. ПКН №376 (30.12.2022). <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=7d9a194c-95a1-401e-a456-4697c34ea592&CIPermGUID=613eec32-e703-4b5e-be73-22f898aa4ec3>

¹² Государственный реестр лекарственных средств. ПКН №694 (30.11.2023). <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=c439c334-4dca-4675-852d-bfe67dc0b373&CIPermGUID=1cca2e6c-3a6a-43c1-b384-a3c59f8f764f>

¹³ Moderna Announces Global Regulatory Submissions For Its Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine, mRNA-1345. <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2023/Moderna-Announces-Global-Regulatory-Submissions-For-Its-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-Vaccine-MRNA-1345/default.aspx>

вакцинового штамма была выявлена у 90% привитых детей, а также была продемонстрирована иммуногенность вакцины (среднегеометрический титр сывороточных антител, нейтрализующих бляшки РСВ, составлял 1:64).

После завершения эпидемиологического сезона РСВ у 9 из 20 вакцинированных детей наблюдалось повышение титра антител к РСВ, которое было значительно выше, чем у 8 из 10 детей в группе плацебо (1:955 против 1:69 соответственно) [38]. Это указывает на то, что первичная вакцинация привела к формированию иммунологической памяти. В настоящее время исследования данной вакцины продолжаются с целью оценки совместного введения с другими педиатрическими вакцинами¹⁴: планируется изучить как одновременное применение интраназального препарата детям в возрасте 6 и 12 мес., так и введение препарата детям в возрасте 7 и 13 мес. отдельно от других педиатрических вакцин. Данная разработка отличается в первую очередь тем, что предназначена для иммунизации младенцев, в то время как рассмотренные в настоящем обзоре вакцины предназначены в первую очередь для вакцинации взрослых, в том числе старших возрастов.

Рекомендации по вакцинации против РСВ-инфекции

Основываясь на данных о безопасности и эффективности, а также текущих данных о бремени заболеваний, Консультативный комитет по практике иммунизации США (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Disease Control and Prevention, CDC) рекомендовал однократную вакцинацию взрослых в возрасте ≥ 60 лет против РСВ-инфекции одной из двух зарегистрированных вакцин на основании клинических данных, наличия факторов риска, состояния здоровья и выбора пациента [6].

Бивалентная вакцина, представленная Pfizer, рекомендована для вакцинации как лиц старшего возраста, так и беременных женщин на 24–36 нед. гестации для профилактики РСВ-инфекции у новорожденных. Моновалентная вакцина GSK предназначена только для вакцинации взрослых в возрасте ≥ 60 лет. Обе вакцины продемонстрировали сопоставимую эффективность у взрослых в возрасте ≥ 75 лет, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Тем не менее существуют опасения по поводу развития некоторых НЯ, таких как синдром Гийена – Барре и фибрилляция предсердий, наблюдаемых после вакцинации в испытаниях обеих вакцин. Однако собранных в настоящее время сведений недостаточно для достоверного подтверждения причинно-следственной связи [6]. В Великобритании Объединенный комитет по вакцинации и иммунизации (The Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI) рекомендовал однократную вакцинацию против РСВ-инфекции всем взрослым в возрасте ≥ 75 лет¹⁵.

В настоящее время в некоторых странах мира (преимущественно США, страны Европейского союза, Япония) рекомендованы к применению два препарата на основе рекомбинантного стабилизированного pre-F-белка РСВ, однако в ближайшей перспективе, очевидно, будет также одобрена мРНК-вакцина. Обе вакцины продемонстрировали сопоставимые профили безопасности и профилактической эффективности, установленные в ходе ограниченных по масштабу контролируемых КИ. Но, несмотря на различную валентность вакцин (моновалентная бельгийская, бивалентная американская), значимых различий показателей профилактической эффективности по результатам проведенных исследований продемонстрировано не было, что может быть связано с наличием антигенных детерминант pre-F-белка РСВ, общего для разных субтипов.

Вопреки ощущению видимых различий в показателях эффективности в предотвращении поражений нижних дыхательных путей или ОРВИ, вызванных РСВ, с учетом представленных данных и в отсутствие надлежащей статистической обработки (например, по типу метаанализа) невозможно сделать вывод о превосходстве одного препарата над другим. Поэтому прямого сравнения показателей эффективности и безопасности обеих вакцин между собой следует избегать. Национальные рекомендации по вакцинации должны формироваться исходя из утвержденных показаний к применению, сформулированных по результатам завершающих программ КИ.

КИ новых РСВ-вакцин, которые будут разрабатываться, в том числе в нашей стране, обязательно должны включать в себя оценку профилактической (эпидемиологической) эффективности

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06397768>

¹⁵ Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023. Department of Health and Social Care (UK); 2023. <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>

вакцинации, рассчитанной исходя из разницы уровня заболеваемости в исследуемых группах и у целевых пациентов (как правило, речь идет о лицах старше 60 лет с наличием хронических заболеваний, повышающих риск тяжелого течения РСВ-инфекции и госпитализации по ее поводу).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что вакцины против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ-инфекции) появились совсем недавно, перспективы их применения являются однозначными. С учетом распространенности поражений нижних дыхательных путей, вызываемых РСВ как у детей, так и у лиц старшего возраста, особенно при наличии факторов риска, препараты для специфической активной иммунопрофилактики РСВ-инфекции станут востребованными повсеместно.

При планировании и проведении КИ вакцин, одобренных в странах происхождения, для целей регистрации в Российской Федерации масштабных исследований эпидемиологической эффективности не потребуются и следует ограничиться проведением связующего исследования для подтверждения иммуногенности и безопасности вакцин в целевых группах пациентов.

При реализации программы КИ новых вакцин для профилактики РСВ-инфекции потребуются проведение оценки совместного введения

с другими вакцинами (в первую очередь вакцин против сезонного гриппа и, скорее всего, пневмококковой инфекции), предназначенными для лиц соответствующего возраста и при наличии соответствующих факторов риска для подтверждения формирования адекватного иммунного ответа на оба вводимых препарата и отсутствие повышения частоты развития ожидаемых типичных НЯ на введение инактивированных вакцин.

В программах клинической разработки обеих рассмотренных в настоящем обзоре вакцин присутствовал этап КИ, предусматривавший оценку сопоставимости иммуногенности и безопасности между тремя промышленными сериями препаратов для целей подтверждения стабильности производства иммунобиологических препаратов. Такая практика является общепринятой при разработке различных вакцин в странах, следующих рекомендациям Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH). Ее следует принимать во внимание и рекомендовать к внедрению такой подход при клинической оценке разрабатываемых и производимых в нашей стране инновационных иммунобиологических препаратов, предназначенных для профилактики инфекционных болезней у детей и взрослых.

Литература/References

1. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1749–59. <https://doi.org/10.1056/nejmoa043951>
2. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*. 1998;102(3):531–7. PMID: 9738173
3. Reicherz F, Abu-Raya B, Akinseye O, Rassekh SR, Wiens MO, Lavoie PM. Efficacy of palivizumab immunoprophylaxis for reducing severe RSV outcomes in children with immunodeficiencies: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(2):136–43. <https://doi.org/10.1093/jpids/piae004>
4. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory syncytial virus pre-fusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(7):595–608. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2209604>
5. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV pre-fusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1465–77. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2213836>
6. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, Havers FP. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the advisory committee on immunization practices – United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(29):793–801. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7229a4>
7. Acosta P, Caballero MT, Polack FP. Brief history and characterization of enhanced respiratory syncytial virus disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(3):189–95. <https://doi.org/10.1128/cvi.00609-15>
8. Altamirano-Lagos MJ, Díaz FE, Mansilla MA, Rivera-Pérez D, Soto D, McGill JL, et al. Current animal models for understanding the pathology caused by the respiratory syncytial virus. *Front Microbiol*. 2019;10:873. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00873>
9. Walsh EE, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 2015:1948–1960.e3. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00160-0>
10. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, de Groot R, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7(6):719–24. <https://doi.org/10.1038/89098>
11. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3–38. https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_1
12. Tawar RG, Duquerroy S, Vonrhein C, Varela PF, Damier-Piolle L, Castagne N, et al. Crystal structure of a nucle-

- ocapsid-like nucleoprotein-RNA complex of respiratory syncytial virus. *Science*. 2009;326(5957):1279–83. <https://doi.org/10.1126/science.1177634>
13. Yu JM, Fu YH, Peng XL, Zheng YP, He JS. Genetic diversity and molecular evolution of human respiratory syncytial virus A and B. *Sci Rep*. 2021;11(1):12941. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92435-1>
 14. Tan L, Lemey P, Houspie L, Viveen MC, Jansen NJ, van Loon AM, et al. Genetic variability among complete human respiratory syncytial virus subgroup A genomes: bridging molecular evolutionary dynamics and epidemiology. *PLoS One*. 2012;7(12):e51439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051439>
 15. Vos LM, Oosterheert JJ, Kuil SD, Viveen M, Bont LJ, Hoepelman AIM, Coenjaerts FEJ. High epidemic burden of RSV disease coinciding with genetic alterations causing amino acid substitutions in the RSV G-protein during the 2016/2017 season in The Netherlands. *J Clin Virol*. 2019;112:20–26. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.01.007>
 16. König P, Giesow K, Schuldt K, Buchholz UJ, Keil GM. A novel protein expression strategy using recombinant bovine respiratory syncytial virus (BRSV): modifications of the peptide sequence between the two furin cleavage sites of the BRSV fusion protein yield secreted proteins, but affect processing and function of the BRSV fusion protein. *J Gen Virol*. 2004;85(Pt 7):1815–24. <https://doi.org/10.1099/vir.0.80010-0>
 17. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caesele P, et al. The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus. *Epidemiol Infect*. 2007;135(7):1077–90. <https://doi.org/10.1017/S095026880600776X>
 18. Hansen CL, Chaves SS, Demont C, Viboud C. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the US, 1999–2018. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e220527. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.0527>
 19. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest*. 2008;134(6):1141–8. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0888>
 20. Львов ДК, Бурцева ЕИ, Колобухина ЛВ, Федякина ИТ, Бовин НВ, Игнатъева АВ и др. Особенности циркуляции вирусов гриппа и ОРВИ в эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. в отдельных регионах России. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(6):335–49. Львов ДК, Бурцева ЕИ, Колобухина ЛВ, Федякина ИТ, Бовин НВ, et al. Peculiarities of the influenza and ARVI viruses during epidemic season 2019–2020 in some regions of Russia. *Problems of Virology*. 2020;65(6):335–49 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-6-4>
 21. Kim HW, Ganchola JG, Brandt CD, Pyles G, Chanock RM, Jensen K, Parroth RH. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):422–34. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>
 22. Johnson PR, Collins PL. The fusion glycoproteins of human respiratory syncytial virus of subgroups A and B: sequence conservation provides a structural basis for antigenic relatedness. *J Gen Virol*. 1988;69(Pt 10):2623–8. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-69-10-2623>
 23. Calder LJ, González-Reyes L, García-Barreno B, Wharton SA, Skehel JJ, Wiley DC, Melero JA. Electron microscopy of the human respiratory syncytial virus fusion protein and complexes that it forms with monoclonal antibodies. *Virology*. 2000;271(1):122–31. <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0279>
 24. Smith BJ, Lawrence MC, Colman PM. Modelling the structure of the fusion protein from human respiratory syncytial virus. *Protein Eng*. 2002;15(5):365–71. <https://doi.org/10.1093/protein/15.5.365>
 25. McLellan JS, Chen M, Leung S, Graepel KW, Du X, Yang Y, et al. Structure of RSV fusion glycoprotein trimer bound to a prefusion-specific neutralizing antibody. *Science*. 2013;340(6136):1113–7. <https://doi.org/10.1126/science.1234914>
 26. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, Sastry M, Stewart-Jones GB, Yang Y, et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncytial virus. *Science*. 2013;342(6158):592–8. <https://doi.org/10.1126/science.1243283>
 27. Crank MC, Ruckwardt TJ, Chen M, Morabito KM, Phung E, Costner PJ, et al. A proof of concept for structure-based vaccine design targeting RSV in humans. *Science*. 2019;365(6452):505–9. <https://doi.org/10.1126/science.aav9033>
 28. Stephens LM, Varga SM. Considerations for a respiratory syncytial virus vaccine targeting an elderly population. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):624. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060624>
 29. Walsh EE, Falsey AR, Scott DA, Gurtman A, Zareba AM, Jansen KU, et al. A randomized phase 1/2 study of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine. *J Infect Dis*. 2022;225(8):1357–66. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab612>
 30. Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, Essink B, Vandermeulen C, Fogarty C, et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F (RSVpreF3) candidate vaccine in older adults: phase 1/2 randomized clinical trial. *J Infect Dis*. 2023;227(6):761–72. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac327>
 31. Ferguson M, Murray A, Pliamm L, Rombo L, Sanmartin Berglund J, David MP, et al. Lot-to-lot immunogenicity consistency of the respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *Vaccine X*. 2024;18:100494. <https://doi.org/10.1016/j.jvaxc.2024.100494>
 32. Schmoele-Thoma B, Zareba AM, Jiang Q, Maddur MS, Danaf R, Mann A, et al. Vaccine efficacy in adults in a respiratory syncytial virus challenge study. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2377–86. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2116154>
 33. Athan E, Baber J, Quan K, Scott RJ, Jaques A, Jiang Q, et al. Safety and immunogenicity of bivalent RSVpreF vaccine coadministered with seasonal inactivated influenza vaccine in older adults. *Clin Infect Dis*. 2024;78(5):1360–8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad707>
 34. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1451–64. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2216480>
 35. Baker J, Aliabadi N, Munjal I, Jiang Q, Feng Y, Brock LG, et al. Equivalent immunogenicity across three RSVpreF vaccine lots in healthy adults 18–49 years of age: Results of a randomized phase 3 study. *Vaccine*. 2024;42(13):3172–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.03.070>
 36. Васин АВ, Егоров АЮ, Сергеева МВ, Стукова МА. Рекомбинантные векторные конструкции на основе аттенуированного вируса гриппа для разработки вакцин против респираторных инфекций. В кн.: *III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов. VII съезд биохимиков России. X Российский симпозиум «Белки и пептиды». VII съезд физиологов СНГ. Т. 2*. Москва: Перо; 2021. С. 229–30. Vasin AV, Egorov AY, Sergeeva MV, Stukova MA. Recombinant vector constructs based on attenuated influenza virus for the development of vaccines against respiratory infections. In: *III Joint Scientific Forum of Physiologists,*

- Biochemists and Molecular Biologists. VII Congress of Russian Biochemists. X Russian Symposium "Proteins and Peptides". VII Congress of CIS Physiologists. Vol. 2. Moscow: Pero; 2021. P. 229–30 (In Russ.).*
EDN: [SXYWDM](#)
37. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2233–44.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2307079>
38. Karron RA, Luongo C, Mateo JS, Wanionek K, Collins PL, Buchholz UJ. Safety and immunogenicity of the respiratory syncytial virus vaccine RSV/ΔNS2/Δ1313/11314L in RSV-seronegative children. *J Infect Dis.* 2020;222(1):82–91.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiz408>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.С. Коровкин** – концепция работы, написание текста рукописи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации; **Д.В. Горенков** – обработка и анализ данных литературы, критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; **А.Р. Волгин** – критическое обсуждение текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.S. Korovkin** conceptualised the study, drafted the manuscript, and approved the final version for publication. **D.V. Gorenkov** reviewed and analysed literature data, participated in the critical discussion and editing of the manuscript. **A.R. Volgin** participated in the critical discussion of the manuscript.

Об авторах / Authors

Коровкин Алексей Сергеевич, канд. мед. наук / **Alexey S. Korovkin**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1053>

Горенков Дмитрий Витальевич / **Dmitry V. Gorenkov**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Волгин Андрей Рудольфович, канд. мед. наук / **Andrey R. Volgin**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8097-2680>

Поступила 24.05.2024

После доработки 19.08.2024

Принята к публикации 12.09.2024

Received 24 May 2024

Revised 19 August 2024

Accepted 12 September 2024