https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-4-103-113

Менингококковые вакцины новых поколений – первые 20 лет применения

Н. Н. Костюкова*, В. А. Бехало

ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. *Менингококковой инфекции (МИ) присущ аэрозольный (воздушно-капельный) механизм передачи, поэтому наиболее рациональным и надежным противоэпидемическим мероприятием является создание невосприимчивости к ней у населения путем массовой иммунопрофилактики.* ***Цель обзора.*** *Представить анализ данных литературы об эффективности менингококковых вакцин новых поколений – конъюгированных полисахаридных серогрупп A, C, W и Y и белковых серогруппы B.* ***Выводы.*** *В отношении конъюгированных вакцин имеется большое количество достоверных наблюдений, подтверждающих высокую иммунологическую и эпидемиологическую эффективность этих препаратов, в том числе в предотвращении бактерионосительства и в формировании коллективного иммунитета. Они мало реактогенны, во многих странах введены в национальные программы иммунизации и применяются как обязательные (Великобритания) или по эпидемиологическим показаниям. «Пузырьковая» вакцина, состоящая из белков наружной мембраны менингококка серогруппы B, показала высокую эффективность только в тех случаях, когда белковый состав штамма, вызвавшего заболеваемость, соответствовал составу (преимущественно по субтиповому антигену PorA) вакцины. Вакцины, полученные генно-инженерным путем и содержащие только несколько белковых антигенов менингококка серогруппы B, с добавлением «пузырьков» или без них, пока трудно оценить из-за небольшого числа наблюдений, связанных с низким распространением этой серогруппы, однако Великобритания также ввела эту вакцину как обязательную для иммунизации младенцев. В то же время новые вакцины серогруппы B вызывают иммунную защиту против некоторых штаммов менингококка других серогрупп – C, W и Y и даже против других видов нейссерий, в частности – гонококка. Это обстоятельство вселяет надежду на создание белковых менингококковых вакцин более широкого спектра специфичности, чем групповой, и даже чем видовой.*

Ключевые слова: *новые менингококковые вакцины, конъюгированные полисахаридные вакцины, белковые менингококковые вакцины*

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: *Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Менингококковые вакцины новых поколений – первые 20 лет применения. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(4):103–113. https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-4-103-113.*

Meningococcal Vaccines of New Generations – the First 20 Years of Use

*NN Kostyukova** , VA Bekhalo*

The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow

Abstract

Relevance. *Meningococcal vaccine refers to any of the vaccines used to prevent infection by Neisseria meningitidis. Therefore, there is a great scientific and practical interest in the existing and developed menicococcal vaccines.* ***Aims*** *the review is to provide an analysis: literature data on the effectiveness of meningococcal vaccines of new generations - conjugated polysaccharide serogroups A, C, W and Y and protein serogroup B.* ***Conclusions.*** *With regard to conjugated vaccines, there are a large number of reliable observations confirming the high immunological and epidemiological effectiveness of these vaccine preparations, including the prevention of bacterial carriage and the development of herd immunity. These vaccines are weakly reactogenic, and in many countries, they are introduced into national immunization programs and in some countries are used as mandatory (UK) or in connection with the existing epidemic indications. The protein «vesicle» vaccine based on serogroup B meningococcal outer membrane proteins, showed high efficacy only in those cases when the protein composition of the strain that caused the morbidity corresponded to the composition (mainly in terms of the PorA subtype antigen) of the vaccine. Genetic-engineered vaccines containing only a few serogroup B meningococcal protein antigens with or without the addition of «vesicle» proteins are difficult to evaluate due to the small number of observations associated with low serogroup B prevalence, but in Great Britain, such vaccine was also introduced as mandatory in the national immunization schedule for babies. At the same time, new vaccines of serogroup B induce immune protection against some strains of meningococcus of other serogroups C, W, and Y, and even against other species*

* *Для переписки: Костюкова Наталья Николаевна, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7 (499)193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru ©Костюкова Н. Н. и др.*

** *For correspondence: Kostyukova Natalya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos @ mail. © Kostyukova NN, et al.*

of Neisseria, in particular - gonococcus. This circumstance gives rise to hope for the development of protein meningococcal vaccines with a wider spectrum of specificity than the group, and even than the species.

Keywords: *new meningococcal vaccines, conjugated polysaccharide vaccines, meningococcal protein vaccines.*
No conflict of interest to declare.

For citation: *Kostyukova NN, Bekhalo VA. Meningococcal Vaccines of New Generations – the First 20 Years of Use Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(4): 103–113 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-103-113.*

Менингококковой инфекции (МИ) присущ аэрозольный (воздушно-капельный) механизм передачи, поэтому наиболее рациональным и надежным противоэпидемическим мероприятием является создание невосприимчивости к ней у населения путем массовой иммунопрофилактики.

Известно, что вакцины, основанные на факторах патогенности возбудителя (например, анатоксины), являются высокоэффективными. Это положение напрямую относится к вакцинам против МИ. С начала XX века было предложено несколько вакцин против МИ, но только к 1960–1970 гг. стало ясно, что высокой эпидемиологической эффективностью обладают вакцины, основанные на капсульном полисахариде – важнейшем факторе патогенности менингококка [1,2]. Сам по себе капсульный полисахарид *Neisseria meningitidis* (*N.m.)* безвреден. Его роль как фактора патогенности состоит в защите бактерии от фагоцитоза и лизиса под действием комплемента и специфических антител. Капсульные полисахариды *N.m.* представляют собой крупные полимеры с молекулярным весом порядка сотен тысяч кDa. У разных штаммов менингококка капсульные полисахариды неодинаковы по структуре и антигенной специфичности, на основании чего вид *N.m.* подразделяется на 12 серологических групп, из которых серогруппы A B, C, X, Y, W имеют эпидемиологическое значение. Однако высокомолекулярные капсульные полисахариды менингококка являются Т-независимыми антигенами, то есть не формируют иммунологическую память и безответны для маленьких детей (0–3 лет) – основной группы риска для МИ. Вызываемая ими защита кратковременна [3–6]. Как показал опыт 70–90-х гг. прошлого столетия, полисахаридные вакцины имеет смысл применять только для кратковременной защиты лиц из групп риска – подростков и взрослых, например, молодежи, недолго проживающей в общежитиях, рекрутов первого года службы, туристов, отправляющихся в эндемичные территории и т.п. [7]. Однако эти недостатки удалось устранить благодаря конъюгации полисахарида с белком, по примеру полисахаридной конъюгированной вакцины против *Haemophilus influenzae* серотипа b [8] и типовых пневмококковых вакцин [9]. Для конъюгации обычно используется хорошо изученный безвредный белок – столбнячный или дифтерийный анатоксины. К настоящему времени накопилось достаточно наблюдений об эффективности менингококковых конъюгированных вакцин в отношении большинства эпидемиологически значимых серогрупп A, C, Y, W, завершается работа по внедрению вакцины против серогруппы X. Безопасность одной из предложенных четырехвалентных вакцин была, в частности, показана в России в контролируемом опыте [10]. В список полисахаридных вакцин не вошла вакцина против менингококка серогруппы B, так как капсульный полисахарид этой серогруппы очень нестоек и, главное, близок по составу тканям человека, что может вызвать аутоиммунные реакции организма. Однако это препятствие удалось преодолеть путем создания вакцины против *N.m.* серогруппы B на основе ее поверхностных белковых антигенов.

Существенным препятствием для изучения иммунологической эффективности менингококковых вакцин является невозможность исследовать их *in vivo*, так как животные невосприимчивы к МИ. Однако разработанная в 60–70-е гг. XX века серологическая реакция – бактериолиз менингококка в присутствии человеческих антител и комплемента коррелирует со степенью защищенности конкретного лица и может считаться «золотым стандартом» [11].

В России в последние годы среди заболевших генерализованной формой МИ (ГФМИ) отмечается увеличение доли менингококков серогрупп A и C, а также появление и рост почти не встречавшейся ранее серогруппы W (до 32% – в 2017 г.). Серогруппы A, B и C распределены среди заболевших примерно поровну [12].

Полисахаридные конъюгированные и белковые менингококковые вакцины появились на рубеже XX – XXI веков и стали применяться в разных странах мира. К настоящему времени накопилось достаточно данных для оценки их эффективности, чему и посвящен настоящий обзор.

Полисахаридные конъюгированные вакцины

Самым ранним и одновременно наиболее демонстративным примером применения конъюгированной вакцины явилось использование вакцины против менингококка серогрупы C в Великобритании.

В 90-е гг. прошлого века в ряде западноевропейских стран отмечен рост заболеваемости МИ за счет *N.m.* серогруппы C. В 1999 г. Великобритания стала первой страной, внедрившей в рутинную практику иммунизацию детей (в возрасте 1, 3 и 4 месяцев) и одной инъекции до 18 лет конъюгированной вакциной серогруппы C. Позднее (с 2004 г.) схема

изменилась – прививают в 3 и 4 месяца с бустером в 12 месяцев жизни и охватывают ревакцинациями лиц до 24 лет. В течение первых лет после введения вакцины С отмечено существенное снижение (на 87%) заболеваемости, вызванной *N.m.* этой серогруппы, число смертей снизилось с 76 в 1999 г. до 5 в 2001 г. [13]. Через 10 лет после внедрения вакцины (2008–2009 гг.) среди лиц моложе 20 лет заболеваемость МИ снизилась с 5,34 до 0,03 на 100 тыс. населения преимущественно за счет серогруппы С. В Англии в последние годы (2017–2019 гг.) случаи, вызванные этой серогруппой, составляют лишь 5 –10% всех случаев ГФМИ [14]. Однако внезапное (эмергентное) появление случаев ГФМИ за счет серогруппы W привело в 2015 г. к необходимости включения в рутинную иммунизацию прививок четырехвалентной конъюгированной вакциной ACYW для молодежи 14–15 лет и студентов 1-го курса университетов [15]. В этом же году в Великобритании была введена иммунизация младенцев рекомбинантной белковой вакциной против серогруппы В. В результате этих мероприятий заболеваемость ГФМИ в Англии за последние 5 лет не превышает 1,0 на 100 тыс. населения при ежегодной летальности 5,0–7,0 [14].

Начиная с первых лет XXI века конъюгированные полисахаридные, преимущественно 4-валентные, вакцины используются в странах Европейского Союза [16]. Приняты разные программы иммунизации: рутинная или по эпидемическим показаниям, и/или для групп повышенного риска. Заболеваемость ГФМИ в среднем по странам Европы в последние годы не превышает 0,3–0,7 на 100 тыс. населения [15].

В США с 2005 г. рекомендуется вакцинировать подростков (11–12 лет) конъюгированными вакцинами с ревакцинацией в 16 лет. Заболеваемость держится на низких показателях (в т.ч. среди детей до 1 года – 1,2) при летальности 16,2% [17].

Показательным примером является вакцинопрофилактика МИ в Саудовской Аравии, где в 2000–2001 гг. возник подъем заболеваемости за счет высоковирулентного клона CC-11, принадлежащего к редкой ранее серогруппе W, которая составила 78% из всех случаев ГФМИ. Занос этого клона с последующим распространением его во многих странах связан с прибытием большого числа паломников в г. Мекка на ежегодный религиозный праздник – хадж [18]. Введение 4-валентной конъюгированной вакцины оборвало распространение серогруппы W и снизило заболеваемость ГФМИ с 0,2 в 1995–1999 гг. (годы, предшествующие подъему заболеваемости) до 0,06 на 100 тыс. населения. Во время подъема заболеваемость составляла 1,4 [19].

Особого рассмотрения требует краткий анализ вакцинопрофилактики МИ в странах субэкваториальной Африки. МИ была занесена в эти районы Африки в конце XIX века из европейских стран в связи с интенсификацией морских сообщений между континентами. Распространению инфекции по районам севернее экватора в XX веке способствовало строительство Трансафриканского шоссе, вызвавшее вовлечение в стройку большого числа рабочих и их семей из окружающих стран. Усилению передачи менингококка способствовали сухие сезоны, сопровождавшиеся песчаными бурями, с ноября по май, что вынуждало людей находиться длительное время в переуплотненных хижинах. Эти же бури способствовали травмированию песком слизистых оболочек носоглотки, что содействовало возникновению ГФМИ [20]. К середине XX века в Африке сформировался «пояс менингита», в который входят 26 стран от Сенегала до Эфиопии. Подъемы ГФМИ происходили каждые 5–12 лет с показателем заболеваемости на пике от 100 и выше (вплоть до 10 тыс. на 100 тыс. населения [21]. Заболеваемость в основном была вызвана серогруппой А. Применение полисахаридной неконъюгированной вакцины в 70–80-е гг. прошлого века снижало заболеваемость только на несколько лет [2]. В начале XX века в связи с появлением высокоиммуногенных конъюгированных вакцин была предпринята массовая вакцинация населения стран «пояса менингита». ВОЗ совместно с фондом Билла и Мелинды Гейтс и другими общественными организациями заказали в Индии (Serum Institute) выпуск конъюгированной вакцины серогруппы А – (основного возбудителя ГФМИ в «поясе») – MenAfriVac по очень низкой цене – 0,5 доллара за 1 дозу. Вакцина содержала 5 мкг полисахарида, конъюгированного со столбнячным анатоксином. Такие же вакцины других производств стоили по 40–80 долларов за дозу [22]. Прививали всех лиц от 1 года до 29 лет [2,21]. В 2010 г. были привиты декретированные группы лиц трех стран – Буркина-Фасо, Мали и Нигер и в течение 2011–2016 гг. – остальные 23 страны [21]. В 22 странах из 26 было привито 304 984 726 человек, после чего в 8 странах вакцинация была введена в рутинную практику [23]. В большинстве стран было охвачено прививками 98% целевого контингента. К сожалению, далеко не во всех странах удалось наладить бактериологическое подтверждение случаев ГФМИ и даже их точный учет. Поэтому достоверные результаты удалось получить не по всем странам и не за весь последующий период времени, прошедший после завершения кампании. Однако даже отрывочные сведения по некоторым странам позволяют оценить значимость этого беспрецедентного мероприятия.

Так, к 2016 г. в 9 странах «пояса» число случаев, вызванных серогруппой А, снизилось на 99% [24]. Из 2898 бактериологически подтвержденных случаев в 2017 году только 0,8% были вызваны серогруппой А [22]. На примере республики Чад была показана несомненная высокая эпидемиологическая эффективность конъюгированной полисахаридной вакцины А [22]. Там в 2012 г. удалось привить только половину избранного контингента;

среди привитых заболеваемость снизилась почти до 0, тогда как в непривитой части заболеваемость составляла 8,0 на 100 тыс. жителей. После охвата всего населения, подлежащего иммунизации, в 2013 г., заболеваемость исчезла и там. В Буркина-Фасо число случаев, вызванных *N.m.* серогруппы А, снизилось более чем на 99% [23].

На основании заключения после 5-летних испытаний в Африке ВОЗ рекомендует для «пояса менингита» введение 1 дозы конъюгированной вакцины всем детям в возрасте 9–18 месяцев.

Однако длительность приобретенной защиты пока неизвестна. Для дальнейшего поддержания благополучия, как показали Yaro S. с соавт. [25], надо ревакцинировать хотя бы маленьких детей, привитых в возрасте 1–4 года, и через 8 лет для поддержки достаточного уровня защищенности.

Несмотря на успешное применение конъюгированной вакцины серогуппы А эпидемии ГФМИ в «поясе менингита» Африки не прекратились за счет появления других серогрупп менингококка – нового клона С, вирулентного клона W (CC-11) и X [26–28]. Штаммы серогруппы С не встречались в Африканском «поясе» с 1970-х гг. прошлого века. Однако они появились в 2013–2014 гг. в Нигерии и Нигере и в 2015–2017 гг. распространились на соседние страны, свободные уже от серогруппы А [21]. Они относились к неизвестному ранее клону 10217. Серогруппа W была занесена пилигримами из Саудовской Аравии в 2001 г. и распространилась в Нигере, Нигерии, Буркина-Фасо и других странах «пояса» в 2013–2017 гг. Штаммы серогруппы W были родственны глобально распространенному вирулентному клону комплекса CC-11. Эти события вызвали необходимость внедрения 4-валентной конъюгированной недорогой вакцины для стран африканского «пояса менингита». Такая вакцина создана и лицензируется в настоящее время. Однако в ряде этих стран начали применять уже существующие 4-валентные вакцины. Успешное применение такой вакцины в отношении серогруппы W продемонстрировано в нескольких районах Того с показателем заболеваемости 78,8 на 100 тыс. жителей. Вакцинация началась с 8-й недели от начала подъема; к 29-й неделе заболеваний практически не отмечалось [29].

Серогруппа X почти не встречалась во всем мире, но в 2013–2016 гг. она стала обнаруживаться в странах Африканского «пояса», и к 2017 г. ее доля в структуре выявляемых серогрупп менингококка дошла до 22% [21]. В 2011–2014 гг. были созданы полисахаридные вакцины серогруппы X, конъюгированные с различными белками, а в 2014 г. предложена 5-валентная вакцина A, C, X, Y и W. В 2018 г. опубликованы результаты 1-й фазы ее клинического изучения, показавшие ее безопасность и высокую иммуногенность [28].

Одной из важнейших причин эпидемиологической эффективности конъюгированных полисахаридных вакцин явилась вызываемая ими иммунная защита не только от ГФМИ, но и от носительства менингококка. Неконъюгированные вакцины или не оказывали заметного влияния на распространение носительства менингококка гомологичной серогруппы, или это влияние было кратковременным [2]. О снижении носительства менингококка после применения конъюгированной вакцины серогруппы С сообщили британские исследователи, первые применившие такую вакцину в массовом масштабе [30]. Они отметили, что распространение носительства *N.m.* этой серогруппы среди 15–17-летних студентов снизилось с 1999 г. (начало применения вакцины) к 2001 г. на 94%.

Применение квадривалентной конъюгированной вакцины A, C, Y, W выразилось не менее заметно на распространенности бактерионосительства этих серогрупп. Если перед началом первой вакцинации в Великобритании носительство среди молодежи 15–19 лет (самой поражаемой возрастной группы) составляло 16,6%, то через 20 лет планового применения вакцин С и 5 лет применения 4-х валентных вакцин носительство снизилось до 7,23%. Снижение касалось всех четырех серогрупп менингококка, причем носительство серогруппы С упало на 96,6% [31].

Массовый охват конъюгированной вакциной серогруппы А в Африканском «поясе менингита» немедленно отразился на распространении носительства *N.m.* этой серогруппы. Так, в Чаде перед началом вакцинации было выявлено 0,6–0,7% носителей этой серогруппы, а через 6 месяцев – только 0,02%. В Буркина-Фасо в одном из районов перед началом массовой иммунизации вакциной серогруппы А было выявлено 80 носителей этой серогруппы, а через 13 месяцев после вакцинации – ни одного, при том, что распространенность других серогрупп менингококка возросла за этот период с 5% до 7% [13].

Обзор исследований о влиянии конъюгированных вакцин на носительство менингококка в странах Африканского «пояса» [32] показал, что в целом распространенность носительства в 2020–2021 гг. после начала охвата прививками вакциной серогруппы А в 2010 г. не снизилась по сравнению с доприививочным периодом (3,8%), и составляла 5,0% но доля штаммов серогруппы А среди носителей упала с 10% до 0. Средние показатели не снизились и даже немного выросли за счет появления и распространения менингококков серогрупп С, W и X.

Прямое влияние вакцинации на носительство объясняют специфическим иммунным бактерицидным действием слюны и слизи носоглотки на менингококк. Голландские исследователи на большом материале показали, что специфические антитела к капсульным полисахаридам менингококка появляются в слюне как после первичной иммунизации четырехвалентной вакциной, так и после бустерной дозы. При этом количество IgA увеличивалось в 2–3 раза, но снижалось через 1 год до исходного

уровня, тогда как содержание IgG возрастало в 10 раз и более и держалось дольше. Степень корреляционной связи между содержанием IgG в слюне и в сыворотке крови была сильная – от 0,51 до 0,88 [33]. IgG попадают в слюну и в секрет слизистой из крови и, следовательно, отражают концентрацию этих антител в крови. На этом основании авторы предлагают использовать определение IgG в слюне хотя бы через год после прививки конъюгированной вакциной и, если возможно, позднее для мониторинга иммунологической защищенности привитых [34]. Существенное увеличение IgG в слюне у привитых конъюгированными по сравнению с привитыми неконъюгированными вакцинами, отметили еще в первые годы нашего века [35]. Недавно в эксперименте на культуре бронхиального эпителия человека с помощью флюоресцентной микроскопии было показано, что IgG от привитых конъюгированной вакциной серогруппы C задерживают распространение менингококка по поверхности эпителия и его инвазию в клетки [36].

Снижение числа больных МИ и носителей менингококка среди привитых сопровождалось в ряде случаев достоверным снижением заболеваемости (и носительства) среди непривитых. Это произошло благодаря существенному снижению числа источников МИ, не только больных, но и носителей, которые являются основным резервуаром этой инфекции. Такое снижение заболеваемости непривитых в окружении привитых называют популяционным или коллективным иммунитетом (в англоязычной литературе – стадным, herd). В отношении полисахаридных неконъюгированных вакцин это отметить не удалось по причине отсутствия или слабого влияния вакцинации на распространенность носительства [37], что связывают с кратковременностью иммунного ответа (за счет IgM) и отсутствием иммунологической памяти. Капсульные полисахариды, соединенные с белком, являются полноценными антигенами и вызывают Т-зависимый иммунный ответ, что приводит к переключению продукции иммуноглобулинов с IgM на IgG и формированию иммунологической памяти [4]. Впервые возникновение популяционного иммунитета после прививок конъюгированной вакциной серогруппы C отметили английские исследователи. Так, массовая иммунизация детей и молодежи этой вакциной в Англии в 1999 г. привела к снижению заболеваемости среди невакцинированных лиц с 0,55 до 0,11 на 100 тыс. населения [38]. К 2003 г. отмечено существенное снижение заболеваемости, вызванной этой серогруппой, среди всех возрастных групп [39]. Сходное явление – снижение заболеваемости до 93% среди непривитых в окружении привитых отмечено в Нидерландах [40], Канаде, Испании после массовой иммунизации конъюгированной вакциной серогруппы C [41]. Выявить проявление популяционного иммунитета в Африканском «поясе» очень трудно в связи с разнообразием показателей носительства серогруппы A – от 0,3 до 30%. Тем не менее влияние массовой иммунизации конъюгированной вакциной серогруппы A на снижение заболеваемости среди непривитых удалось отметить в ряде стран и районов «пояса» [41].

Аналогичное явление показано и для 4-валентной конъюгированной вакцины серогрупп A, C, Y, W. В Великобритании. Эта вакцина включена в национальную программу иммунизации в связи с появлением штаммов серогруппы W, как уже указывалось, в 2015 г. Прививают лиц из групп риска – детей 12–14 лет и студентов до 25 лет [42].

Однако проявление популяционного иммунитета происходит только при высокой степени охвата прививками восприимчивого населения. Например, массовая иммунизация маленьких детей 4-валентной конъюгированной вакциной в Чили не привела к снижению заболеваемости среди непривитых, хотя среди привитых заболеваемость упала на 92,3% [43]. В своем обзоре публикаций о влиянии конъюгированных полисахаридных менингококковых вакцин на заболеваемость непривитого населения S.A, Clark & R. Borrow пришли к выводу, что популяционный иммунитет проявляет себя при условии, когда вакцинации подвергнуты группы населения с наивысшим распространением носительства, что не относится к маленьким детям [41].

Успех применения конъюгированных полисахаридных менингококковых вакцин стимулирует их производство. В настоящее время в Индии (Serum Institute) готовятся и ждут лицензирования недорогие варианты поликомпонентных вакцин для Африки –пятивалентная ACXYW, двух- и трехвалентные AX и CWY, конъюгированные с дифтерийным или столбнячным анатоксинами.

В России в настоящее время зарегистрированы полисахаридные вакцины серогрупп A, A+C и четырехвалентная ACYW, а также конъюгированные полисахаридные вакцины – серогруппы C и четырехвалентная ACYW.

Вакцины против инфекции, вызванной меннгококком серогруппы B

Выше уже указывалось, что создать вакцину на основе капсульного полисахарида менингококка серогруппы B не удается. Однако именно эта серогруппа ответственна за 74% случаев МИ в Европе в последние 20 лет при общем уровне заболеваемости не выше 1,0 на 100 тыс. населения [16,21]. Основная причина неудач – сходство капсульного полисахарида B с некоторыми тканями человека, а также крайняя нестабильность этого соединения. Для создания вакцины серогруппы B используются белки наружной мембраны, расположенной в бактериальной клетке непосредственно под капсульным слоем. Белки наружной мембраны менингококка обладают разной степенью специфичности – от узко клональной до видовой и даже межвидовой, а также разной степенью

иммуногенности. Многие из этих белков обладают свойствами факторов патогенности (адгезинов, инвазинов, антифагоцитарным и антикомплементарным действием и т.п.). Наиболее иммуногенным белковым поверхностным антигеном менингококка является типовой порин А (PorA или P1.), характеризующийся внутривидовым (субтиповым) разнообразием. На основании изучения белков наружной мембраны менингококка серогруппы В в 80-е годы прошлого века были созданы так называемые «пузырьковые» вакцины [2,5]. После отделения наружной мембраны от клетки и удаления из ее состава липополисахарида, обладающего свойствами эндотоксина, частички мембраны скручиваются и приобретают форму бочонков или пузырьков. Пузырьковые вакцины, приготовленные из штамма, аналогичного по антигенному составу штамму, вызвавшему заболевание, были успешно применены во время вспышек МИ, вызванных серогруппой В, в двух островных государствах – на Кубе 1991–2008 гг. и в Новой Зеландии в 2004–2008 гг. [44,45]. На Кубе благодаря массовому охвату в общей сложности свыше 10 млн человек (в возрасте от 3 месяцев до 20 лет) заболеваемость МИ, вызванная серогруппой В, снизилась с 14,4 до 0,1 на 100 тыс. населения. В Новой Зеландии при охвате лиц в возрасте от 0 до 20 лет в 2004–2008 гг. заболеваемость МИ, вызванная серогруппой В, снизилась с 17,4 до 2,2 на 100 тыс. населения; эпидемиологическая эффективность вакцины оценена как 73–77% [21]. В Нормандии (область Франции) пузырьковая вакцина, приготовленная из штамма, генетически близкого по PorA к штамму, вызвавшего заболеваемость, в 2006–2012 гг. вводилась лицам в возрасте от 0 до 20 лет, что привело к снижению заболеваемости с 31,6 до 5,8 на 100 тыс. населения уже после первого курса прививок [46]. Однако эта вакцина бывает высоко эффективна только тогда, когда входящие в ее состав субтиповые антигены, то есть белки Por A, совпадают с субтипом менингококка, вызвавшего подъем заболеваемости. Поэтому первая пузырьковаяя вакцина, испытанная в двойном слепом контролируемом опыте в Норвегии в 1988 г., проявила недостаточную эффективность – только 57,2% [47]. Более того, пузырьковые вакцины оказались недостаточно иммуногенны для маленьких детей – основной группой риска для МИ, вызванной серогруппой В [46].

В 2000 г. итальянские и норвежские исследователи при участии англичан [48] создали вакцину против менингококка серогруппы В из белков, выявленных методом «обратной вакцинологии» [49]. С помощью полногеномного секвенирования менингококка серогруппы В было отобрано 350 генов, кодирующих наиболее вероятные протективные антигены. Эти антигены были получены путем рекомбинаций в кишечной палочке, очищены и изучены на способность вызывать бактерицидные антитела к менингококку [2]. В результате было отобрано 3 рекомбинантных поверхностных белка, мало изученных ранее. В их число входили: белок, связывающий фактор Н комплемента (fHbp) [50], липопротеин NHBA, связывающий гепарин, и белок NadA, способствующий адгезии менингококка к эпителию и инвазии в ткани [51,52]. Полученные 3 белка, по 50 мкг каждый, 0,25 мкг пузырьковой новозеландской вакцины, а также гидроокись алюминия в качестве адъюванта, составили новую вакцину 4CMenB, выпускаемую фирмой GlaxoSmithKline под названием «Bexsero» [2,53]. Вскоре была приготовлена вторая вакцина «Trumenba» фирмы Pfizer, содержащая только 2 варианта белка fHbp [2,54]. Обе вакцины слабореактогенны, иммуногенны для маленьких детей, в том числе в возрасте до одного года [46]. По антигенному составу они соответствуют большинству серологических вариантов циркулирующих диких штаммов менингококка серогруппы В. В 2013–2015 гг. обе вакцины были лицензированы в странах ЕС и США. Они уже имеются в продаже, и за последние годы накопились данные об их эффективности. Для выявления соответствия антигенов вакцины антигенам штаммов, циркулирующих в этих странах, была разработана специальная стандартизированная тест-система, основанная на бактерицидной реакции – MATS (Meningococcal Antigen Typing System). Для 14 европейских стран, США и Канады показано, что вакцина серогруппы В по антигенному составу соответствовала большинству циркулирующих штаммов менингококка серогруппы В – для Великобритании – в 70%, для стран ЕС – в 78%, для США – 91%, для Канады – в 66% [46,53]. У вакцин достаточно полно изучалась иммунологическая эффективность. По обобщенным данным по Великобритании, на 2 прививки вакциной Bexsero по схеме 2–4 месяца с бустером через 6 месяцев возникал иммунный ответ к штаммам серогруппы В в 83%, в том числе к штаммам, из которых готовилась вакцина, – в 91% [55]. Антитела у подростков, привитых этой вакциной, сохранялись после вакцинации через 4–7,5 лет [55]. Сейчас эта вакцина лицензирована не только в Великобритании, но в Ирландии, Италии, Литве. Для младенцев рекомендованы две прививки и 1 бустер, для подростков – только две прививки с интервалом 1 месяц. В отношении вакцины Trumenba показано, что через 4 года после вакцинации защитные бактерицидные титры (≥ 1:4) выявлены у 50% привитых, но к некоторым штаммам снижение отмечено уже через 9–11 месяцев [53]. Это связано с выраженной качественной и количественной гетерогенностью антигенного состава циркулирующих менингококков серогруппы В.

Однако выявить эпидемиологическую эффективность двух новых генно-инженерных менингококковых вакцин, как это было с пузырьковыми вакцинами, пока не удалось. В первую очередь это связано с невысоким уровнем заболеваемости, вызываемой менингококком серогруппы В в последние

годы, с отсутствием очагов с числом пострадавших, равных и превышающих 2 человека, не говоря уже о пораженных территориях типа Кубы и Новой Зеландии. В литературе имеются лишь отдельные примеры. Так, в Канаде, в районе Квебек в 2014 г. по эпидемическим показаниям были привиты хотя бы 1 раз 43 740 лиц в возрасте от 2 месяцев до 20 лет вакциной Bexsero. На протяжении двух лет у привитых случаев заболеваний не наблюдалось, в то время как у непривитых отмечено 2 случая. По истечении 4 лет после прививок эффективность вакцинации оценена как 79% [56]. В Великобритании через 3 года после применения вакцины Bexsero при охвате 88% целевого контингента эпидемиологическая эффективность препарата была оценена как 53%, а в возрастной группе, наиболее поражаемой менингококком серогруппы B (маленькие дети), – 75% [57].

В обзоре, посвященном вспышкам в университетах США в 2013–2018 гг., среди коллективов студентов численностью от 3500 до 35 000 человек произошло 39 вспышек, вызванных менингококком серогруппы B, с числом пострадавших от 2 до 9 человек. На всех этих вспышках были применены рекомбинантные вакцины Bexsero или Trumenba. Охват прививками хотя бы одной дозой колебался от 14 до 98% лиц. Результаты получены нечеткие: повторных случаев не было в 5 вспышках из 10; в 1 случае заболевание возникло через 5 дней после вакцинации, в одном – через 7 дней и в трех – через 100 дней и позднее [58]. Как видно из немногочисленных литературных источников, посвященных новым генно-инженерным вакцинам Bexsero и Trumenba, сведения об их эпидемиологической эффективности весьма скудны.

Однако вакцины серогруппы B иногда были эффективны в отношении некоторых штаммов других серогрупп и даже видов (*Neisseria gonorrhoeae*). Гены, кодирующие у менингококка серогруппы B белки fHbp, HNBA и NadA, встречаются и у других серогрупп. Следовательно, могут возникать и перекрестно-реагирующие антитела [53]. Действительно, Ladhani S.M. с соавт. в 2016 г. показали, что в сыворотках детей, привитых вакциной Bexsero, имелись бактериолитические антитела к штаммам серогруппы вирулентного клона CC-11 за счет общих антигенов HNBA и NadA [59]. Сходные результаты получены с сыворотками младенцев, привитых Bexsero. Показано, что 74% из 147 штаммов не-B серогрупп, принадлежащих к разным клональным комплексам и выделенных в разных странах Европы и в Бразилии, погибали под действием антител сывороток младенцев, привитых Bexsero [60]. Вакцина Trumenba (на основе только двух вариантов белка fHbp) также вызывала выработку бактерицидных антител в отношении штаммов различных серогрупп. Наличие и количество fHbp варьирует у разных штаммов независимо от серогруппы. При использовании штаммов серогрупп не-B с умеренной экспрессией белка fHbp оказалось, что после 2 или 3 прививок от 53 до 100% вакцинированных лиц имели бактерицидные антитела в защитных титрах (≥1:8) против штаммов серогрупп C, W, Y и X и в 20–28% – против штаммов серогруппы A. Титры были не ниже, чем у привитых четырехвалентной конъюгированной полисахаридной вакциной ACWY [61]. Сходные результаты получены Beeslar J. с соавт. в 2020 г. [62]

И совершенно неожиданными оказались сообщения об умеренной эпидемиологической эффективности менингококковой вакцины серогрупп B против гонореи. Так, массовое применение пузырьковой вакцины во время подъемов заболеваемости МИ, вызванных серогруппой B, на двух островных территориях – Куба (1991–2008 гг.) и Новая Зеландия (2004–2008 гг.), о чем уже сообщалось выше, привело к снижению заболеваемости гонореей в среднем на 31%. [44,45]. Сходные результаты получены в Норвегии, где в 1988–1992 гг. по эпидемическим показаниям были привиты против МИ пузырьковой вакциной подростки 13–15 лет. Через несколько лет у привитых этой вакциной была изучена заболеваемость гонореей, которая через 2 года упала в два раза после прививок у мужчин, после чего снижение прекратилось (авторы объясняют это вовлечением гомосексуалистов, интенсифицировавших эпидемический процесс); у женщин к 2008 году произошло снижение в 7 раз [63]. Близкие результаты получены при применении генно-инженерной вакцины Bexsero в Канаде, где в трех районах провинции Квебек по эпидемическим показаниям в отношении МИ в 2014 г. была проведена широкомасштабная иммунизация всех лиц в возрасте от 0 до 20 лет. Удалось охватить 82% целевого населения. С 2014 г. по 2017 г. в возрастной группе 14–20 лет отмечалось снижение заболеваемости гонореей, тогда как среди лиц старше 21 года – увеличение. Косвенным контролем для проверки эффективности вакцины явился рост генитального хламидиоза во всех возрастных группах в этот же период [64].

В 2009 г. кубинские исследователи показали, что при парентеральном и интраназальном введении пузырьковой вакцины серогруппы B, особенно с адъювантом (усиливающим иммунный ответ), в слюне появляются антитела класса IgA, перекрестно реагирующие не только с менингококками разных серогрупп, но и с гонококком [Perez, 2009]. Далее оказалось, что даже один компонент вакцины Bexsero – липопротеин NHBA вызывает иммунный ответ к гонококку. Антитела к этому белку блокируют связывание гонококка с гепарином и его прикрепление к эпителиальным клеткам шейки матки и уретры, а также вызывают бактериолиз гонококков и их опсонофагоцитоз [65,66]. Ген этого белка имеется у большинства штаммов не только менингококка, но и гонококка. Не исключено, что и другие антигены современных вакцин против *N.m.* серогруппы B могут защищать от гонококка. Показано, что 57 белков, содержащихся

в «пузырьках» вакцины, сходны у обеих нейссерий и могут участвовать в перекрестной защите [67].

Представленные материалы свидетельствуют, с одной стороны, о неполном соответствии современных менингококковых вакцин серогруппы В антигенному составу циркулирующих штаммов, что снижает значимость этих вакцин для профилактики инфекции, вызванной данной разновидностью. Но, с другой стороны, эти вакцины оказались иммуногенны в отношении некоторых менингококковых штаммов других серогрупп и даже гонококка. Полученные факты открывают перспективы создания разных вариантов белковых вакцин против менингококковой и гонококковой инфекций.

В отличие от конъюгированных полисахаридных вакцин, роль которых в предотвращении менингококкового носительства и формировании коллективного иммунитета доказана (см. выше), в отношении белковых менингококковых вакцин пока этого выявить не удалось. При проведении 3-й фазы рандомизированного опыта среди более 3000 студентов 18–24 лет через 4–12 месяцев после двух прививок вакциной 4CMenB отмечено небольшое, но статистически значимое снижение носительства всех серогрупп менингококка, но для серогруппы В разница была статистически недостоверна [68]. В обширном исследовании, проведенном в Южной Австралии с участием подростков 10–12 лет и 15–18 лет, иммунизированных вакциной 4CMenB, авторы не нашли различий в распространении носительства среди привитых и непривитых через 1 год после прививки [69]. В группах привитых и непривитых распространенность носительства менингококка, в том числе штамма, вызвавшего заболевания, была одинаковой – 2,5%. Не выявили существенных различий в распространенности бактерионосительства под влиянием вакцинации против менингококка серогруппы В и авторы нескольких обзоров литературы, посвященных этому вопросу [41,53,70].

На модели культуры бронхиального эпителия показано, что IgG сывороток после прививок пузырьковой и двумя генно-инженерными вакцинами против серогруппы В не влияли на процесс колонизации эпителия менингококком [36].

Представленные материалы свидетельствуют об отсутствии четкого влияния современных вакцин против серогруппы В на носительство менингококков гомологичной и гетерологичных групп.

В России вакцины против менингококков серогруппы В пока не зарегистрированы.

Заключение

Приведенные данные литературы являются лишь небольшой долей публикаций – от отдельных наблюдений до всеобъемлющих обзоров, посвященных современным менингококковым вакцинам. Все авторы сходятся в заключении о значительной эпидемиологической эффективности полисахаридных конъюгированных вакцин, их высокой иммунологической активности и низкой реактогенности. Однако пока не накопилось достаточных данных о длительности сохранения иммунной защиты, не до конца отработаны сроки для ревакцинаций.

В отношении белковых вакцин против менингококка серогруппы В имеется двоякое мнение: с одной стороны, они не всегда совпадают по составу с антигенами циркулирующих штаммов менингококка, что снижает их эффективность; с другой – эти вакцины могут содержать протективные антигены в отношении штаммов других серогрупп и даже видов. Можно надеяться, что с помощью методов «обратной вакцинологии» и других современных подходов удастся создать вакцину, обеспечивающую длительную защиту против всего вида менингококка, а также разработать вакцину против гонореи.

Литература

1. Gotschlich E.C., Liu T., Artenstein M.S. Human immunity to meningococcus. III. Preparation and immunological properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. J.Exp.Med. 1969. 128:1369–1365.
2. Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Современные менингококковые вакцины: сильные и слабые стороны, ближайшие перспективы. Эпидемиология и Вакинопрофилактика. 2016;4:64–73.
3. Устинникова О. Б., Алексеева И. А., Абрамцева М. В., Немировская Т. И., Мовсесянц А. А. Полисахаридные вакцины. Актуальные подходы к вопросам экспертной оценки качества. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;5:104–111.
4. Колесников А. В., Козырь А. Н., Шемякин И. Г., Дятлов И. А. Современные представления о механизме активации иммунного ответа конъюгированными полисахаридными вакцинами. Журн. микробиол., 2015; №3:97–10.
5. Абрамцева М. В., Тарасов А. П., Немировская Т. И. Менингококковая инфекция: конъюгированные полисахаридные менингококковые вакцины и вакцины нового поколения. Сообщение 3. Биопрепараты, профилактика, диагностика, лечение. 2016, 6 (1):3 –13.
6. Харсеева Г. Г., Тюкавкина С. Ю. Основы вакцинологии. Оценка поствакцинального иммунитета (материал для подготовки лекций). Инфекционные болезни, 2020, 9(3):106–118.
7. Meningococcal vaccines: WHO position paper. Weekley epid. record. 2011; .86. (47):521–540.
8. Ladhani S.N. Two decades of experience with Haemophilus influenzae serotype b vaccine in United Kingdom. Clin. Ther., 2012, 34:385–399.
9. Костинов М. П. Новая конъюгированная вакцина Превенар – эффективная защита детей от пневмококковых заболеваний. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2011;6:99–107.
10. Извекова И. Я., Намазова-Баранова Л. С., Гоголев А. В., Дубова Л. В., Романенко В. В., Зиннатова Е. В. и др. Наблюдательное исследование безопасности менингококковой конъюгированной вакцины против серогрупп A, C, W и Y (МЕНАКТРА), используемой в условиях рутинной клинической практики у лиц в возрасте от 2 до 55 лет в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018;6:19–34.
11. Dreiter A.W., Rouphael N.G., Stephens D.S. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. Hum.Vaccines & Immunuther. 2018, 14(5):1146–1160.
12. Королева И. С., Королева М. А., Грицай М. И. Менингококковая инфекция и актуальность мер профилактики. Поликлиника. 2020;1(20):47–50.
13. Balmer P., Burman C., Sierra L. York L.J. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: review of the literature. Hum. Vaccines & Immunuther.2018;14(5):1119–1130.
14. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2017 to 2018. Health Protection. Rep. 2018;12(38):1–6.
15. Acevedo R., Bai X., Borrow R., et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology; surveillance hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk population. Expert Rev. Vac., 2019;18:15–30.
16. Whittaker R., Dias J.G., Ramliden M., et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. Vaccine. 2017;35:2034 –2041.

17. Wang X., Shutt K.A., Vuong J.T., et al. Changes in population structure of invasive Neisseria meningitidis in the United States after quadrivalent meningococcal conjugated vaccine license. J.Infect. Dis., 2015;211:1887–1894.
18. Booy R., Gentile A., Nissen V., et al. Recent changes in epidemiology of Neisseria meningitides serogroupW across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. Hum.Vaccines & Immunuther., 2019;15(20):470–480.
19. Memish Z.,Hakeem R.Al., Neel O.Al., et al. Laboratory-confirmed invasive meningococcal disease: effect of the Hajj vaccination policy, Saudi Arabia, 1995 to 2011. Eur.Surveil. 2013;18(37):pii-20581.
20. Покровский В. И., Фаворова Л. А., Костюкова Н. Н. Менингококковая инфекция. М., «Медицина», 1976, 275 с.
21. Parkin S., Campbell H., Bettinger J.A., et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention trough vaccination. J. Infect. 2020;81(4):483–498.
22. Mustapha M.N., Harrison L.H. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: major advances, remaining challengers. Hum.Vaccines & Immunuther., 2018; j14 (5);1107–1115.
23. Bwaka A., Bita A., Landhani C., et al. Status of rollout of the meningococcal serogroup A conjugate vaccine in African Meningococcal Belt countries in 2018. J. Infect. Dis., 2019, Suppl.4,(Dec.):S140–147.
24. Trotter C., Lingani C.,Fernandes K., et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010-2015; an analysis of surveillance data. Lancet Infect. Dis., 2017;17:867–872.
25. Yaro S., Lafourcade B.M. Quangaqua S., et al. Antibody persistence at the population level 5 years after vaccination with serogroup A conjugate vaccine (PsA-NN) in Burkina-Faso: need for a booster campaign? Clin. Infect, Dis.,2019, 68, iss.3:435–443.
26. Soeters H.M., Qumar D.A., Bicade B., et al. Bacterial meningitis epidemiology in five countries of the Meningococcal Belt of Sub-Sacharian Africa, 2015-17. J. Infect. Dis. 2019;220, Suppl.4 S 165–174.
27. Sidikou F., Pots C.C., Zaneidou M., et al. Epidemiology of bacterial meningitis in the nine years since meningococcal serogroup A conjugate vaccine introduction, 2010-2018., J. Infect. Dis. 2019; 220, Suppl.4, S206–215.
28. Chen W., Neucil K.M., Boyce C.R., et al. Safety and immunogenicity of pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults; a phase 1, single-centre, double-blind, randomized, controlled study. Lancet Infect, Dis., 2018;18:1088–1096.
29. Mounkoro D., Nikiema Ch.S., Maman I., et al. Neisseria meningitidis serogroup W epidemic in Togo, 2016. J. Infect. Dis., 2019, 220, Suppl.4:S 216–22.
30. Maiden V.C.J., Ibarz-Pavon A.B., Urwin R., et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in carriage and herd immunity. J. Infec. Diseases, 2008, v.197:737–743.
31. MacLennon J.M., Rodrigues Ch.M., Batcher H. B. et al. Meningococcal carriage in period of high and low invasive meningococcal disease incidence in the UK: comparison UK MenCar 1–4 cross sectional survey results. Lancet Infect. Dis., 2021, 19 Janv, https://doi.org.//10.1016 /S1473-3099(20)30842-2.
32. Cooper L.V., Kristiansen P.A., Christensen H., et al. Meningococcal carriage by age in the African Meningitis Belt: a systematic review and meta-analysis. Epid. Infect., 2019;147:e228, 1–9.
33. Van Revenhorst M. B., den Hartog G., van der Klis F.R.M., et al. Induction of salivary antibody levels in Dutch adolescents after immunization with monovalent meningococcal serogroup C or quadrivalent meningococcal serogroup A, C, W and Y conjugate vaccine. PLOS one, 2018, April 19:1–15.
34. Van Revenhorst M.B., van der Kis H.M., van Rogen D.M., et al. Use saliva to monitor meningococcal vaccine responses: proposing a threshold in saliva as surrogate protection. BMC Med. Res. Methods, 2019;19:1–6.
35. Zang Q., Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. J.Clin. Pathol., 2004;57(10):1015–1025.
36. Vianson V., Illek B., Voe C.R. Effect of vaccine elicited antibodies on colonization of Neisseria meningitidis serogroups B and C strains in a human bronchial epithelium cells culture model. Clin. Vaccine Immunol., 2017, 24(10): e00188-17
37. Dellicour S., Greenwood B. Systematic review: impact of meningococcal vaccination on nasopharyngeal carriage of meningococci. Trop. Med. Int. Health, 2007;12:1409–1421.
38. Campbell H., Andrews N., Borrow R., et al. Updated postlicenzure surveillance of the meningococcal conjugate vaccine in England and Wales: validation of serological correlates of protection, modeling predictions of the duration of herd immunity. Clin.Vaccine. Immunol., 2010;17:840–847.
39. Ramsay M.E., Andrews N,J., Trotter C.L., et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: data base analysis. Br.Med.J., 2003;326:365–361.
40. Bijlsma. M.W., Browner M.S,, Spanjaard L., et al., A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Clin. Infect. Dis. 2014;59:1216–1221.
41. Clark S.A., Borrow R, Herd protection against meningococcal disease after vaccination. Microorganisms, 2020;8:1675–1691.
42. Campbell H., Edelstein M., Andrews N., et al. Emergence meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015-2016. Emerg. Infect. Dis., 2017;23(7):1184–1195.
43. Villena R., Valenzuela M.T., Bastias M., Santolaya M.E. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. Vaccine 2019;37:6915–6921
44. Perez O., del Campo J. Cuddlo V., et al. Mucosal approaches in Neisseria vaccinology. Vaccimonitor, 2009;V.18. P.55–57.
45. Petoussis-Harris E., Painter J., Morgan J., et al. Effectiveness of group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhea in New Zealand: a retrospective case-control study. The Lancet, 2017;390(30):1603–1610.
46. Pizza M., Bekkat-Berkani R., Rappuoli R. Vaccines against meningococcal disease. Microorganisms, 2020;8:1521.
47. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. Arch. Dis.Child. 2012;97:993–998.
48. Pizza M., Scarlato V., Masignani V., et al. Identification of vaccine candidate against serogroup B meningococcus by whole-genome sequesing. Science, 2009;287(5459):1816–18.
49. Rappuoli R. Reverse vaccinology. Curent Opinion in Microbiology. 2000;3: 445–450.
50. Платонов А. Е., Харит С. М., Платонова О. В. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции в мире и в России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2009; 5:32–46.
51. Borrow R. Advances with vaccination against Neisseria meningitidis. Trop. Med. International. 2012;17(12):1478–1491.
52. Tan L.K.K., Carlone G.M., Borrow R. Advances in the development of vaccines against Neisseria meningitidis. New Engl. J. Med. 2010;362(16):1511–1520.
53. Riveiro-Calle I., Raguindin P.F., Rial J.G., et al. Meningococcal group B vaccine for the prevention of invasive meningococcal disease caused by Neisseria meningitidis serogroup B. Infect. Drug Res., 2019;12:3169–3188.
54. Richmond P.C., Marshall H.S., Nissen M.A., et al. On behalf of 2001 study Investigators. Safety, immunogenicity and tolerability of meningococcus serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised single-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Infect. Dis. 2012; 12(8):97–6074.
55. Nolan T., Santolaya M.E., de Looze F., et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7,5 years after immunization with 4CMemB vaccine. Vaccine, 2019;37(9):1209–1218.
56. Deceuninck G., Lefebre B., Tzang R., et al. Impact of the mass vaccination campaign against serogroup B meningococcal disease in Sanguenes-Lac-Saint- Jean region of Quebec for years after its launch. Vaccine. 2019;37:4243–4245.
57. Ladhani S.N., Andrews N., Parkin S.R., et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. N. Engl. J. Med., 2020; 382:309–317.
58. Soeters H.M., McNamara L.A., Blain A.E., et al. University-based outbreaks of meningococcal disease caused by serogroup B, United States, 2013 -2018. Emerg. Infect.Dis., 2019;25(3):434–440.
59. Ladhani S.M., Giuliani M.M., Biolchi A., et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent Neisseria meningitidis W strain, England. Emerg. Infect. Dis, .2016;22(2):309–311.
60. Biolchi A., De Angelis G., Moschioni M., et al. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolate. Vaccine, 2020;38:7542–7550.
61. Harris S.L., Ton C., Andrew L., et al. The bivalent factor H binding protein meningococcal serogroup B vaccine elicits bactericidal antibodies against non-serogroup meningococci. Vaccine, 2018;36:6867–6879.
62. Beeslaar J., Absalon J., Anderson A.S., et al. MenB-FHbp vaccine protects against diverse meningococcal strains in adolescents and young adults: post-hoc analysis of two phase 3 studies. Infect. Dis. Ther., 2020;9(1):641–656.
63. Whelan J., Klovstad H.,Haugen L., et al. Ecologic study of meningococcal vaccine and Neisseria gonorrhoeae infection, Norway. Emerg. Infect. Dis., 2018; 22(86):1137–1139.
64. Langtin J., Dion R., Simard M., et al. Possible impact of large scale vaccination against serogroup B Neisseria meningitidis on gonorrhea incidence rates in one a region of Quebec, Canada. Open Forum Infect. Dis., 2017;7:734–735.
65. Semchenko E.A., Mubaiva T.D., Day Ch.J., Seib K.L. Role of the gonococcal heparin binding antigen in microcolony formation, and serum resistance and adherence to epithelial cells. J.Infect. Dis., 2020; 221:1612–1622.
66. Semchenko E.A., Day Ch.J., Seib K.L. The Neisseria gonorrhoeae vaccine candidate NHBA elicits antibodies that are bactericidal, opsonophagocytic and that reduce gonococcal adherence to epithelial cells. Vaccines. 2020;8:219–233.
67. Marjuki H., Topaz N., Josef S.J., et al. Genetic similarity of gonococcal homologs to meningococcal outer membrane proteins of serogroup B vaccine. mBio, 2019; 10, iss. 5, e 01668-19
68. Read R.C., Baxter D., Hadwick D.R., Faust S.N., FinnA., Gordon St.-B., et al. Effect of quadrivalent meningococcal A, C, W, Y glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: a observer blind phase randomized clinical trail. Lancet, 2014;384:2123–2131.

69. Marshall A.S., McMillan M., Koehler A.P., et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in alolescents in Ausrtalia. N. Engl.J.Med., 2020; 382(4):318–327.
70. Bai X, Borrow R, Bukovski S., et al. Prevention and control of meningococcal disease: updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. J. Infect., 2019;79:528–641.

References

1. Gotschlich E.C., Liu T., Artenstein M.S. Human immunity to meningococcus. III. Preparation and immunological properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. J.Exp.Med. 1969. 128:1369–1365.
2. Kostyukova N.N., Bekhalo V.A. Modern meningococcal vaccines: strengths and weaknesses, near-term prospects. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2016;4:64–73.
3. Ustinnikova OB, Alekseeva IA, Abramtseva MV et al. Polysaccharide Vaccines. Current Approaches to Quality Assessment Issues. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2020; 19 (5): 104–111 (In Russ.). https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-104-111.
4. Kolesnikov A.V., Kozyr A.N., Shemyakin I.G., Dyatlov I.A.Modern concepts of the mechanism of activation of the immune response by conjugated polysaccharide vaccines. Journal. Microbiol., 2015; No. 3:97–10 (In Russ.).
5. Abramtseva MV, Tarasov AP, Nemirovskaya TI Meningococcal infection: conjugated polysaccharide meningococcal vaccines and vaccines of a new generation. Communication 3. Biologics, prevention, diagnosis, treatment. 2016, 6 (1):3–13 (In Russ.).
6. Kharseeva G. G., Tyukavkina S. Yu. Fundamentals of vaccinology. Assessment of post-vaccination immunity (material for the preparation of lectures). Infectious Diseases, 2020;9(3):106–118 (In Russ.).
7. Meningococcal vaccines: WHO position paper. Weekley epid. record. 2011; .86. (47):521–540.
8. Ladhani S.N. Two decades of experience with Haemophilus influenzae serotype b vaccine in United Kingdom. Clin. Ther., 2012, 34:385–399.
9. Kostinov MP New conjugated vaccine Prevenar – effective protection of children from pneumococcal diseases.Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2011;6:99–107 (In Russ.).
10. Izvekova I. Ya., Namazova-Baranova L.S., Gogolev A.V., Dubova L.V., Romanenko V.V., Zinnatova E.V., et al. Observational study of the safety of meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, W and Y (MENACTRA) used in routine clinical practice in persons aged 2 to 55 years in the Russian Federation. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018;6:19–34 (In Russ.).
11. Dreiter A.W., Rouphael N.G., Stephens D.S. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. Hum.Vaccines & Immunuther. 2018, 14(5):1146–1160.
12. Koroleva I.S., Koroleva M.A., Gritsay M.I. Meningococcal infection and the relevance of preventive measures. Polyclinic. 2020;1(20):47–50 (In Russ.).
13. Balmer P., Burman C., Sierra L. York L.J. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: review of the literature. Hum. Vaccines & Immunuther.2018;14(5):1119–1130.
14. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2017 to 2018. Health Protection. Rep. 2018;12(38):1–6.
15. Acevedo R., Bai X., Borrow R., et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: epidemiology; surveillance hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk population. Expert Rev. Vac., 2019;18:15–30.
16. Whittaker R., Dias J.G., Ramliden M., et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. Vaccine. 2017;35:2034 –2041.
17. Wang X., Shutt K.A., Vuong J.T., et al. Changes in population structure of invasive Neisseria meningitidis in the United States after quadrivalent meningococcal conjugated vaccine license. J.Infect. Dis., 2015;211:1887–1894.
18. Booy R., Gentile A., Nissen V., et al. Recent changes in epidemiology of Neisseria meningitides serogroupW across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. Hum.Vaccines & Immunuther., 2019;15(20):470–480.
19. Memish Z.,Hakeem R.Al., Neel O.Al., et al. Laboratory-confirmed invasive meningococcal disease: effect of the Hajj vaccination policy, Saudi Arabia, 1995 to 2011. Eur.Surveil. 2013;18(37):pii-20581.
20. Покровский В. И., Фаворова Л. А., Костюкова Н. Н. Менингококковая инфекция. М., «Медицина», 1976, 275 с.
21. Parkin S., Campbell H., Bettinger J.A., et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention trough vaccination. J. Infect. 2020;81(4):483–498.
22. Mustapha M.N., Harrison L.H. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: major advances, remaining challengers. Hum.Vaccines & Immunuther., 2018; j14 (5);1107–1115.
23. Bwaka A., Bita A., Landhani C., et al. Status of rollout of the meningococcal serogroup A conjugate vaccine in African Meningococcal Belt countries in 2018. J. Infect. Dis., 2019, Suppl.4,(Dec.):S140–147.
24. Trotter C., Lingani C.,Fernandes K., et al. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010-2015; an analysis of surveillance data. Lancet Infect. Dis., 2017;17:867–872.
25. Yaro S., Lafourcade B.M. Quangaqua S., et al. Antibody persistence at the population level 5 years after vaccination with serogroup A conjugate vaccine (PsA-NN) in Burkina-Faso : need for a booster campaign? Clin. Infect, Dis.,2019, 68, iss.3:435–443.
26. Soeters H.M., Qumar D.A., Bicade B., et al. Bacterial meningitis epidemiology in five countries of the Meningococcal Belt of Sub-Sacharian Africa, 2015-17. J. Infect. Dis. 2019;220, Suppl.4 S 165–174.
27. Sidikou F., Pots C.C., Zaneidou M., et al. Epidemiology of bacterial meningitis in the nine years since meningococcal serogroup A conjugate vaccine introduction, 2010-2018., J. Infect. Dis. 2019; 220, Suppl.4, S206–215.
28. Chen W., Neucil K.M., Boyce C.R., et al. Safety and immunogenicity of pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults; a phase 1, single-centre, double-blind, randomized, controlled study. Lancet Infect, Dis., 2018;18:1088–1096.
29. Mounkoro D., Nikiema Ch.S., Maman I., et al. Neisseria meningitidis serogroup W epidemic in Togo, 2016. J. Infect. Dis., 2019, 220, Suppl.4:S 216–22.
30. Maiden V.C.J., Ibarz-Pavon A.B., Urwin R., et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in carriage and herd immunity. J. Infec. Diseases, 2008, v.197:737–743.
31. MacLennon J.M., Rodrigues Ch.M., Batcher H. B. et al. Meningococcal carriage in period of high and low invasive meningococcal disease incidence in the UK: comparison UK MenCar 1–4 cross sectional survey results. Lancet Infect. Dis., 2021, 19 Janv, https://doi.org.//10.1016 /S1473-3099(20)30842-2.
32. Cooper L.V., Kristiansen P.A., Christensen H., et al. Meningococcal carriage by age in the African Meningitis Belt: a systematic review and meta-analysis. Epid. Infect., 2019;147:e228, 1–9.
33. Van Revenhorst M. B., den Hartog G., van der Klis F.R.M., et al. Induction of salivary antibody levels in Dutch adolescents after immunization with monovalent meningococcal serogroup C or quadrivalent meningococcal serogroup A, C, W and Y conjugate vaccine. PLOS one, 2018, April 19:1–15.
34. Van Revenhorst M.B., van der Kis H.M., van Rogen D.M., et al. Use saliva to monitor meningococcal vaccine responses: proposing a threshold in saliva as surrogate protection. BMC Med. Res. Methods, 2019;19:1–6.
35. Zang Q., Finn A. Mucosal immunology of vaccines against pathogenic nasopharyngeal bacteria. J.Clin. Pathol., 2004;57(10):1015–1025.
36. Vianson V., Illek B., Voe C.R. Effect of vaccine elicited antibodies on colonization of Neisseria meningitidis serogroups B and C strains in a human bronchial epithelium cells culture model. Clin. Vaccine Immunol., 2017, 24(10): e00188-17
37. Dellicour S., Greenwood B. Systematic review: impact of meningococcal vaccination on nasopharyngeal carriage of meningococci. Trop. Med. Int. Health, 2007;12:1409–1421.
38. Campbell H., Andrews N., Borrow R., et al. Updated postlicenzure surveillance of the meningococcal conjugate vaccine in England and Wales: validation of serological correlates of protection, modeling predictions of the duration of herd immunity. Clin.Vaccine. Immunol., 2010;17:840–847.
39. Ramsay M.E., Andrews N,J., Trotter C.L., et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: data base analysis. Br.Med.J., 2003;326:365–361.
40. Bijlsma. M.W., Browner M.S,, Spanjaard L., et al., A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Clin. Infect. Dis. 2014;59:1216–1221.
41. Clark S.A., Borrow R, Herd protection against meningococcal disease after vaccination. Microorganisms, 2020;8:1675–1691.
42. Campbell H., Edelstein M., Andrews N., et al. Emergence meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015-2016. Emerg. Infect. Dis., 2017;23(7):1184–1195.
43. Villena R., Valenzuela M.T., Bastias M., Santolaya M.E. Meningococcal invasive disease by serogroup W and use of ACWY conjugate vaccines as control strategy in Chile. Vaccine 2019;37:6915–6921
44. Perez O., del Campo J. Cuddlo V., et al. Mucosal approaches in Neisseria vaccinology. Vaccimonitor, 2009;V.18. P.55–57.
45. Petoussis-Harris E., Painter J., Morgan J., et al. Effectiveness of group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhea in New Zealand: a retrospective case-control study. The Lancet, 2017;390(30):1603–1610.
46. Pizza M., Bekkat-Berkani R., Rappuoli R. Vaccines against meningococcal disease. Microorganisms, 2020;8:1521.
47. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. Arch. Dis.Child. 2012;97:993–998.
48. Pizza M., Scarlato V., Masignani V., et al. Identification of vaccine candidate against serogroup B meningococcus by whole-genome sequesing. Science, 2009;287(5459):1816–18.

49. Rappuoli R. Reverse vaccinology. Curent Opinion in Microbiology. 2000;3: 445–450.
50. Platonov AE, Kharit SM, Platonova OV. Vaccinoprophylaxis of meningococcal infection in the world and in Russia.Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2009; 5:32–46 (In Russ.).
51. Borrow R. Advances with vaccination against Neisseria meningitidis. Trop. Med. International. 2012;17(12):1478–1491.
52. Tan L.K.K., Carlone G.M., Borrow R. Advances in the development of vaccines against Neisseria meningitidis. New Engl. J. Med. 2010;362(16):1511–1520.
53. Riveiro-Calle I., Raguindin P.F., Rial J.G., et al. Meningococcal group B vaccine for the prevention of invasive meningococcal disease caused by Neisseria meningitidis serogroup B. Infect. Drug Res., 2019;12:3169–3188.
54. Richmond P.C., Marshall H.S., Nissen M.A., et al. On behalf of 2001 study Investigators. Safety, immunogenicity and tolerability of meningococcus serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised single-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Infect. Dis. 2012; 12(8):97–6074.
55. Nolan T., Santolaya M.E., de Looze F., et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7,5 years after immunization with 4CMemB vaccine. Vaccine, 2019;37(9):1209–1218.
56. Deceuninck G., Lefebre B., Tzang R., et al. Impact of the mass vaccination campaign against serogroup B meningococcal disease in Sanguenes-Lac-Saint- Jean region of Quebec for years after its launch. Vaccine. 2019;37:4243–4245.
57. Ladhani S.N., Andrews N., Parkin S.R., et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. N. Engl. J. Med., 2020; 382:309–317.
58. Soeters H.M., McNamara L.A., Blain A.E., et al. University-based outbreaks of meningococcal disease caused by serogroup B, United States, 2013 -2018. Emerg. Infect.Dis., 2019;25(3):434–440.
59. Ladhani S.M., Giuliani M.M., Biolchi A., et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent Neisseria meningitidis W strain, England. Emerg. Infect. Dis, .2016;22(2):309–311.
60. Biolchi A., De Angelis G., Moschioni M., et al. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine elicits cross-reactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolate. Vaccine, 2020;38:7542–7550.
61. Harris S.L., Ton C., Andrew L., et al. The bivalent factor H binding protein meningococcal serogroup B vaccine elicits bactericidal antibodies against non-serogroup meningococci. Vaccine, 2018;36:6867–6879.
62. Beeslaar J., Absalon J., Anderson A.S., et al. MenB-FHbp vaccine protects against diverse meningococcal strains in adolescents and young adults: post-hoc analysis of two phase 3 studies. Infect. Dis. Ther., 2020;9(1):641–656.
63. Whelan J., Klovstad H.,Haugen L., et al. Ecologic study of meningococcal vaccine and Neisseria gonorrhoeae infection, Norway. Emerg. Infect. Dis., 2018; 22(86):1137–1139.
64. Langtin J., Dion R., Simard M., et al. Possible impact of large scale vaccination against serogroup B Neisseria meningitidis on gonorrhea incidence rates in one a region of Quebec, Canada. Open Forum Infect. Dis., 2017;7:734–735.
65. Semchenko E.A., Mubaiva T.D., Day Ch.J., Seib K.L. Role of the gonococcal heparin binding antigen in microcolony formation, and serum resistance and adherence to epithelial cells. J.Infect. Dis., 2020; 221:1612–1622.
66. Semchenko E.A., Day Ch.J., Seib K.L. The Neisseria gonorrhoeae vaccine candidate NHBA elicits antibodies that are bactericidal, opsonophagocytic and that reduce gonococcal adherence to epithelial cells. Vaccines. 2020;8:219–233.
67. Marjuki H., Topaz N., Josef S.J., et al. Genetic similarity of gonococcal homologs to meningococcal outer membrane proteins of serogroup B vaccine. mBio, 2019; 10, iss. 5, e 01668-19
68. Read R.C., Baxter D., Hadwick D.R., Faust S.N., FinnA., Gordon St.-B., et al. Effect of quadrivalent meningococcal A, C, W, Y glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: a observer blind phase randomized clinical trail. Lancet, 2014;384:2123–2131.
69. Marshall A.S., McMillan M., Koehler A.P., et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in alolescents in Ausrtalia. N. Engl.J.Med., 2020; 382(4):318–327.
70. Bai X, Borrow R, Bukovski S., et al. Prevention and control of meningococcal disease: updates from the Global Meningococcal Initiative in Eastern Europe. J. Infect., 2019;79:528–641.

Об авторах

- **Наталья Николаевна Костюкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7 (499)193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.
- **Владимир Андреевич Бехало** – к. б. н., ведущий научный сотрудник ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. +7(916)935 41 42, bekhalo@gamaleya.org.

Поступила: 22.04.2021. **Принята к печати:** 27.07.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalya N. Kostyukova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher of The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@ mail.
- **Vladimir A. Behalo** – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher of The National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation. + 7(916)935 41 42, bekhalo@gamaleya.org.

Received: 22.04.2021. **Accepted:** 27.07.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

Экономический ущерб от хронических инфекционных заболеваний в Российской Федерации

В 2020 г. была произведена оценка экономического ущерба, наносимого бюджету Российской Федерации тремя наиболее распространенными и имеющими высокую социальную значимость хроническими инфекционными болезнями: туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, с которыми связана и основная смертность от инфекционных заболеваний.

При проведении оценки были учтены прямые затраты на организацию профилактических мероприятий и медицинской помощи всем россиянам, страдающим туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, а не только больным, впервые выявленным в течение отчетного года. Прямые затраты бюджета на борьбу с этими тремя хроническими инфекционными болезнями составили в 2020 г. 173,4 млрд руб., что в 4 раза больше, чем ущерб от новых случаев указанных заболеваний. При этом наибольший объем прямых медицинских затрат приходился на туберкулез (102,0 млрд руб., по данным ФГБНУ ЦНИИТ, 2021 г.), причем существенная часть этих затрат связана с содержанием диспансеров и стационаров для лечения больных туберкулезом. На противодействие эпидемии ВИЧ-инфекции (по данным Аналитического центра при Правительстве Российской Федерации, 2021 г.) израсходовано 63,4 млрд руб.

Все три перечисленные инфекционные болезни даже при использовании современных методов лечения приводят к длительной потере трудоспособности, а часто и к преждевременной смерти зараженных лиц. Макроэкономический ущерб от преждевременной гибели и сокращения численности трудоспособного населения России, выплат по нетрудоспособности и инвалидности может существенно превышать прямые медицинские затраты. По данным НИФИ Минфина России, основную часть экономического бремени в связи с ВИЧ-инфекцией составляют косвенные экономические затраты, определенные как потери ВВП от инвалидизации и преждевременной смертности населения вследствие ВИЧ, в 2019 г. они составили 149,5 млрд руб. Кроме того, значительными были и прямые немедицинские затраты (расходы на выплату пенсий по инвалидности), которые составили 12,6 млрд руб. Таким образом, суммарно экономический ущерб от ВИЧ-инфекции можно оценить в 225,5 млрд руб. в год. НИФИ Минфина России оценил косвенные экономические потери от преждевременной смертности трудоспособного населения вследствие распространения вирусного гепатита С как минимум в 5,6 млрд руб. в год, следовательно, общий ущерб от этого заболевания составил 13,6 млрд руб. в год. Косвенные экономические затраты, связанные с туберкулезом, не оценивались в 2020 г., эта работа запланирована на ближайшую перспективу. Суммарно экономический ущерб, нанесенный только тремя хроническими инфекционными болезнями (туберкулезом, ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С) в 2020 году составил более 341,1 млрд руб., что определяет исключительную значимость противодействия распространению этих заболеваний для экономики страны.

Источник: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu_.pdf