

Мировой опыт применения менингококковых вакцин серогруппы В (обзор литературы)

И. С. Королева, М. А. Королева

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Успех вакцинопрофилактики менингококковой инфекции зависит от состава и свойств вакцинных препаратов и строгого выполнения рекомендаций по тактике ее проведения и соответствия территориальным эпидемиологическим особенностям в отношении менингококковой инфекции. Несмотря на высокое бремя В-менингококковой инфекции, особенно среди детей младшего возраста, конструирование В-менингококковых вакцин столкнулось с серьезными трудностями. **Цель.** В литературном обзоре представить историю создания В-менингококковых вакцин и дать характеристику двум В-менингококковым вакцинным препаратам нового поколения. **Заключение.** Лицензирование представленных в обзоре двух новых В-менингококковых вакцин (Bexsero и Trumenba) основывалось на их иммуногенности и безопасности. Включение вакцин в национальные программы вакцинации требует тщательного анализа, в том числе анализа антигенных характеристик циркулирующих штаммов.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, В-менингококковая вакцина, белки наружной мембраны, геномные антигены *Neisseria*

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Королева И. С., Королева М. А. Мировой опыт применения менингококковых вакцин серогруппы В (обзор литературы). Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(6): 100–107. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-100-107>.

World Experience in the Use Serogroup B Meningococcal Vaccines (literature review)

IS Koroleva, MA Koroleva

Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. The success of vaccine prophylaxis of meningococcal infection depends on the composition and properties of vaccine preparations and the strict implementation of recommendations on vaccine prophylaxis tactics by the territorial epidemiological characteristics of meningococcal infection. Despite the high burden of B-meningococcal infection, especially among young children, the design of B-meningococcal vaccines has faced serious difficulties. **Aim.** The literature review presents the history of the development of B-meningococcal vaccines and provides characteristics of two immunologically effective and safe new generation B-meningococcal vaccine preparations. **Conclusion.** The licensing of the two new B-meningococcal vaccines presented in the review (Bexsero and Trumenba) was based on immunogenicity and safety. The inclusion of vaccines in national vaccination programs requires careful analysis, including analysis of the antigenic characteristics of circulating strains.

Keywords: meningococcal infection, B-meningococcal vaccine, outer membrane proteins, genomic antigens of *Neisseria*

No conflict of interest to declare.

For citation: Koroleva IS, Koroleva MA. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2021;20(6): 100–107 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-6-100-107>.

Введение

Менингококковая инфекция (МИ) является серьезной медико-социальной проблемой и остается ведущей причиной менингита и сепсиса во многих странах мира [1,2]. Показатели летальности достигают 10–20%, и, несмотря на возможности лечения, у 36% выживших могут развиваться единичные или множественные нарушения физических, когнитивных и психологических функций организма [1–3].

МИ встречается во всех возрастах, хотя показатели заболеваемости наиболее высоки у детей раннего возраста и подростков. Заболеваемость носит в основном спорадический характер с сезонными колебаниями, с изредка возникающими непредсказуемыми вспышками и эпидемиями. Во время эпидемий, как правило, увеличивается число случаев заболеваний среди подростков и молодых взрослых [4,5]. Возбудителем МИ является

менингококк – *Neisseria meningitidis* – грамотрицательный, аэробный, как правило, инкапсулированный, неподвижный диплококк, принадлежащий к семейству *Neisseriaceae*. По строению полисахаридной капсулы *N. meningitidis* подразделяют на 12 серогрупп: A, B, C, X, Y, Z, W, E, H, I, K, L [6]. В настоящее время шесть серогрупп – A, B, C, Y, W и X несут ответственность практически за все случаи МИ в мире [1,2,4,5]. В соответствии с антигенным составом белков внешней мембраны (outer membrane proteins – OMP) менингококк классифицируют на серотипы (белки PorB) и серосубтипы (белки PorA). Менингококк инфицирует только человека и передается от одного индивидуума к другому в виде аэрозольных респираторных выделений. Инфицирование может привести к временному носительству, стойкой носоглоточной колонизации или генерализованной форме МИ. Генерализованная форма менингококковой инфекции – редкая форма в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в условиях спорадической заболеваемости.

1. Менингококковая инфекция в мире

Менингококковая инфекция (МИ) имеет глобальный масштаб распространения, но выявлены различия по территориям в уровне заболеваемости и серогрупповой характеристике инвазивных штаммов менингококка [7]. В Северной Америке серогруппы B, C и в последнее время Y были основными серогруппами, вызывающими МИ, тогда как в Африке в странах «менингитного пояса» серогруппа A была основной причиной эпидемий, но после массовой вакцинации A-менингококковой конъюгированной вакциной (MenAfriVac) чаще начали возникать заболевания, обусловленные серогруппами C, W и X [7,8]. В Европе доминировали серогруппы B и Y, а в последнее время в некоторых европейских странах – W, хотя серогруппа C остается преобладающей в странах, где отсутствуют национальные программы вакцинации с использованием C конъюгированной менингококковой вакцины [7,9]. В Латинской Америке серогруппы B, C и в течение последнего десятилетия – W ответственны за большинство зарегистрированных случаев МИ [10]. В странах Азии выделялись различные серогруппы (A, B, C, Y и W) без доминирования какой-либо одной. В Австралии и Новой Зеландии преобладающей серогруппой в последние десятилетия определена серогруппа B, однако с 2016 г. серогруппа W стала чаще вызывать МИ на Австралийском континенте [11–13].

Несмотря на то, что заболеваемость МИ в некоторых промышленно развитых странах, включая США, находится на историческом минимуме [14], появление штаммов с эпидемическим потенциалом может резко изменить ситуацию. Более того, изменения циркуляции той или иной серогруппы непредсказуемы и могут произойти очень быстро [15]. В свете этих наблюдений вакцины,

обеспечивающие широкую защиту от МИ, имеют глобальное значение. Моновалентные, двухвалентные, трехвалентные и четырехвалентные полисахаридные и полисахарид-конъюгированные вакцины, защищающие от МИ серогрупп A, C, W, Y в настоящее время доступны для использования и с разной степенью активности применяются в мире (15–17).

2. Субкапсулярные B-менингококковые вакцины

Разработка вакцин против серогруппы B столкнулась с особыми проблемами, включая неспособность воздействовать на полисахаридную капсулу и ограниченное количество альтернативных консервативных антигенов из-за полиморфизма штаммов этой серогруппы. Поскольку менингококк принадлежит к нормальному микробиому носоглотки человека и, как известно, не имеет какой-либо другой среды обитания, он адаптировался к комменсальному образу жизни, эволюционировал и приобрел способность уклоняться от иммунитета хозяина. Это был мешающий фактор при разработке B-менингококковой вакцины. Оказалось, что поверхностные углеводы менингококка часто имитируют аутоантигены, предположительно позволяя микроорганизму использовать иммунную толерантность хозяина, чтобы избежать иммунной атаки. Например, капсульный полисахарид серогруппы B, 2-8-связанная полисиаловая кислота, подобен 2-8-сиалированным гликопротеинам человека, таким как молекулы адгезии нервных клеток у плода, что может вызвать аутоиммунные реакции [18]. Кроме того, многие структуры менингококкового липополисахарида (LPS) имеют концевую структуру лакто-N неотетразы, которая также присутствует в пареглобозиде, гликолипиде, обнаруженном в клетках человека [19,20]. В дополнение к различным структурам капсулы и LPS, субкапсулярные белки внешней мембраны и липопотеины часто обладают высокой антигенной вариабельностью, что является следствием диверсифицирующего отбора, обусловленного иммунитетом хозяина. Понимание того, как преодолеть это генотипическое и фенотипическое разнообразие, которое отражает тесную связь микроорганизма с организмом человека, было критически важной задачей для разработчиков вакцин. Конструирование первых B-менингококковых вакцин основывалось на субкапсулярных белковых антигенах. Наиболее широко используемые белковые вакцины включали везикулы наружной мембраны, экстрагированных детергентом (outer membrane vesicles – OMVs). Менингококковые OMVs, высвобождаемые естественным образом из внешней мембраны во время роста, являются растворимыми и обладают тем преимуществом, что представляют белковые антигены внешней мембраны в их нативной конформации [21]. Клиническая эффективность вакцин OMVs в первую очередь опосредуется бактерицидными

антителами к иммунодоминантному порину PorA [22]. В результате антигенного разнообразия PorA в популяции штаммов В-менингококка этот тип вакцины предусматривает только штаммоспецифическую защиту. В этой связи OMVs PorA-вакцина может использоваться только для борьбы с клональными эпидемиями и имеет ограниченное значение для программ плановой иммунизации.

Первые В-вакцины были разработаны в 1970-х гг. для борьбы с крупными вспышками, вызванными отдельными штаммами серогруппы В [23]. OMVs-вакцины успешно использовались при купировании эпидемических вспышек на Кубе, в Норвегии и в Новой Зеландии [24–28]. Моновалентные OMVs-вакцины безопасны, их эффективность варьируется от 54 до 83% против гомологичного штамма. Иммуитет зависит от количества доз вакцины, от возраста, и от перекрестных реакций на гетерологичные штаммы.

В 1990-х гг. были разработаны вакцины-кандидаты OMVs, содержащие несколько белков PorA, чтобы преодолеть ограничение специфичности штамма [29,30]. Многокомпонентные OMVs-вакцины (шестивалентная Hexamen и девятивалентная Nonamen) были получены с использованием рекомбинантных штаммов менингококка, каждый из которых экспрессировал три подтипа PorA. Теоретически такие вакцины открывали перспективу очень высокого уровня защиты от антигенно разнородных штаммов, ответственных за большинство случаев эндемического менингококкового заболевания [31]. Однако в клинических исследованиях некоторые подтипы PorA оказались иммунодоминантными, и эти вакцины коммерчески не разрабатывались. Девятивалентная OMVs-вакцина (Nonamen) дала обнадеживающие результаты в исследованиях на животных, но до сих пор не протестирована на людях [32]. Учитывая то, что использование моновалентных и многовалентных OMVs-вакцин не обеспечивало простого универсального решения защиты от В-менингококковой инфекции, в том числе на глобальном уровне, были предприняты попытки альтернативных подходов, основанных на использовании белков, экспрессируемых на поверхности микробной клетки.

3. Четырехкомпонентная рекомбинантная белковая В-менингококковая вакцина

Доступность полногеномных последовательностей в эпоху генома радикально изменила подход к разработке вакцин. Геном представляет собой список практически всех белковых антигенов, которые патоген может экспрессировать. Становится возможным идентифицировать потенциально открытые на поверхности микроорганизма белки обратным способом, исходя из генома, а не из культур микроорганизмов [33]. Концепция обратной вакцинологии впервые была применена к *N. meningitidis* серогруппы В, который, по существу, является внеклеточным патогеном, и его

основная защитная реакция зависит от циркулирующих антител. Бактерицидная активность, опосредованная комплементом (измеренная с помощью сывороточного бактерицидного анализа (serum bactericidal assay – SBA) с использованием человеческого комплемента) является принятым коррелятом защиты *in vivo* и в этой связи используется в клинических испытаниях менингококковых вакцин [34]. Изучение последовательности вирулентного штамма MC58 *N. meningitidis* позволило выявить более 2000 теоретически предсказанных белков [35]. Чтобы идентифицировать новые вакцинные антигены, белки были проанализированы с использованием биоинформативных алгоритмов для определения их потенциальной поверхностной локализации. Выявленные поверхностные секреторные белки были рекомбинантно экспрессированы в *Escherichia coli*, очищены и протестированы на их способность индуцировать бактерицидные антитела [36]. Каждый очищенный рекомбинантный белок использовали для иммунизации мышей, а ответ антител анализировали с помощью вестерн-блоттинга с применением как общих клеточных экстрактов, так и очищенных белков внешней мембраны для проверки экспрессии белка. Поверхностная локализация целевого белка была подтверждена иммуоферментным анализом (ELISA) и проточной цитометрией с использованием интактных целых бактерий. Наконец, SBA использовали для оценки опосредованной комплементом активности антител. Из 91 белка, который оказался положительным по крайней мере в одном из этих анализов, 28 были способны индуцировать антитела с бактерицидной активностью. Антигены, отобранные с помощью обратной вакцинологии, были расставлены по приоритету на основании их способности вызывать широкую защиту (т.е. против разнообразного набора штаммов), как предполагалось с помощью SBA, или способности специфических антител против антигенов обеспечивать пассивную защиту в моделях крыс или мышей. [37] Белки, которые соответствовали установленным приоритетам, были в конечном итоге отобраны и названы Геномными Антигенами *Neisseria* (Genome-derived *Neisseria* Antigens – GNA), которые включали: GNA 2132 (нейссерияльный гепарин-связывающий антиген – *Neisseria* Heparin Binding Antigen или NHBA), GNA1870 (белок, связывающий фактор H или fHbp) и GNA1994 (нейссерияльный адгезин A – *Neisseria* adhesin A или NadA). Два дополнительных антигена, GNA2091 и GNA1030, также были выбраны, поскольку они индуцировали защитный иммунитет, но только в некоторых анализах. Антигены были объединены в многокомпонентную вакцину с целью обеспечения лучшей и более широкой защиты. Более того, чтобы облегчить крупномасштабное производство вакцины, четыре выбранных антигена были объединены в два слитых белка. Среди нескольких произведенных белок-белковых слияний наиболее эффективными комбинациями

с точки зрения продукции и иммуногенности были NHBA плюс GNA1030 и fHbp плюс GNA2091. NadA плохо себя проявляет при слиянии с другими белками, вероятно, из-за нарушения его тримерной организации. Для того чтобы полностью оценить, способна ли разработанная вакцина вызывать защиту от большей части штаммов серогруппы В, была собрана большая панель клинических изолятов, представляющих максимальное разнообразие бактериальной популяции. Сыворотки, полученные при иммунизации мышей вакциной, тестировали в бактерицидном анализе против группы из 85 штаммов менингококка. Доклиническая характеристика показала, что вакцина индуцировала бактерицидные антитела против 78% штаммов [37]. Окончательный вакцинный состав содержит по 50 г каждого рекомбинантного белка NHBA-GNA1030, NadA и GNA2091-fHbp. Кроме того, 3 рекомбинантных белка были объединены с 25 г вакцины MeNZB на основе OMVs (из штамма *N. meningitidis* NZ98/254, экспрессирующего PorA серосубтипа P1.4), чтобы обеспечить более широкий охват штаммов серогруппы В благодаря варианту PorA. Таким образом, была создана успешная четырехвалентная белковая комбинация, названная вакциной Bexsero, или 4CMenB, содержащая три рекомбинантных белковых антигена и белок PorA серосубтипа P1.4, которые участвуют в важных этапах патогенеза менингококковой инфекции.

После более чем 20-летней разработки лицензирование белковой вакцины Bexsero (4CMenB) в Европе в январе 2013 г. стало крупным прорывом в борьбе с МИ [38]. Это была первая вакцина против МИ серогруппы В с широким охватом, основанная на рекомбинантных белках, и единственная вакцина, одобренная для использования у младенцев в возрасте от 2 месяцев [39] В январе 2015 г. США также одобрили Bexsero (4CMenB) для использования у лиц в возрасте от 10 до 25 лет [40,41].

В сентябре 2015 г. Великобритания стала первой страной, внедрившей вакцинацию младенцев Bexsero (4CMenB) в финансируемую государством Национальную программу иммунизации. Объединенный комитет по вакцинации и иммунизации рекомендовал вводить младенцам вакцину Bexsero (4CMenB) по схеме: 2 + ревакцинация вместо лицензированной схемы из трех прививок (3 + ревакцинация) [42]. Решение было основано на результатах рандомизированного контролируемого исследования, в котором младенцы получали Bexsero (4CMenB) в возрасте 2, 4 и 6 месяцев, но образец крови, взятый через 1 месяц после второй прививки, показал, что почти все дети достигли пороговых значений серопротективных антител как минимум против одного вакцинного антигена [43]. Эффективность вакцины для младенцев оценивалась в 82,9% (в возрасте < 12 месяцев). Спустя 3 года Bexsero (4CMenB) продолжала защищать детей от В-менингококковой инфекции, по крайней

мере, до их трехлетнего возраста. По оценкам, было предотвращено 277 случаев МИ по сравнению с 169 подтвержденными случаями (сокращение на 62%) в течение первых 3 лет программы. Эта тенденция сохраняется и на четвертый год программы, с дальнейшим снижением заболеваемости В-менингококковой инфекции у детей в возрасте до 5 лет. Последующие исследования подтвердили решение Великобритании о введении сокращенной до двух прививок схемы вакцинации новорожденных. Клинические испытания продемонстрировали аналогичную иммуногенность у младенцев, получавших две прививки (в возрасте 3 и 5 месяцев), по сравнению с детьми, вакцинированными по схеме из трех прививок (в 2,5, 3,5 и 5 месяцев) [44]. Помимо Великобритании, Bexsero (4CMenB) была также внедрена в регионе Сагены-Лак-Сен-Жан в Квебеке (Канада) в 2014 г. в ответ на рост заболеваемости В-менингококковой инфекцией до 3,4 на 100 тыс. населения, что в 10 раз превышает общенациональный показатель [45]. Из 59 373 человек в возрасте от 2 месяцев до 20 лет, которые соответствовали критериям риска, 83% получили вакцину, и заболеваемость МИ серогруппы В среди целевой группы снизилась с 11,4 на 100 тыс. населения в 2006–2014 гг. до 0,4 на 100 тыс. населения в 2014–2018 гг. ($p < 0,0001$). Эффективность вакцины оценивалась в 79% (95% ДИ 231–99) за 4-летний период с общим снижением риска В-менингококковой инфекции на 86% (95% ДИ 2–98) [45]. Совсем недавно Андорра, Сан-Марино, Ирландия, Италия, Литва и несколько регионов Испании, включая Кастилию-Леон и Канарские острова, также внедрили Bexsero (4CMenB) в свои государственные программы иммунизации младенцев [46–52], а в Южной Австралии вакцина дополнительно предлагается детям младшего возраста и подросткам [53].

3.1. Реактогенность

Предварительные клинические испытания показали повышение температуры до высокого уровня, особенно у младенцев, получавших Bexsero (4CMenB) одновременно с другими плановыми прививками [54]. Сообщалось о лихорадке у 26–41% младенцев, получавших только Bexsero (4CMenB), и у 23–36% детей, привитых обычными вакцинами, по сравнению с 51–61% детей, вакцинированных Bexsero (4CMenB) одновременно с обычными плановыми вакцинами. В рандомизированном контролируемом исследовании сообщалось о значительно более низких показателях лихорадки, связанной с Bexsero (4CMenB) (особенно лихорадки $\geq 39,0^\circ\text{C}$), и побочных реакций у младенцев, получающих профилактический парацетамол (три дозы с интервалом в 4–6 часов, причем первая доза вводилась примерно во время вакцинации) по сравнению с теми, кто получил такую же прививку без парацетамола, без влияния на иммуногенность какого-либо из антигенов Bexsero (4CMenB) или обычных плановых вакцин [55]. Результаты исследования

Bexsero (4CMenB) были достаточно убедительными для Великобритании, чтобы рекомендовать профилактический прием парацетамола для младенцев, получающих эту вакцину наряду с их плановой иммунизацией в возрасте 8 и 16 недель, с первой дозой парацетамола, введенной примерно во время вакцинации, и двумя последующими дозами с 4–6-часовыми интервалами [56]. Опрос родителей в Великобритании показал, что подавляющее большинство согласилось бы на иммунизацию Bexsero (4CMenB), несмотря на высокую температуру, потому что боязнь того, что у их ребенка разовьется МИ, была намного сильнее, чем повышение температуры в поствакцинальный период [57]. Большинство родителей также не беспокоились о том, чтобы давать своим младенцам профилактические препараты, а именно парацетамол, для снижения риска нежелательных явлений, связанных с вакцинацией [57]. В Великобритании профилактический прием парацетамола не рекомендуется для ревакцинации через 1 год, потому что и родители, и медицинские работники выразили большую уверенность, что в том возрасте можно контролировать лихорадку и другие реакции, связанные с вакцинацией.

3.2. Безопасность

Поскольку Bexsero (4CMenB) является первой сложной рекомбинантной белковой вакциной, получившей лицензию, возникли опасения по поводу редких и/или долгосрочных побочных эффектов, которые могут быть выявлены только после масштабного применения. После первых трех миллионов доз вакцин, введенных почти 1,3 млн младенцев в возрасте от 2 до 18 месяцев в Великобритании, никаких проблем с безопасностью выявлено не было [58]. Не было доказательств повышенного риска судорог, болезни Кавасаки или синдрома внезапной детской смерти среди реципиентов Bexsero (4CMenB). Специально проведенный анализ не обнаружил признаков увеличения частоты фебрильных или афебрильных приступов после первой, второй и бустерной прививок Bexsero (4CMenB) [58], однако выявлено 160 случаев местных реакций, описываемых как стойкие узелки в месте инъекции, обычно без других местных симптомов, что впоследствии было включено в Сводку характеристик продукта [58]. Потенциальная проблема после внедрения Bexsero (4CMenB) заключалась в том, что побочные эффекты после первой прививки могут привести к тому, что родители будут избегать дальнейших вакцинаций своих младенцев и тем самым могут поставить под угрозу всю программу иммунизации. Однако опасения были напрасны, и 95% младенцев получали вторую прививку Bexsero (4CMenB) к 26-недельному возрасту [58].

В Квебеке (Канада) краткосрочный надзор за безопасностью после массовой вакцинации выявил частые реакции в месте инъекции

и повышение температуры, соответствующее данным клинических испытаний, но пришел к выводу, что общий краткосрочный профиль безопасности также приемлем для такой важной вакцины [59]. Между тем в ходе активного постмаркетингового наблюдения в течение первого года реализации программы было установлено несколько случаев нефротического синдрома, а дальнейшие исследования выявили синдром еще у четырех детей в возрасте 2–5 лет с началом болезни через несколько месяцев после вакцинации [60]. Среди вакцинированных Bexsero (4CMenB) детей в возрасте от 1 до 9 лет заболеваемость нефротическим синдромом была в 3,6 раза выше (95% ДИ 0,7–11,8, $p = 0,12$), чем в остальной части провинции за тот же период, и в 8,3 раза выше (95% ДИ 1,1–62,0, $p = 0,039$), чем за предыдущие 8 лет. Авторы пришли к выводу, что необходимы дополнительные, более масштабные исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть потенциальную связь с вакцинацией. В Германии постмаркетинговый надзор в 2013–2016 гг. не выявил каких-либо проблем с безопасностью, и, в частности, проверка историй болезни пациентов на иммуноопосредованные и неврологические заболевания не дала никаких сигналов об опасности [61].

Bexsero (4CMenB) в настоящее время одобрена более чем в 40 странах по всему миру, но лишь немногие внедрили вакцину в свои национальные программы иммунизации. В странах, где она внедрена, все, кроме Южной Австралии, прививают младенцев, поскольку в этих странах самая высокая заболеваемость В-менингококковой инфекцией [53,62].

Реальные данные об иммуногенности, эффективности, реактогенности и безопасности Bexsero (4CMenB), особенно у младенцев и маленьких детей, пока обнадеживают. Важным обстоятельством является то, что Bexsero (4CMenB) может защищать от других серогрупп менингококка, поскольку антигены в Bexsero (4CMenB) потенциально консервативны для всех штаммов менингококка. Индуцированные вакциной антитела у детей, иммунизированных Bexsero (4CMenB), например, обладают мощной бактерицидной активностью в сыворотке крови против гипервирулентного штамма серогруппы W, который в настоящее время вызывает вспышки в Великобритании и других странах [63].

Недавние лабораторные исследования также продемонстрировали широкую защиту, обеспечиваемую Bexsero (4CMenB)-индуцированными антителами против других серогрупп менингококка [64]. Тем не менее, демонстрация реальной защиты от МИ, не связанных с серогруппой В, представляет собой проблему из-за небольшого числа случаев среди детей в странах, которые обычно используют Bexsero (4CMenB). Хотя В-менингококковая инфекция наиболее распространена среди младенцев, во многих странах второй пик заболеваемости

приходится на подростковый возраст, где уровень носительства является самым высоким [65]. Если Bexsero (4CMenB) сможет предотвратить менингококковое носительство, то вакцинация подростков будет привлекательным вариантом из-за возможности формирования популяционного иммунитета, что продемонстрировано программой вакцинации С-менингококковой конъюгированной вакциной. [66] Однако одно из крупнейших исследований носительства, проведенное в Южной Австралии, не показало какого-либо воздействия Bexsero (4CMenB) на носительство менингококка [67]. Несмотря на первоначальные опасения относительно безопасности и эффективности этой новой вакцины на основе белковых компонентов, а также на ее высокую реактогенность, особенно у младенцев, вакцина Bexsero (4CMenB) была хорошо принята родителями и медицинскими работниками.

В настоящее время существуют реальные доказательства в поддержку более широкого использования вакцины в когорте наиболее восприимчивых к менингококковой инфекции лиц. Bexsero (4CMenB) получила разрешение на продажу, действительное на всей территории Европейского союза 14 января 2013 г. (European Medicines Agency, The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [cited 2018 May 24]. Доступно на: <http://www.ema.europa.eu/>).

4. Бивалентная рекомбинантная белковая

В-менингококковая вакцина

В 2014 г. в США была лицензирована и применена новая бивалентная В-менингококковая вакцина – Trumenba, или MenB-fHbp, или по обозначению белка rLP2086. Препарат состоит из двух рекомбинантных белков fHbp. Белок fHbp был идентифицирован как потенциальная мишень для вакцины из-за его свойства стимулировать сильный антителый ответ, способный убивать различные штаммы серогруппы В [68]. Функционально белок fHbp используется менингококком для уклонения от бактерицидной активности, опосредованной комплементом [69–72], и экспрессируется практически во всех изолятах *N. meningitidis* серогруппы В [73–75].

Штаммы менингококка серогруппы В содержат один из двух различных подсемейств белков fHbp: подсемейство А и подсемейство В, с 83–99% идентичностью последовательностей внутри подсемейств и только с 60–75% идентичностью последовательностей между подсемействами [75]. Примерно 70% инвазивных изолятов штаммов серогруппы В из США, Европы, Новой Зеландии и Южной Африки экспрессируют варианты подсемейства В fHbp, а 30% – варианты подсемейства А. Высокая идентичность последовательностей внутри подсемейств предполагает, что антитела, генерируемые против любого варианта белка fHbp подсемейства А, будут эффективны против любого

штамма серогруппы В с подсемейством А fHbp; подобный ответ можно ожидать для антител, индуцированных против вариантов подсемейства В и штаммов, экспрессирующих fHbp подсемейства В. Доклинические исследования подтвердили, что антитела к fHBP в основном специфичны для подсемейства и, следовательно, отвечают требованиям к вакцине, состоящей из белка каждого подсемейства fHbp. Данные предшествующих клинических исследований также подтвердили, что бивалентный fHbp эффективен против штаммов серогруппы В, вызывающих инвазивное заболевание [68,74,76,77].

Таким образом, бивалентный fHbp представляет собой вакцину на основе рекомбинантного очищенного белка, продуцируемого *E. coli* с помощью генной инженерии, для экспрессии высоких концентраций fHbp подсемейства А или В. За исключением вакцины Bexsero (4CMenB), экспрессия белка с использованием *E. coli* ранее не использовалась для других рекомбинантных белковых вакцин. Следует отметить, что рекомбинантные fHbp в двухвалентной вакцине Trumenba в отличие от четырехвалентной вакцины Bexsero (4CMenB) липидированы, что увеличивает иммуногенность препарата [68]. Вакцина Trumenba показана для активной иммунизации с целью предотвращения инвазивных заболеваний, вызванных *N. meningitidis* серогруппы В, у лиц в возрасте от 10 до 25 лет.

Заключение

Лицензирование представленных в обзоре двух новых вакцин (Bexsero и Trumenba) основывалось на иммуногенности и безопасности, а не на результатах окончательных клинических испытаний. С 2015 г. Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices) в США рекомендует использовать новые менингококковые В-вакцины для лиц с высоким риском инвазивного менингококкового заболевания. Вакцины не рекомендуются на регулярной основе из-за исторически низкого бремени менингококковой инфекции в Соединенных Штатах и из-за оставшихся без ответа вопросов, например, какова эффективность вакцин против инвазивной В-менингококковой инфекции?; снижают ли вакцины распространенность носоглоточного носительства менингококка, и, следовательно, смогут ли они способствовать формированию популяционного иммунитета? [78].

В РФ, по обобщенным данным за 10-летний период наблюдения, из 10 119 случаев заболеваний генерализованной формой менингококковой инфекции штаммы менингококка, серогруппы В преобладали в серогрупповом пейзаже инвазивных *N. meningitidis* и составили 26%, при этом на серогруппу А приходился 21%, С – 20%, W – 4%, другие серогруппы – 1%. Серогруппа не была установлена в 28% случаев. Наибольшее преобладание

штаммов серогруппы В определено в 2010 г. и 2014 г. (33% и 31% соответственно). С наибольшей частотой В-менингококковая инфекция регистрируется среди детей, и особенно среди детей первого года жизни (39%). Показатель летальности при В-менингококковой инфекции относится к категории «высокий» и составляет 21% (летальным исходом заканчивается каждый пятый случай заболевания).

Несмотря на высокое бремя В-менингококковой инфекции в РФ, и особенно лежащее на детское население страны, В-менингококковые вакцины на сегодняшний день в РФ на зарегистрированы, что связано с рядом причин, в том числе и с отсутствием данных об антигенной характеристике циркулирующих в стране штаммов В-менингококка.

Включение вакцин в национальные программы иммунизации требует тщательного всестороннего анализа, включающего, помимо всего прочего, анализ антигенных характеристик циркулирующих в стране штаммов, как это было сделано в Великобритании. Широко распространена

стратегия использования вакцин при вспышках В-менингококковой инфекции, что требует характеристики пептидных антигенов В-менингококковых штаммов, вызвавших вспышку, чтобы оценить, может ли вакцинация Vexsero и/или Trumenba предотвратить заболевание.

В российском Референс-центре по мониторингу за бактериальными менингитами на основании полногеномных данных о российских штаммах менингококка серогруппы В и индекса программы MenDeVAR, позволяющего дать оценку вероятной восприимчивости штаммов к индуцированному вакцинами иммунитету, установлено, что 50% изученных штаммов покрывались одной из двух или обеими В-менингококковыми вакцинами (неопубликованные данные). Это позволяет говорить об актуальности В-менингококковых вакцин для регистрации в Российской Федерации в формате реагирования на вспышки и указывает на необходимость разработки перспективных программ по разработке отечественных В-менингококковых вакцин.

Литература/References

1. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Kimberlin DW, Brady M, Jackson MA, Long SS, editors. Red book: Report of the 2015 committee on infectious diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015:547–57.
2. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1378–88.
3. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):774–83.
4. Roupheal NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis. *Methods Mol Biol*. 2012;799(3):1–20. PMID:21993636.
5. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcal sepsis, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007;369(9580):2196–210.
6. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, et al. Description and nomenclature of Neisseria meningitidis capsule locus. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):566–73.
7. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012;30(suppl. 2):B26–36.
8. WHO. Epidemic meningitis control in countries of the African meningitis belt, 2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;3(92):145–64.
9. European Center for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive meningococcal disease 2016. [accessed 2017 Oct 1].
10. Safadi MAP, de los Monteros LEE, Lopez EL, Saez-Llorens X, Lemos AP, Moreno-Espinosa S, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and recommendations for a new case definition from the Global Meningococcal Initiative. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12:903–15.
11. Martin NV, Ong KS, Howden BP, Lahra MM, Lambert SB, Beard FH, et al. Communicable Diseases Network Australia MenW Working Group. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia, 2013–2015. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016;40(4):2013–5.
12. Archer BN, Chiu CK, Jayasinghe SH, Richmond PC, McVernon J, Lahra MM, et al. Epidemiology of invasive meningococcal b disease in Australia, 1999–2015: Priority populations for vaccination. *Med J Aust*. 2017;207(9):382–7.
13. Australian Government, Department of Health. Invasive meningococcal disease national surveillance report 2017. (accessed 2017 Dec 28) [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/\\$File/Sept-2017-IMD Surveillance-report.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/5FEABC4B495BDEC1CA25807D001327FA/$File/Sept-2017-IMD%20Surveillance-report.pdf).
14. CDC. Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(August (30)):1018–9.
15. Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010;9(March (3)):285–98.
16. Pace D. Quadrivalent meningococcal ACYW-13S glycoconjugate vaccine for broader protection from infancy. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(May (5)):529–42.
17. Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu LM, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299(January (2)):173–84.
18. Finne J, Leinonen M, Makela PH. 1983. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis: implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*. 1983. 322:355–357.
19. Mandrell RE, Griffiss JM, Macher BA. Lipooligosaccharides (LOS) of Neisseria gonorrhoeae and Neisseria meningitidis have components that are immunochemically similar to precursors of human blood group antigens. *J Exp Med*. 1988;168:107–126.
20. Tsai CM, Civin CI. Eight lipooligosaccharides of Neisseria meningitidis react with a monoclonal antibody which binds lacto-N-neotetraose (Gal beta 1-4GlcNAc beta 1-3Gal beta 1-4Glc). *Infect Immun*. 1991;59:3604–3609.
21. Frasch CE, van Alphen L, Holst J, Poolman JT, Rosenqvist E. 2001. Outer membrane protein vesicle vaccines for meningococcal disease, p 81–107. In Pollard AJ, Maiden MCJ (ed), Meningococcal vaccines. Humana Press, Totowa, NJ.
22. Wedge E, Kuipers B, Bolstad K, van Dijken H, Froholm LO, Vermont C, et al. 2003. Antibody specificities and effect of meningococcal carriage in Icelandic teenagers receiving the Norwegian serogroup B outer membrane vesicle vaccine. *Infect Immun* 71:3775–3781.
23. Holst J, Oster P, Arnold R, et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1241–53.
24. Borrow R, Alarcon P, Carlos J, Caugant DA, Debbag R, Wals P De, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines*. 2017;0(0):1–16.
25. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011;86(47):521–40. Available from: <http://www.who.int/entity/wer/2011/wer8647.pdf?uaD1> PMID:22128384
26. Vipond C, Care R, Feavers IM. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection. *Vaccine*. 2012;30(suppl. 2):B10–7.
27. Masforrol Y, Gil J, Garcia D, Noda J, Ramos Y, Betancourt L, et al. A deeper mining on the protein composition of VA-MENGOC-BC: An OMV-based vaccine against N. meningitidis serogroup B and C. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13(11):2548–60.
28. Tappero J, Lagos R, Maldonado A, Plikaytis B, Williams D, Dykes J, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA*. 1999;281(16):1520–7.
29. de Kleijn ED, de Groot R, Labadie J, Labeber AB, van den Dobbelsteen G, van Alphen L, et al. 2000. Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer-membrane-vesicle vaccine in children of 2–3 and 7–8 years of age. *Vaccine* 18:1456–1466.
30. van den Dobbelsteen GP, van Dijken H, Hamstra HJ, Ummels R, van Alphen L, van der Ley P. 2004. From Hexamen to NonaMen: expanding a multivalent PorA-based meningococcal outer membrane vesicle vaccine, abstr P153. Abstr 14th Int Pathog Neisseria Conf, Milwaukee, WI, 5 to 10 September 2004.
31. Brehony C, Hill DM, Lucidarme J, Borrow R, Maiden MC. 2015. Meningococcal vaccine antigen diversity in global databases. *Euro Surveill* 20: pii 30084. <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21330>
32. Kaaijk P, van Straaten I, van de Waterbeemd B, Boot EPJ, Levels LMAR, van Dijken HH, van den Dobbelsteen GPJM. 2013. Preclinical safety and immunogenicity evaluation of a nonavalent PorA native outer membrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease. *Vaccine* 31:1065–1071.

33. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine* 2001;19(March (17–19)):2688–91.
34. Borrow R, Carlone GM, Rosenstein N, Blake M, Feavers I, Martin D, et al. *Neisseria meningitidis* group B correlates of protection and assay standardization – international meeting report Emory University, Atlanta, Georgia, United States, 16–17 March 2005. *Vaccine* 2006;24(June (24)):5093–107.
35. Tettelin H, Saunders NJ, Heidelberg J, Jeffries AC, Nelson KE, Eisen JA, et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 2000;287(March (5459)):1809–15.
36. Pizzo M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Arico B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science* 2000;287(March (5459)):1816–20.
37. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M, Arico B, Savino S, Santini L, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(July (29)):10834–9.
38. Ladhani SN, Campbell H, Parikh SR, et al. The introduction of the meningococcal B (MenB) vaccine (Bexsero®) into the national infant immunisation programme. New challenges for public health. *J Infect* 2015;71:611–4.
39. Vernikos G, Medini D. Bexsero® chronicle. *Pathog Glob Health* 2014;108:305–16.
40. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:608–12.
41. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: recommendations of the Advisory Committee on immunization practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1171–6.
42. JCVI JC on V and I. JCVI position statement on use of Bexsero meningococcal B vaccination in the UK, 2014. Available at: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf
43. Findlow J, Borrow R, Snape MD, et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis* 2010;51:1127–37.
44. Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R, et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: a randomised trial. *J Infect* 2018;76:258–69.
45. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, et al. Impact of a mass vaccination campaign against serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine* 2019;37:4243–5.
46. European Centre for Disease Prevention and Control. Expert opinion on the introduction of the meningococcal B (4CMenB) vaccine in the EU/EEA 2017; 2017.
47. ECDC. Vaccine Scheduler: 28. Lithuania recommended vaccines. vaccine Scheduler: Lithuania recommended vaccines, 2018. Available: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>
48. Gobierno de Canarias. Boletín Oficial de Canarias, 2019. Available at: <http://www.gobiernodecanarias.org/boc/2019/126/001.html> [Accessed 31 Oct 2019].
49. Boletín Oficial de Castilla Y León, 2019. Available: <http://bocyl.jcyl.es/boletines/2019/04/25/pdf/BOCYL-D-25042019-41.pdf> [Accessed 31 Oct 2019].
50. Govern d'Andorra. Prtogeix ELS teus fills, 2017 Published. Available: https://www.salut.ad/images/stories/Salut/pdfs/temes_salut/Targeto_Vacunes.pdf [Accessed 31 Oct 2019].
51. Repubblica Di San Marino. Vaccinazioni raccomandate. Istituto per La Sicurezza Sociale, 2017. Available at: <http://www.iss.sm/on-line/home/vaccini-e-vaccinazioni/vaccinazioni-raccomandate.html> [Accessed 31 Oct 2019].
52. Signorelli C, Chiesa V, Odone A. Meningococcal serogroup B vaccine in Italy: state-of-art, organizational aspects and perspectives. *J Prev Med Hyg* 2015;56:E125–32.
53. Government of South Australia, South Australian Meningococcal B expert working group. A meningococcal B program for South Australia public report, 2018. Available at: <https://www.sahealth.sa.gov.au>
54. Flacco ME, Manzoli L, Rosso A, et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:461–72.
55. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1993–2004.
56. Murdoch H, Wallace L, Bishop J, et al. Risk of hospitalisation with fever following menB vaccination: self-controlled case series analysis. *Arch Dis Child* 2017;102:894–8.
57. Jackson C, Yarwood J, Saliba V, et al. UK parents' attitudes towards meningococcal group B (menB) vaccination: a qualitative analysis. *BMJ Open* 2017;7:e012851.
58. Bryan P, Seabroke S, Wong J, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:395–403.
59. De Serres G, Billard M-N, Gariépy M-C, et al. Short-Term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018;36:8039–46.
60. De Serres G, Billard M-N, Gariépy M-C, et al. Nephrotic syndrome following fourcomponent meningococcal B vaccination: epidemiologic investigation of a surveillance signal. *Vaccine* 2019;37:4996–5002.
61. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro Surveill* 2018;23.
62. Whittaker R, Dias JG, Ramliani M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine* 2017;35:2034–41.
63. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016;22:309–11.
64. Biolchi A, De Angelis G, Moschioni M, et al. 4CMenB, A Multicomponent Meningococcal Vaccine Developed for Serogroup B Meningococcus Elicits CrossReactive Immunity Also Against Serogroups C, W and Y. In: 15th EMGM Congress. 83. Lisbon, Portugal, 2019. <http://emgm2019.pt/en/content/programme/abstract-book/abstract-book.html>
65. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet* 2014;384:2123–31.
66. Read RC, Dull P, Bai X, et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2017;35:427–34.
67. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, et al. Meningococcal B vaccine and meningococcal carriage in adolescents in Australia. *N Engl J Med*. In Press 2020;382:318–27.
68. Fletcher LD, Bernfield L, Barniak V, et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immun*. 2004;72:2088–2100.
69. Madico G, Welsch JA, Lewis LA, et al. The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance. *J Immunol*. 2006;177:501–510.
70. Giuntini S, Reason DC, Granoff DM. Complement-mediated bactericidal activity of anti-factor H binding protein monoclonal antibodies against the meningococcus relies upon blocking factor H binding. *Infect Immun*. 2011;79:3751–3759.
71. Schneider MC, Exley RM, Chan H, et al. Functional significance of factor H binding to *Neisseria meningitidis*. *J Immunol*. 2006;176:7566–7575.
72. Wright V, Hibberd M, Levin M. Genetic polymorphisms in host response to meningococcal infection: the role of susceptibility and severity genes. *Vaccine*. 2009;27:B90–B102.
73. McNeil LK, Murphy E, Zhao XJ, et al. Detection of LP2086 on the cell surface of *Neisseria meningitidis* and its accessibility in the presence of serogroup B capsular polysaccharide. *Vaccine*. 2009;27:3417–3421.
74. Jiang H-Q, Hoiseth SK, Harris SL, et al. Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*. 2010;28:6086–6093.
75. Murphy E, Andrew L, Lee K-L, et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis*. 2009;200:379–389.
76. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD, et al. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2013;31:1569–1575.
77. Nissen MD, Marshall HS, Richmond PC, et al. A randomized, controlled, phase 1/2 trial of a *Neisseria meningitidis* serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;32:364–371.
78. Lee H. Harrison, David S. Stephens Good News and Bad News – 4CMen B Vaccine for Group B *Neisseria meningitidis*. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382; 4: 376–378.

Об авторах

- **Ирина Станиславовна Королева** – д. м. н., заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. irina-korolev@yandex.ru, ORCID - 0000-0003-0578-146X.
- **Мария Александровна Королева** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии», Москва. korolevamar389@gmail.com, ORCID - 0000-0002-2714-1191.

Поступила: 17.09.2021. Принята к печати: 14.11.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Irina S. Koroleva** – Dr. Sci. (Med.), head of Laboratory for Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia. korolev@yandex.ru. ORCID - 0000-0003-0578-146X.
- **Maria A. Koroleva** – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory for Epidemiology of Meningococcal Infection and Purulent Bacterial Meningitis, Central Research Institute of Epidemiology Moscow, Russia. korolevamar389@mail.ru. ORCID - 0000-0002-2714-1191.

Received: 17.09.2021. Accepted: 14.11.2021.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.