

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-5-81-88>

Исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности Вакцины менингококковой полисахаридной групп А и С при иммунизации лиц в возрасте 18–60 лет

В. В. Романенко¹, В. И. Кузубов², Н. А. Цуканова³, А. А. Котова^{*4}¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург² ФГБУЗ МСЧ № 163 ФМБА России, г. Екатеринбург³ ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7» г. Екатеринбурга⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», г. Екатеринбург

Резюме

Актуальность. В Российской Федерации, несмотря на низкий в целом уровень заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ) в 2020–2021 гг., имеются субъекты, где уровень заболеваемости МИ превышает среднероссийский в 2–9 раз. На сегодняшний день самым надежным способом защиты от менингококковой инфекции является вакцинация. Однако практика здравоохранения до 2022 г. располагала только одной отечественной вакциной против серогруппы А менингококка.

Цель. Изучить безопасность, реактогенность и иммунологическую эффективность Вакцины менингококковой полисахаридной групп А и С производства АО «НПО «Микроген», Россия, при вакцинации лиц в возрастной группе 18–60 лет. **Материалы и методы.** В исследование было включено 100 человек в возрасте 18–60 лет (31,09 ± 1,13 год). Все участники исследования были распределены на две сопоставимые по составу группы. Для сравнения с исследуемой вакциной использовалась вакцина Менинго А+С®, Санофи Пастер, Франция (далее – МПВ2 АС). Сыворотки крови исследовались в РПГА. **Результаты и обсуждение.** Результаты исследования безопасности, реактогенности и иммуногенности Вакцины менингококковой групп А и С полисахаридной производства АО «НПО «Микроген» показали: в первые 7 дней после прививки в группе изучения поствакцинальные реакции были зарегистрированы у 12,0% (95% ДИ: 5,62–23,80%) привитых и у 10,0% (95% CI: 4,35–21,36%) в группе сравнения. Статистически значимой разницы между группами не отмечено ($p \geq 0,05$). Результаты исследования иммуногенности показали, что на 28-й день после однократной вакцинации как в группе привитых Вакциной менингококковой групп А и С полисахаридной, так и в группе сравнения (привитые МПВ2 АС) было отмечено статистически значимое нарастание титра антител в группе изучения и в группе сравнения соответственно 76,0% (95% ДИ: 62,59–85,70%) и 74,0% (95% ДИ: 60,45–84,13%), $\chi^2 = 0,0533$ и $p = 0,818$. **Заключение.** Вакцина менингококковая групп А и С полисахаридная характеризуется безопасностью, низкой реактогенностью и высокой иммуногенностью, сопоставимой с вакциной МПВ2 АС.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, Вакцина менингококковая групп А и С полисахаридная, менингококковая вакцина А+С полисахаридная, вакцина, вакцинация, менингит, безопасность, реактогенность, иммуногенность, взрослые, *N. meningitidis*

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Романенко В. В., Кузубов В. И., Цуканова Н. А. и др. Исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности Вакцины менингококковой групп А и С полисахаридной при иммунизации лиц в возрасте 18–60 лет. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(5):81-88. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-5-81-88>

Safety and Immunogenicity of Meningococcal Groups A and C Polysaccharide Vaccine in Adults 18–60 years of age

VV Romanenko¹, VI Kuzubov², NA Tsukanova³, AA Kotova^{**4}¹ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia² FMBA Medical Unit №163, Yekaterinburg, Russia³ Central city hospital №7, Yekaterinburg, Russia⁴ Centre for hygiene and epidemiology in Sverdlovsk region, Yekaterinburg, Russia

* Для переписки: Котова Алина Алексеевна, врач-эпидемиолог отдела эпидемиологических экспертиз, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», 620078, г. Екатеринбург, пер. Отдельный, 3. +7 (912) 671-38-53, факс: +7 (343) 374-47-03, Kotova_AA@66.rospotrebnadzor.ru. ©Романенко В. В. и др.

** For correspondence: Kotova Alina A., epidemiologist, Department of Epidemiological Expert Examinations, Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, 3, Otdelny Lane, Yekaterinburg, 620078, Russian Federation. +7 (912) 671-38-53, факс: +7 (343) 374-47-03, Kotova_AA@66.rospotrebnadzor.ru. ©Romanenko VV, et al.

Abstract

Relevance. In the Russian Federation, despite the low incidence rate in 2020–2021, there are subjects where the incidence rate of meningococcal infection (MI) exceeds the national average by 2–9 times. MI often becomes fulminant with an extremely rapid development of symptoms up to infectious and toxic shock, which limits the possibility of providing specialized care. Less than 24 hours may pass between the appearance of the first symptoms (nonspecific, similar to ARVI) and the development of shock with a fatal outcome. To date, the most reliable way to protect against meningococcal infection is vaccination. However, the healthcare system until 2022 could use only one domestic vaccine with one serogroup A. **Aims.** To study the safety, reactogenicity and immunological efficacy of Meningococcal A+C polysaccharide vaccine, manufactured by Microgen, Russia, when used in persons aged 18 to 60 years. **Materials and methods.** The study included 100 people aged 18–60 years who met the inclusion criteria, the average age of the participants was 31.09 ± 1.13 years. All study participants were evenly divided into two groups. The Meningo A+C® vaccine, Sanofi Pasteur, France (hereinafter referred to as MPV2 AC) was used as a comparison. PHA study was carried out using the test system «A set of diagnostic reagents for erythrocyte meningococcal polysaccharide groups A, B, C liquid according to TS 9388-004-68925985-10» manufactured by Bio-Diagnostics LLC, Russia (registration certificate No. FSR 2011/11185 dated 17.10.2011). **Results and discussion.** The results of the study assessing the reactogenicity and safety of the vaccine: in the first 7 days after vaccination, reactions were registered in 12.0% (95% CI: 5.62–23.80%) vaccinated with Meningococcal A+C polysaccharide vaccine, and in 10.0% (95% CI: 4.35–21.36%) in the comparison group, vaccinated with MPV2 AS. There was no statistically significant difference between the groups ($p \geq 0.05$). Results of the study assessing the immunogenicity: on the 28th day after single-dose immunization of the participants of the clinical trial, both in the group vaccinated with Meningococcal A+C polysaccharide vaccine, and in the control group (vaccinated with MPV2 AC), a statistically significant increase in antibody titer was noted, $p \leq 0.001$: 76.0% (95% CI: 62.59–85.70%) versus 74.0% (95% CI: 60.45–84.13%) in the control group, $\chi^2 = 0.0533$ and $p = 0.818$. **Conclusions.** Meningococcal A+C polysaccharide vaccine is characterized by safety, low reactogenicity and high immunogenicity comparable to the MPV2 AC vaccine.

Keywords: meningococcal infection, polysaccharide meningococcal vaccine, Meningococcal A+C polysaccharide vaccine, vaccine, vaccination, meningitis, safety, reactogenicity, immunogenicity, adults, *N. meningitidis*
No conflict of interest to declare.

For citation: Romanenko VV, Kuzubov VI, Tsukanova NA, et al. Safety and Immunogenicity of Meningococcal Groups A and C Polysaccharide Vaccine in Adults 18–60 years of age. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(5):81-88 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-5-81-88>

Введение

В XX веке в Российской Федерации зарегистрировано несколько подъемов заболеваемости МИ с периодичностью 10–25 лет и две эпидемии с взрывными пиками подъема в 1929–1932 и в 1968–1984 годах. С 1991 г. в стране наблюдался межэпидемический период, сохранявшийся, несмотря на возникновение отдельных вспышек, в течение 24 лет. Заболеваемость МИ имеет черты цикличности: на смену периоду с низким уровнем заболеваемости пришел период роста с пиком в 2017–2019 гг. В 2020 г. заболеваемость резко уменьшилась с 0,8 до 0,3 на 100 тыс. населения, что совпало с противоэпидемическими мероприятиями, направленными на борьбу с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Снижение заболеваемости в 2021 г. (0,2 на 100 тыс. населения) продолжилось относительно 2020 г. (на 15,4%). В 2021 г. заболеваемость МИ по сравнению со среднемноголетней (СМ) была в 3,5 раза ниже (0,2 против 0,7 на 100 тыс. населения).

В 2021 г. заболеваемость, превышающая СМ в 2–9 раз, зарегистрирована в Москве (1,1 на 100 тыс. населения), Чукотском автономном округе (2,0), Брянской (0,8), Астраханской (0,7), Пензенской (0,6), Новгородской областях (0,5). По данным Референс-центра мониторинга за бактериальными

менингитами, ежегодно увеличивается удельный вес лабораторно подтвержденных случаев генерализованных форм менингококковой инфекции (ГФМИ). В 2021 г. на долю этой формы пришлось 82,0% (в 2020 г. – 81,0%) от числа зарегистрированных случаев МИ. Дети болели ГФМИ в 7 раз чаще, чем взрослые. Традиционно группой наибольшего риска среди детей являлся возраст до пяти лет. Самая высокая заболеваемость ГФМИ среди подростков и взрослых отмечена в возрастной группе 20–24 года. В серогрупповой характеристике инвазивных штаммов выявлено преобладание *Neisseria meningitidis* серогруппы А (27,0%), затем по частоте выделения следовали штаммы серогруппы С (19,0%), В (13,0%), W (7,0%). Менингококк серогруппы Y выделен в 2 случаях ГФМИ, W/Y – в 3 случаях. У детей до 5 лет чаще выделяли серогруппу С, у лиц 20–24 лет – серогруппу А.

Длительный межэпидемический период, низкие показатели заболеваемости (0,2 на 100 тыс. населения), на фоне которых возникали эпидемические подъемы заболеваемости, высокий уровень циркуляции менингококков серогруппы А (27,0%) и С (19,0%), наличие неблагоприятных по менингококковой инфекции территорий, указывают на прогнозную вероятность возникновения очередного роста заболеваемости менингококковой инфекцией на территории РФ в ближайшие годы.

МИ часто имеет fulminantное течение с крайне быстрым нарастанием симптомов вплоть до инфекционно-токсического шока, что ограничивает возможность оказания специализированной помощи. Между появлениями первых симптомов (неспецифических, сходных с ОРВИ) и развитием шока с летальным исходом может пройти менее 24 часов. Это подчеркивает важность вакцинопрофилактики МИ [1–14].

Частота серьезных последствий менингита – 7,2% (в 1/3 – глухота), в 20% – множественные осложнения. Летальность – 5–10%, при менингококцемии – до 40% [15].

На сегодняшний день самым надежным способом защиты от менингококковой инфекции является вакцинация [16].

Разнообразие серогрупп менингококка и типоспецифический характер иммунного ответа создают основные сложности в разработке универсальной вакцины против МИ. Сегодня для специфической профилактики МИ в мире разработаны и применяются несколько вариантов вакцин (табл. 1) [17].

Полисахаридные менингококковые вакцины (MPSV). Первые MPSV серогрупп А и С были созданы более 40 лет назад в США и применены среди рекрутов. Затем испытания этих вакцин прошли в Европе, Латинской Америке и в России. До настоящего времени моно-, би-, три- и квадринальные полисахаридные вакцины против серогрупп А, С, W-135 и Y широко используются во всем мире. При этом выработка бактерицидных антител происходит только к менингококкам тех серогрупп, которые входят в состав вакцины, т.е. формируется типоспецифический иммунный ответ [18,19].

Конъюгированные менингококковые вакцины (MCV). Проблему вакцинации детей раннего возраста с формированием стойкой иммунной памяти позволили решить лицензированные в конце 90-х годов прошлого столетия конъюгированные с белком-носителем вакцины. Конъюгация менингококковых полисахаридов с дифтерийным или столбнячным анатоксином резко усиливает иммуногенность вакцины, в том числе у детей первого года жизни. Сам белковый носитель в силу его модификации полисахаридом и низкой концентрации не вызывает сильной иммунологической реакции на себя [20].

Первыми были лицензированы MCV серогруппы С – *Meningitec*, *Menjugate* и *NeisVac-C*. Они лицензированы для детей в возрасте старше 2 месяцев жизни, подростков и взрослых. Исследования иммуногенности этих препаратов у здоровых взрослых и подростков показали значительное повышение среднего геометрического титра антител через один месяц после вакцинации [19]. С 2005 г. в мире стали доступны квадринальные менингококковые вакцины ACWY – *Menactra*, *Menveo* и *Nimenrix*.

Однако практика здравоохранения в РФ до 2022 г. располагала только одной отечественной вакциной против серотипа А МИ.

Цель исследования – изучить безопасность, реактогенность и иммунологическую эффективность Вакцины менингококковой полисахаридной групп А и С производства АО «НПО «Микроген», Россия, при вакцинации лиц возрастной группы 18–60 лет.

Материалы и методы

В простое слепое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в параллельных

Таблица 1. Вакцины против менингококковой инфекции
Table 1. Vaccines against meningococcal disease

Тип вакцины / Type of vaccine	Серогруппы менингококка / Meningococcal serogroups
Полисахаридные вакцины (MPSV) / Polysaccharide vaccines	Моновалентные / Monovalent (A)
	Бивалентные / Bivalent (AC)
	Тривалентные / Trivalent (ACW)
	Квадринальные / Quadrivalent (ACWY)
Конъюгированные вакцины (MCV) / Conjugate vaccines: • с дифтерийным анатоксином / with diphtheria toxoid (MCV-DT) • со столбнячным анатоксином / with tetanus toxoid (MCV-TT)	Моновалентные / Monovalent (A)
	Моновалентные / Monovalent (C)
	Квадринальные / Quadrivalent (ACWY)
Вакцины против менингококка серогруппы B / Meningococcal serogroup B vaccines	Из белков наружной мембраны / From outer membrane proteins (OMP/OMV)
	Рекомбинантные / Recombinant (MenB-4C, MenB-FHbp)
Комбинированные вакцины / Combination vaccines	Против гемофильной инфекции типа b и менингококка серогруппы C / Against <i>Haemophilus influenzae</i> type b and meningococcal serogroup C disease (HibMenC)
	Против гемофильной инфекции типа b и менингококка серогрупп C и Y / Against <i>Haemophilus influenzae</i> type b and meningococcal serogroups C and Y disease (HibMenCY)

группа первоначально были включены 122 добровольца европеоидной расы в возрасте от 18 до 57 лет (средний возраст $31,1 \pm 1,1$). Вес добровольцев варьировал от 48,0 до 103,0 кг, рост от 156,0 до 190,0 см. Доля серопозитивных добровольцев к *N. meningitidis* серогруппы А составляла 4,1%, серогруппы С – 1,6%. Из всех добровольцев 100 человек удовлетворяли критериям включения в исследование: укладывались в возрастной интервал 18–60 лет; были здоровы; подписали информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании; были способны выполнять требования протокола (т.е. заполнять дневник самонаблюдения, приходить на контрольные визиты); имели отрицательный результат теста на беременность (для лиц женского пола); были проинформированы об использовании эффективных методов контрацепции в течение всего срока исследования и в течение 30 дней после окончания исследования; в анамнезе отсутствовала перенесенная МИ, а также указания о вакцинации против МИ; имели титры антител к *N. meningitidis* серогрупп А и С в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) в концентрации не более 1:10 (при защитной концентрации 1:40 и более); не имели гиперчувствительности к лактозе, а также к другим компонентам, входящим в состав препарата; отсутствовали в анамнезе аллергические заболевания и реакции, а также повышенная чувствительность к вакцинам; не страдали диабетом, тиреотоксикозом и другими заболеваниями эндокринной системы; не имели в анамнезе онкологических заболеваний или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, вирусные гепатиты В и С, сифилис; не были привиты другими инактивированными вакцинами в течение двух недель и живыми вакцинами в течение четырех недель до включения в данное исследование; не принимали длительно (более 14 дней) иммунодепрессанты или иммуномодуляторы в течение шести месяцев, предшествующих исследованию; у добровольцев, включенных в исследование, не планировалось других вакцинаций, не предусмотренных протоколом исследования, в ближайшие 30 дней от начала исследования.

Согласно проведенным расчетам, было установлено, что средний достоверный объем выборки в данном исследовании должен составлять не менее 44 добровольцев в группе. В итоге в исследовании участвовало 2 группы по 50 добровольцев.

В рамках исследования было организовано 9 визитов, включающих: подписание информированного согласия добровольцами, сбор и регистрацию основных данных их анамнеза, оценку соответствия критериям включения/исключения в исследование; физикальное обследование и определение витальных функций (температуры тела, артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоту дыхания и пульса); осмотр неврологом; отбор крови для РПГА для определения исходного титра антител к МИ, для общего

(клинический) и биохимического анализов (ОАК и БхАК), для определения общего IgE в сыворотке крови, для тестирования на ВИЧ-инфекцию, гепатиты В и С, сифилис; проведение общего анализа мочи (ОАМ), теста на беременность у женщин детородного возраста; заполнение индивидуальной регистрационной карты (ИРК). На втором визите была проведена предварительная термометрия, далее вакцинация против МИ с последующей термометрией (через 20 минут и через 2 часа), оценка местных и системных реакций после вакцинации, контроль за возможным развитием нежелательных явлений (НЯ) и серьезных нежелательных явлений (СНЯ). Через 6–12 часов после вакцинации врачом осуществлялся звонок добровольцу и заполнение ИРК. На 7-е сутки добровольцам был выдан дневник самонаблюдения для заполнения с 8-х по 28-е сутки от начала исследования. На 28-е сутки проводился сбор и анализ заполненных добровольцами дневников самонаблюдения. Добровольцы находились под наблюдением в течение двух месяцев после завершения исследования с целью изучения возможного отсроченного побочного действия вакцин.

В качестве исследуемого препарата применялась Вакцина менингококковая полисахаридная групп А и С (АО «НПО «Микроген»). В одной ампуле препарата находилось 5 доз. В каждой дозе вакцины содержался полисахарид *N. meningitidis* серогрупп А и С по 250 мкг. Вакцину вводили однократно подкожно в объеме 0,5 мл в область дельтовидной мышцы.

Вакциной сравнения был препарат Менинго А+С (Санofi Пастер, Франция) – менингококковая полисахаридная двухвалентная вакцина (далее – МПВ2 АС). МПВ2 АС представляла собой суспензию очищенных менингококковых полисахаридов *N. meningitidis* серогрупп А и С, содержащую по 50 мкг каждого из полисахаридов. Вакцину вводили подкожно однократно в дозе 0,5 мл в область дельтовидной мышцы.

Исследование одобрено Советом по этике Министерства здравоохранения Российской Федерации № 156 от 03.10.2017 года, локальными этическими комитетами (ЛЭК) исследовательских центров ФГБУЗ МСЧ № 163 ФМБА России (протокол заседания ЛЭК от 13.02.2018 года) и ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7» (протокол заседания № 94 ЛЭК от 12.02.2018 года).

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской Декларации и действующим законодательством Российской Федерации.

Исследование проходило с 04.02.2018 г. по 04.07.2018 г. на двух клинических базах – ФГБУЗ МСЧ № 163 ФМБА России и ГБУЗ СО «Центральная городская больница № 7». Сыворотки крови исследовались в РПГА («Набор реагентов Диагностикумы эритроцитарные менингококковые полисахаридные групп А, В, С жидкие

по ТУ 9388-004-68925985-10» производства ООО «Био-Диагностика», Россия (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11185 от 17.10.2011 г.).

Для статистической обработки результатов использовался программный пакет IBM SPSS Statistics версии 21. В качестве описательных групп использовались средние величины (M), стандартные отклонения (SD), стандартные ошибки (SEM), медиана (Me), двусторонние 95% доверительные интервалы (95% CI). Сравнение относительных (качественных) показателей в динамике проводилось с помощью критерия Мак-Немара, для межгруппового сравнения относительных показателей использовался критерий χ^2 и, при необходимости, точный критерий Фишера (если количество случаев было менее 5). Во всех вариантах использовались двусторонние варианты критериев. Критический уровень значимости для используемых критериев был принят равным 0,05.

Результаты

В первые 7 дней после прививки поствакцинальные реакции были зарегистрированы у 12,0% (95% ДИ: 5,62–23,80%) привитых Вакциной менингококковой полисахаридной групп А и С (АО «НПО «Микроген») и у 10,0% (95% ДИ: 4,35–21,36%) в группе сравнения (привитых МПВ2 АС), статистически значимой разницы между группами не отмечено ($p \geq 0,05$).

Из местных реакций наиболее часто регистрировалась болезненность в месте введения – 8,0%

(95% ДИ: 3,15–18,84%) у привитых Вакциной менингококковой полисахаридной групп А и С и 6,0% (95% ДИ: 2,06–16,22%) у привитых вакциной МПВ2 АС. Из системных реакций наиболее часто привитые отмечали повышение температуры тела до субфебрильных значений у 4,0% вакцинированных в каждой группе (95% ДИ: 1,10–13,46%, табл. 2).

По интенсивности все зарегистрированные реакции у привитых участников были слабой и средней силы, проходили самостоятельно, не требуя приема медикаментозных препаратов или оказания медицинской помощи.

В период наблюдения зарегистрированы НЯ у 4,0% (95% ДИ: 1,10–13,46%) участников исследования, привитых Вакциной менингококковой групп полисахаридной А и С и у 8,0% (95% ДИ: 8,34–28,51%) привитых вакциной сравнения МПВ2 АС. НЯ проявлялись в виде отклонения лабораторных показателей без каких-либо других патологических явлений, не требовали медикаментозной коррекции и исключения из исследования.

Безопасность вакцины оценивалась по изменению показателей жизненно важных функций, данных физикального осмотра, результатам ОАК, БхАК, уровня общего IgE, показателям ОАМ до и после вакцинации. Все показатели соответствовали возрастным нормам добровольцев, достоверно значимо не менялись во времени и были сопоставимы с группой сравнения.

Таблица 2. Частота реакции на введение вакцины в группе привитых в первые 7 суток
Table 2. Frequency of immunization reactions during the first 7 days after vaccine administration

Тип реакции / Type of reaction	Количество реакций в группах / Group-specific number of reactions			
	Группа Вакцины менингококковой полисахаридной групп А и С / Serotypes A and C polysaccharide meningococcal vaccine group, n=50		Группа МПВ2 АС / MPV2 AC group, n=50	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Местные реакции / Injection site reactions				
Гиперемия / Hyperemia	2	4,00 (1,10–13,46)	2	4,00 (1,10 –13,46)
Отечность / Swelling	1	2,00 (0,35–10,50)	–	–
Боль / Pain	4	8,00 (3,15–18,84)	3	6,00 (2,06-16,22)
Системные реакции / Systemic reactions				
Гипертермия / Hyperthermia	2	4,00 (1,10–13,46)	2	4,00 (1,10–13,46)
Миалгия / Myalgia	1	2,00 (0,35–10,50)	–	–
Головная боль / Headache	–	–	1	2,00 (0,35–10,50)
Слабость / Weakness	1	2,00 (0,35–10,50)	–	–
Утомляемость / Fatigue	–	–	1	2,00 (0,35–10,50)
Заложенность носа / Nasal congestion	–	–	1	2,00 (0,35–10,50)

Примечание: статистически значимых различий между исследуемыми группами не выявлено ($p > 0,05$).
 Note: no statistical differences between the groups were found ($p > 0,05$).

При иммунизации добровольцев уровень серопротекции составил в группе добровольцев, вакцинированных препаратом Вакцина менингококковая полисахаридная групп А и С, – 76,0% (95% ДИ: 62,59–85,70), МПВ2 АС – 74,0% (95% ДИ: 60,45–84,13). Статистически значимых различий между исследуемыми группами добровольцев по уровню серопротекции в отношении *N. meningitidis* серогрупп А и С выявлено не было ($p > 0,05$).

Результаты оценки иммуногенности для каждой из серогрупп представлены в таблице 3.

В таблице 4 представлены результаты сравнения уровней серопротекции по отдельным серотипам *N. meningitidis*. При сравнении иммуногенности Вакцины менингококковой полисахаридной групп А и С (АО «НПО «Микроген») и МПВ2 АС по серогруппам А и С было выявлено, что в обеих группах отмечается статистически значимое повышение титров антител (на 28-е сутки после вакцинации), как к серогруппе А, так и к серогруппе С в сравнении с исходными значениями ($p < 0,001$). Между исследуемыми группами статистически значимых различий по уровню серопротекции для данных серогрупп выявлено не было ($p > 0,05$).

Серопротекция к *N. meningitidis* серогруппы А отмечена у 90,0% (95% ДИ: 78,64–95,65%) привитых Вакциной менингококковой полисахаридной групп А и С (АО «НПО «Микроген») и в группе сравнения – у 94,0% (95% ДИ: 83,78–97,94%), статистически значимой разницы между группами установлено не было, $\chi^2 = 0,543$ и $p = 0,461$, соответственн к *N. meningitidis* серогруппы С у 76,0% (95% ДИ 62,59–85,70%) и у 74,0% (95% ДИ: 60,45–84,13%), статистически значимой разницы между группами также установлено не было, $\chi^2 = 0,053$ и $p = 0,818$.

Уровень сероконверсии и фактора сероконверсии у привитых также были сопоставимы: 84,0% (Вакцина менингококковая полисахаридная групп А и С) против 90,0% (МПВ2 АС). К *N. meningitidis* серогруппы А – 92,0% (фактор сероконверсии – 10,7%) у привитых Вакциной менингококковой

групп А и С против – 96,0% (фактор сероконверсии – 12,3%) у привитых МПВ2 АС. К *N. meningitidis* серогруппы С – 84,0% (фактор сероконверсии – 8,3%) у привитых Вакциной менингококковой полисахаридной групп А и С против – 90,0% (фактор сероконверсии – 7,8%) у привитых МПВ2 АС.

Обсуждение

Актуальность МИ высока и значима для РФ и всего мира. На сегодняшний день в мире широко используются вакцины для профилактики МИ, чего нельзя сказать про специфическую профилактику МИ в РФ.

Широкий охват населения вакцинацией от МИ служит надежной основой для активного вмешательства в эпидемический процесс и купирования распространения инфекций в преддверии очередного подъема заболеваемости.

АО «НПО «Микроген» была разработана Вакцина менингококковая полисахаридная групп А и С в соответствии с современными стандартами, произведенная на высокотехнологичном оборудовании. Доклинические исследования выполнены в полном объеме.

Данное клиническое исследование было проведено с целью определения основных свойств Вакцины менингококковой полисахаридной групп А и С для дальнейшего использования на территории РФ.

Безопасность и реактогенность

Безопасность и реактогенность оценивали по доле лиц с местными и системными реакциями, возникшими в течение первых 7 суток после вакцинации против МИ в группе изучения и группе сравнения; дополнительно оценивалась степень тяжести местных и системных реакций в каждой из групп; учитывалось общее количество участников исследования с НЯ в каждой группе, а также анализировалась информация по взаимосвязи иммунизации с развитием каждого из НЯ. Под НЯ в исследовании подразумевалось любое

Таблица 3. Результаты оценки иммуногенности
Table 3. Results of assessing vaccine immunogenicity

Вакцина менингококковая полисахаридная групп А и С / Serotypes A and C polysaccharide meningococcal vaccine				
Серогруппа / Serogroup	Серопротекция / Seroprotection	Сероконверсия / Seroconversion	Фактор сероконверсии / Seroconversion rate	СГТ / Geometric mean titer (95% CI)
A	90,0%	92,0%	10,7%	58,2% (43,9–77,1%)
C	76,0%	84,0%	8,3%	41,7% (30,8–56,4%)
A, C	76,0%	84,0%	–	–
МПВ2 АС / MPV2 AC				
A	94,0%	96,0%	12,3%	70,6% (56,0–79,0%)
C	74,0%	90,0%	7,8%	40,0% (31,4–51,0%)
A, C	74,0%	90,0%	–	–

Таблица 4. Иммуногенность исследуемых вакцин для *N. meningitidis* серогрупп А и С
Table 4. Immunogenicity of the vaccines against serogroups A and C *N. meningitidis* tested

Уровень серопротекции / Seroprotection rate	Группа исследования, вакцина / Study group, vaccine	
	Группа / Group 1 (Вакцина менингококковая полисахаридная групп А и С / Serotypes A and C polysaccharide meningococcal vaccine), n = 50	Группа / Group 2 (МПВ2 АС / MPV2 AC), n = 50
<i>Иммуногенность исследуемых вакцин для N. meningitidis</i> серогрупп А и С / Immunogenicity of vaccines against serogroups A and C <i>N. meningitidis</i> tested		
Число лиц, у которых титры антител к <i>N. meningitidis</i> серогрупп А и С (РПГА) на 28 сутки $\geq 1:40$ / The number of individuals whose meningococcal serogroups A and C (passive hemagglutination test) antibody titers on day 28 were $\geq 1:40$	38	37
% (95% ДИ / CI)	76,00 (62,59–85,70)	74,00 (60,45–84,13)
	p = 0,818, $\chi^2 = 0,053$	
<i>Иммуногенность исследуемых вакцин для N. meningitidis</i> серогруппы А / Immunogenicity of vaccines against serogroup A <i>N. meningitidis</i> tested		
Число лиц, у которых титры антител к <i>N. meningitidis</i> серогрупп А (РПГА) на 28 сутки $\geq 1:40$ / The number of individuals whose meningococcal serogroup A <i>N. meningitidis</i> (passive hemagglutination test) antibody titers on day 28 were $\geq 1:40$	45	47
% (95% ДИ / CI)	90,00 (78,64–95,65)	94,00 (83,78–97,94)
	p=0,461, $\chi^2=0,543$	
<i>Иммуногенность исследуемых вакцин для N. meningitidis</i> серогруппы С / Immunogenicity of vaccines against serogroup C <i>N. meningitidis</i> tested		
Число лиц, у которых титры антител к <i>N. meningitidis</i> серогрупп С (РПГА) на 28 сутки $\geq 1:40$ / The number of individuals whose meningococcal serogroup C <i>N. meningitidis</i> (passive hemagglutination test) antibody titers on day 28 were $\geq 1:40$	38	37
% (95% ДИ / CI)	76,00 (62,59–85,70)	74,00 (60,45–84,13)
	p = 0,818 $\chi^2 = 0,053$	

неблагоприятное клиническое явление (кроме реакций, охарактеризованных протоколом как местные и системные реакции), проявляющееся в ходе исследования и связанное по времени с применением лекарственного иммунобиологического препарата независимо от причинной связи с вакцинацией.

Оценка иммуногенности

Иммуногенность исследуемого препарата оценивали по доле лиц с титром антител 1:40 и выше к менингококковым полисахаридам А и С на 28-ой день (28 + 3) после проведения вакцинации в каждой из групп исследования.

Учитывая, что по условиям протокола в исследование были включены лица, имеющие титр антител

1:10 и менее к серогруппам менингококка А и С, то все участники до вакцинации считались серонегативными к МИ. На 28-й день после однократной иммунизации как в группе привитых Вакциной менингококковой полисахаридной групп А и С, так и в группе сравнения (вакцина МПВ2 АС) было отмечено статистически значимое нарастание титра антител к менингококку серогруппы С у 76,0% в изучаемой группе и у 74,0 % в группе сравнения и к менингококку серогруппы А у 90,0 % и у 94,0 % соответственно.

При сравнении иммуногенности Вакцины менингококковой групп полисахаридной А и С и МПВ2 АС было доказано, что как к *N. meningitidis* серогруппы А, так и к *N. meningitidis* серогруппы С отмечается статистически значимое повышение

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

титров антител на 28-е сутки после вакцинации в сравнении с исходными значениями ($p < 0,001$).

Заключение

Исследуемая Вакцина менингококковая полисахаридная групп А и С продемонстрировала высокий

профиль безопасности, низкую реактогенность и хорошую иммуногенность. По ключевым свойствам Вакцина менингококковая полисахаридная групп А и С сопоставима с вакциной МПВ2 АС.

Исследование финансировано АО «НПО «Микроген».

Литература

1. Ртищев А. Ю., Колтунов И. Е., Петряйкина Е. Е. и др. Современные возможности и перспективы вакцинопрофилактики менингококковой инфекции у детей. *Педиатрия. Трудный пациент* №1–2, том 15, 2017. С. 53–57.
2. Королева И. С., Белошицкий Г. В., Закроева И. М. и др. Менингококковая инфекция в Российской Федерации. *Медицинский алфавит* №6, том №1 Эпидемиология и гигиена. 2015 г., с. 27–28.
3. Акимкин В. Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия военнослужащих в современных условиях. *Гигиена и санитария*. №5, 2010 г., с. 63–66.
4. Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (April (16)):1511–20
5. Грицай М. И., Королева М. А., Фомкина Н. Н. и др. Эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекции в Москве. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2020;19(2): 56–62.
6. Королева И. С., Королева М. А. Мировой опыт применения менингококковых вакцин серогруппы В (обзор литературы). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(6):100–107.
7. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86(47):521–540.
8. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике менингококковой инфекции. Баранов А. А., Намазова-Баранова Л. С., ред. М.: ПедиатрЪ; 2016. 36 с.
9. Королева И. С., Белошицкий Г. В., Закроева И. М., Королева М. А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации. *Эпидемиология и гигиена. Медицинский алфавит*. 2015. Т. 1. №6. С. 27–28.
10. Устюгова Е. А., Никитюк Н. Ф., Обухов Ю. И. и др. Эпидемиологические аспекты менингококковой инфекции и вопросы вакцинопрофилактики // *Инфекционные болезни*. 2016. Т. 14, №1 С. 55–64.
11. Захаренко С. М. Пневмококковая и менингококковая инфекции: глобальные угрозы для организованных коллективов. Сб. материалов Всероссийской научно-практической конференции «Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций», Санкт-Петербург 10–11 декабря 2015 г. СПб.; 2015.
12. Харит С. М. Вакцинопрофилактика: проблемы и перспективы // *Журнал инфектологии*. 2009 – Т.1. – №1-С. 61–65.
13. Миронов К. О., Королева М. А., Платонов А. Е. и др. Генетическое типирование *Neisseria meningitidis*, циркулирующих в регионах России // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013. No 2.
14. Yadav S, Manghani M.V., Narayan D.A., et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-DT): a multicenter, open-label, non-randomized, phase III clinical trial. *Indian Pediatr.* 2014;51(6):451–456. doi: 10.1007/s13312-014-0435-7.
15. Chippaux J.-P., Debois H., Saliou P.A. Critical Review of Control Strategies against Meningococcal Meningitis Epidemics in Sub-Saharan African Countries. *Infection* No. 4, 2002. p. 216–224.
16. Намазова-Баранова Л. С., Новикова Д. А., Федосеев М. В. и др. Безопасность совместного применения четырехвалентной конъюгированной вакцины против менингококковой инфекции серогрупп А, С, Y, W-135 с другими вакцинными препаратами: проспективное исследование серии случаев среди детей здоровых и с различными отклонениями в состоянии здоровья. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(2): 156–162. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1717.
17. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal Vaccinations. *Infect Dis Ther.* 2016; 5(2): 89–112.
18. Костюкова Н. Н., Бехало В. А., Чернышова Т. Ф. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2014; 2: 73–9.
19. Дельвиг А. А., Семенов Б. Ф., Розенквист Э., Робинсон Д. Г. *Neisseria meningitidis*: от антигенной структуры к новому поколению вакцин. М.: Медицина; 2000;256. Goldblatt D, Borrow R, Miller E. Natural and vaccine-induced immunity and immunologic memory to *Neisseria meningitidis* serogroup C in young adults. *J Infect Dis.* 2002 Feb 1;185(3):397–400. doi: 10.1086/338474

References

1. Rtiščev AYu, Koltunov IE, Petryaykina EE, et al. Modern opportunities and prospects of vaccination against meningococcal disease in children. *Trudnyy patsient*. 2017;15(1–2):53–58. (In Russ.).
2. Korolyova IS, Beloshitskiy GV, Zakroeva IM, et al. Meningococcal disease in the Russian Federation. *Meditsinskiy alfavit*. 2015;1(6):27–28 (In Russ.).
3. Akimkin VG. Provision of armed force personnel with sanitary-and-epidemiological well-being under the current conditions. *Gigiena i Sanitariya*. 2010;(5):63–66 (In Russ.).
4. Tan LKK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1511–1520. doi: 10.1056/NEJMra0906357
5. Grițay MI, Koroleva MA, Fomkina NN, et al. Epidemiological characteristics of meningococcal infection in Moscow. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(2):56–62 (In Russ.)/ doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-56-62
6. Koroleva IS, Koroleva MA. World experience in the use serogroup B meningococcal vaccines (literature review). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(6):100–107 (In Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-6-100-107
7. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86(47):521–539.
8. Federal Clinical Recommendations «Immunoprophylaxis against Meningococcal Disease in Children». Ed.: Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Moscow: *Pediatr Publ.*; 2016 (In Russ.).
9. Ustyugova EA, Nikityuk NF, Obukhov Yul, et al. Epidemiological aspects of meningococcal infection and problems of vaccine prophylaxis. *Infektsionnye bolezni*. 2016;14(1):55–64 (In Russ.). doi: 10.20953/1729-9225-2016-1-55-64
10. Zakharenko SM. Pneumococcal and meningococcal infections: global threats to organized groups. In: Bel'skikh AN, ed. *Unresolved Issues of Etiotropic Therapy of Current Infections: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference, St. Petersburg, December 10–11, 2015*. St. Petersburg: Interregional Public Organization «Man and His Health», 2015 (In Russ.).
11. Kharit SM. Vaccination: problems and perspectives. *Zhurnal infektologii*. 2009;1(1):61–65 (In Russ.).
12. Mironov KO, Koroleva MA, Platonov AE, et al. Genetic typing of *Neisseria meningitidis* circulating in the regions of Russia. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2013;(2):36–40 (In Russ.).
13. Yadav S, Manghani MV, Narayan DA, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-DT): a multicenter, open-label, non-randomized, phase III clinical trial. *Indian Pediatr.* 2014;51(6):451–456. doi: 10.1007/s13312-014-0435-7
14. Chippaux JP, Debois H, Saliou P.A. A critical review of control strategies against meningococcal meningitis epidemics in sub-Saharan African countries. *Infection*. 2002;30(4):216–224. doi: 10.1007/s15010-002-3012-2
15. Namazova-Baranova LS, Novikova DA, Fedoseenko MV, et al. Safety of combination of a tetravalent meningococcal conjugate vaccine against serogroups A, C, Y, W-135 with other vaccine preparations: a prospective study of a series of cases among healthy children and children with various health abnormalities. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2017;16(2):156–162 (In Russ.). doi: 10.15690/vsp.v16i2.1717
16. Crum-Cianflone N, Sullivan E. Meningococcal vaccinations. *Infect Dis Ther.* 2016;5(2):89–112. doi: 10.1007/s40121-016-0107-0
17. Kostyukova NN, Bekhalo VA, Chernyshova TF. Meningococcal infection in Russia: the past and the immediate prospects. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2014;(2):73–79 (In Russ.).
18. Goldblatt D, Borrow R, Miller E. Natural and vaccine-induced immunity and immunologic memory to *Neisseria meningitidis* serogroup C in young adults. *J Infect Dis.* 2002;185(3):397–400. doi: 10.1086/338474
19. Del'vig AA, Semenov BF, Rozenkvist E, Robinson DG. [*Neisseria meningitidis*: From Antigenic Structure to a New Generation of Vaccines.] Moscow: *Meditsina Publ.*; 2000 (In Russ.)

Об авторах

- **Виктор Васильевич Романенко** – д. м. н., профессор кафедры эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы ФГБОУ ВО УГМУ МЗ РФ, г. Екатеринбург, Россия. +7 (912) 241-13-79, romanenko.v47@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9977-8845>.
- **Владимир Иванович Кузубов** – начальник ФГБУЗ МСЧ № 163 ФМБА России, г. Екатеринбург, Россия. +7 (383) 347-28-89, msch163@fmbamail.ru.
- **Наталья Алексеевна Цуканова** – заведующая поликлиникой № 3 ФГБУЗ СО «Центральная городская больница №7» г. Екатеринбурга, Россия. +7 (343) 347-15-04, cgb7@cgb7.ru.
- **Алина Алексеевна Котова** – врач-эпидемиолог ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», г. Екатеринбург, Россия. +7 (912) 671-38-53, Kotova_AA@66.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5298-3526>.

Поступила: 20.09.2023. Принята к печати: 20.10.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Viktor V. Romanenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Epidemiology, Public Health and Organization of State Sanitary and Epidemiological Service, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia. +7 (912) 241-13-79, romanenko.v47@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-9977-8845>.
- **Vladimir I. Kuzubov** – Head of the Medical Unit No. 163, Yekaterinburg, Russia. +7 (383) 347-28-89, msch163@fmbamail.ru.
- **Natalya A. Tsukanova** – Head of Polyclinic No. 3, Central City Hospital No. 7, Yekaterinburg, Russia. +7 (343) 347-15-04, cgb7@cgb7.ru.
- **Alina A. Kotova** – epidemiologist, Center for Hygiene and Epidemiology in the Sverdlovsk Region, Yekaterinburg, Russia. +7 (912) 671-38-53, Kotova_AA@66.rospotrebnadzor.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5298-3526>.

Received: 20.09.2023. Accepted: 20.10.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.