

Безопасность и иммуногенность 4-валентной конъюгированной менингококковой вакцины (MenACWY-D) для детей в возрасте от 9 до 23 месяцев в Российской Федерации: результаты российской части международного исследования в России и Индии¹

О. А. Перминова¹, В. В. Романенко², В. Ю. Родникова³, С. М. Харит⁴, Й. Толлот⁵, В. Бош-Кастеллс⁶, А. В. Гольдштейн^{*7}

¹ Детская городская поликлиника № 5, Пермь, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Частный медицинский центр «Губернский лекарь», Мурманск, Россия

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санофи Пастер, Лион, Франция

⁶ Санофи Пастер, Марси л'Этуаль, Франция

⁷ Санофи Пастер, Москва, Россия

Резюме

Задача. Оценка переносимости, безопасности и иммуногенности 4-валентной конъюгированной менингококковой вакцины MenACWY-D, вводимой 2-кратно детям 1–2 года жизни в Российской Федерации. **Участники исследования.** 100 детей в возрасте 9–17 месяцев, ранее не привитых против менингококковой инфекции. **Методы.** Осуществлялось внутримышечное введение двух доз вакцины MenACWY-D с интервалом в 3–6 месяцев. Титры антител к менингококкам серогрупп А, С, W и Y определяли с помощью теста бактерицидной активности сыворотки в присутствии человеческого комплемента до 1-й вакцинации и через 28 дней после 2-й вакцинации. Участники с титрами $\geq 1:8$ считались защищенными от менингококковой инфекции, вызванной соответствующей серогруппой менингококков. **Результаты.** После двукратной вакцинации уровень серопротекции в отношении указанных четырех серогрупп менингококков был достигнут у 92,9–99,0% привитых детей. Не сообщалось о немедленных нежелательных явлениях после любой из 2-х доз изучаемой вакцины. Частота местных и общих ожидаемых нежелательных реакций после любой из 2-х доз вакцины составила 45% и 40% соответственно, по выраженности они были преимущественно слабыми и исчезали в течение 3 дней. В целом не отмечено увеличения реактогенности вакцины после введения 2-й дозы по сравнению с 1-й дозой. Неожидаемые нежелательные явления были зарегистрированы у 10% участников исследования, из которых только одно (диарея, прекратившаяся в течение одного дня) по заключению врача-исследователя было причинно-обусловлено изучаемой вакциной. Ни одно из нежелательных явлений не привело к досрочному завершению участия в исследовании. Зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление, которое врач-исследователь определил как не имеющее причинно-обусловленной связи с изучаемой вакциной. **Выводы.** Двукратная иммунизация вакциной MenACWY-D у детей 1–2 года жизни в РФ была безопасной, хорошо переносилась и индуцировала выраженный бактерицидный гуморальный иммунный ответ против менингококков серогрупп А, С, W и Y.

Ключевые слова: менингококковая вакцина, безопасность, реактогенность, дети

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Перминова О. А., Романенко В. В., Родникова В. Ю. и др. Безопасность и иммуногенность 4-валентной конъюгированной менингококковой вакцины (MenACWY-D) для детей в возрасте от 9 до 23 месяцев в Российской Федерации: результаты российской части международного исследования в России и Индии. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020; 19 (2): 70–78. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-70-78>.

¹ Суммарные результаты по двум странам опубликованы ранее (Javadkar B, Ghosh A, Kompithra RZ, Aswasthi S, Perminova O, Romanenko V, Rodnikova V, Kharit S, Thollot Y, Bosch-Castells V, Goldstein A, Dubey H. Safety and immunogenicity of a two-dose schedule of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in Russian and Indian children aged 9 to 23 months. *Indian Pediatr* 2018; 55:1050–1055)

* Для переписки: Гольдштейн Александр Валерьевич, ведущий медицинский эксперт региона Евразия/Турция, Санофи Пастер, Москва. alexander.goldstein@sanofi.com. ©Перминова О. А. и др.

Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACWY-D) in Children 9–23 Months of Age in Russian Federation: Results of Russian Part of International Study in Russia and IndiaOA Perminova¹, VV Romanenko², VYu Rodnikova³, SM Kharit Susanna⁴, Y Thollot⁵, B Bosch-Castells⁶, AV Goldstein*⁷¹ City Children's Polyclinic No 5, Perm, Russia² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia³ Private medical center "Gubernsky Lekar", Murmansk, Russia⁴ Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia⁵ Sanofi Pasteur, Lyon, France⁶ Sanofi Pasteur, Marcy l'Etoile, France⁷ Sanofi Pasteur, Moscow, Russia**Abstract**

Aim. Assessment of tolerability, safety and immunogenicity of the 4-valent conjugated meningococcal MenACYW-D vaccine, administered 2 times to children 1–2 years of age in the Russian Federation. **Study participants.** 100 children aged 9–17 months not previously vaccinated against meningococcal infection. **Methods.** Two doses of the MenACYW-D vaccine were administered intramuscularly at intervals of 3–6 months. Antibody titers for meningococci of serogroups A, C, W, and Y were determined using a serum bactericidal assay in the presence of human complement before the 1st vaccination and 28 days after the 2nd vaccination. Participants with titers $\geq 1:8$ were considered protected from meningococcal infection caused by the corresponding serogroup of meningococci. **Results.** After two vaccinations, the level of seroprotection in relation to these four serogroups of meningococci was achieved in 92.9–99.0% of vaccinated children. No immediate adverse events were reported after any of the 2 doses of the vaccine studied. The frequency of local and general expected adverse reactions after any of the 2 doses of the vaccine was 45% and 40%, respectively, in terms of severity they were mostly weak and disappeared within 3 days. In general, there was no increase in the reactogenicity of the vaccine after administration of the 2nd dose compared to the 1st dose. Unexpected adverse events were recorded in 10% of the study participants, of which only one (diarrhea that stopped within one day) at the conclusion of the research physician was a causally related with the vaccine. None of the adverse events led to the early termination of participation in the study. One serious adverse event has been reported, which the physician has identified as not having a causal relationship with the vaccine being studied.

Conclusions. Two dose immunization with the MenACWY-D vaccine in children 1–2 years of age in the Russian Federation was safe, well tolerated, and induced a pronounced bactericidal humoral immune response against meningococci of serogroups A, C, W, and Y.

Key words: meningococcal vaccine, safety, reactogenicity, children

No conflict of interest to declare.

For citation: Perminova OA, Romanenko VV, Rodnikova VYu et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MenACWY-D) in Children 9–23 Months of Age in Russian Federation: Results of Russian Part of International Study in Russia and India/ *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020; 19 (2): 70–78 (In Russ.). [https://doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-2-70-78](https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-2-70-78).

Введение

Менингококковая инфекция вызывается грамотрицательным аэробным диплококком *Neisseria meningitidis*, который передается только от человека к человеку. Менингококки колонизируют носоглотку у 10–20% здоровых взрослых людей и передаются воздушно-капельным путем [1]. Генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) характеризуются быстрым развитием и нарастанием тяжести клинической симптоматики и высокими показателями летальности. Чаще всего ГФМИ проявляются в виде менингита, с быстрым возникновением лихорадки, головной боли и ригидности затылочных мышц, нередко сопровождаемых светобоязнью, тошнотой, рвотой и нарушениями сознания различной степени тяжести. В 5–20% случаев ГФМИ развивается менингококковый сепсис (без менингита), который характеризуется внезапной лихорадкой, сыпью и зачастую гипотензией, шоком, острым

кровозлиянием в надпочечники и полиорганной недостаточностью [2]. По имеющимся оценкам, несмотря на существующие методы лечения, ГФМИ приводят к смерти 10–15% заболевших; уровень же летальности при менингококковом сепсисе может достигать 40% [2]. Кроме того, ГФМИ могут приводить к необратимым осложнениям, в том числе, к потере слуха, нарушениям зрения, моторным дефектам, судорожному синдрому, ампутации конечностей и к поведенческим расстройствам у примерно 20% выживших пациентов [2,3].

Заболеваемость ГФМИ колебалась от 1–3 (во многих развитых странах) до 10–25 на 100 тыс. населения (в некоторых развивающихся странах) [4]. В Российской Федерации заболеваемость ГФМИ снизилась с 5,0 (1989 г.) до 1,9 на 100 тыс. населения (2007 г.), однако заболеваемость у детей младше 14 лет оставалась относительно стабильной с 1997 по 2007 гг., в пределах от 8 до 11 на 100 тыс. детей соответствующего возраста

* For correspondence: Goldstein Alexander, leading medical expert of Eurasia/Turkey region, Sanofi Pasteur, Moscow, Russia. alexander.goldstein@sanofi.com. © Perminova OA et al.

[5]. Кроме того, несмотря на то, что ГФМИ могут развиваться в любом возрасте, наиболее высокая заболеваемость наблюдается у детей в возрасте до 5 лет – в 2016 г. она составила около 4 на 100 тыс., что примерно в 27 раз выше, чем у взрослых (0,15 на 100 тыс.) [6].

Из 12 известных серогрупп менингококков шесть (А, В, С, W, X и Y) вызывают подавляющее большинство случаев ГФМИ в мире [7,8]. В Российской Федерации серогруппы А, В и С отвечают за большинство случаев ГФМИ инвазивной менингококковой инфекции [6]. Тем не менее, в России, как и в ряде других стран мира (Англия, Шотландия, Нидерланды, Испания, Швеция, Франция, Канада, Австралия, ЮАР, Чили и др.), в настоящее время наблюдается существенное нарастание доли ГФМИ, вызванных серогруппой W [9–17].

Конъюгированные вакцины являются более предпочтительными, чем полисахаридные, вследствие их более высокой иммуногенности (особенно у детей в возрасте младше 2 лет), более длительного сохранения иммунитета, формирования Т-клеток памяти, а также снижения частоты носительства менингококков на слизистых носоглотки. Последнее может (при достижении достаточного охвата вакцинацией) обеспечивать эффект популяционного иммунитета [8,18,19]. Менингококковая вакцина против серогрупп А, С, W и Y, конъюгированная с дифтерийным анатоксином (MenACYW-D; Менактра, Санофи Пастер, США) в настоящее время одобрена для активной иммунизации против ГФМИ более чем в 60 странах мира [20]. Впервые данная вакцина была зарегистрирована в США в 2005 г. и одобрена для использования у детей в возрасте 9–23 месяцев по схеме: две дозы вакцины, вводимые с интервалом не менее 3 месяцев, а также для лиц в возрасте от 2 до 55 лет в виде однократной вакцинации [21].

В настоящее время в Российской Федерации и Индии зарегистрированы одно-, двух- и четырехвалентные менингококковые вакцины против серогрупп А, AC и ACWY. На момент начала данного исследования в РФ и Индии вакцина MenACYW-D была зарегистрирована для лиц в возрасте 2–55 лет. В связи с этим было проведено исследование по оценке иммуногенности и безопасности вакцины MenACYW-D для детей в возрасте от 9 до 23 месяцев. Спонсором исследования являлась компания Санофи Пастер. Исследование было международным и проводилось одновременно в России и Индии. В настоящей публикации представлены результаты российской части исследования. Обобщенные результаты по двум странам были опубликованы ранее [22].

Материалы и методы

План исследования

С 25 июня 2013 г. по 9 апреля 2014 г. в четырех клинических центрах в РФ было

проведено открытое, простое, исследование фазы III (NCT01890759; универсальный номер исследования базы данных ВОЗ: U1111-1122-2171).

Исследование осуществлялось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации и правилами Надлежащей клинической практики и утверждено Советом по этике МЗ РФ, а также этическими комитетами каждого исследовательского центра. Родитель/родители всех детей, участвовавших в исследовании, дали письменное информированное согласие на участие своего ребенка в исследовании и присутствовали при каждом визите в исследовательский центр в рамках исследования.

Участники исследования

Критерии для включения детей в исследование: гражданство Российской Федерации, в возрасте 9–17 месяцев в момент отбора в исследование. Критерии для невключения детей в исследование: высокий риск развития менингококковой инфекции в анамнезе; острое заболевание/инфекция любой степени тяжести; повышение аксиллярной температуры тела $\geq 37,0$ °C в день вакцинации; нарушения гемостаза или применение антикоагулянтов в предшествующие три недели; тромбоцитопения или иммунодефицитные состояния. Кроме того, исключались дети, получавшие иммуносупрессивные препараты или другую вакцину в течение четырех недель до или после исследуемой вакцины, а также дети, ранее привитые против менингококковой инфекции.

Объем выборки из 100 участников в Российской Федерации был произвольным для того, чтобы гарантировать 90 подлежащих оценке участников из Российской Федерации, учитывая предполагаемый уровень отсева, составляющий 10%.

Вакцинация

Участники получали по две дозы вакцины MenACYW-D (объем одной дозы – 0,5 мл) посредством внутримышечной инъекции (в переднебоковую поверхность бедра или в дельтовидную мышцу (введение вакцины в дельтовидную мышцу могло использоваться только у детей в возрасте ≥ 12 мес.). Вторую дозу вакцины вводили через 3–6 месяцев после 1-й дозы. Каждая доза вакцины была приготовлена в изотоническом растворе хлорида натрия, забуференном фосфатом натрия, и содержала менингококковые капсульные полисахариды (А, С, Y, и W: 4 мкг каждый) конъюгированные с ~48 мкг дифтерийного анатоксина.

Оценка иммуногенности и безопасности

Пробы крови брали непосредственно перед введением 1-й дозы и через 28–35 дней после введения 2-й дозы, замораживали и хранили при температуре -20 °C до анализа на иммуногенность в центральной лаборатории компании-спонсора исследования (Глобальная клиничко-иммунологическая

лаборатория, Санофи Пастер, Свифтуотер, США). Титры антител к серогруппам менингококков А, С, W и Y определяли с помощью теста бактерицидной активности сыворотки в присутствии человеческого комплемента (SBA-НС), выраженные среднегеометрическим титров (СГТ) SBA-НС, как описано ранее [23]. В данном исследовании титры $\geq 1:8$ считались серопротективными, несмотря на имеющиеся данные о том, что титр 1:4 может считаться протективным, более высокий титр был выбран в качестве критерия серологической защиты [24].

Безопасность оценивали с помощью мониторинга нежелательных реакций (НР) или явлений (НЯ). Мониторинг участников проводили в течение 30 минут после каждой инъекции на предмет регистрации НР или НЯ немедленного типа. Кроме того, в течение первых семи дней после каждой дозы родители ребенка регистрировали в стандартизованных дневниках наблюдения ожидаемые (т.е. по определению считающиеся причинно-обусловленными исследуемым препаратом и указанные в дневниках наблюдения), общие (лихорадка, рвота, необычный плач, вялость, потеря аппетита и раздражительность) и местные (болезненность, покраснение и уплотнение в месте инъекции) нежелательные реакции. Неожидаемые НЯ и НР регистрировали в течение первых 28 дней после каждой дозы. Неожидаемыми НЯ считали любые нежелательные явления, не указанные в дневниках наблюдения и возникшие в первые 28 дней после введения каждой дозы вакцины, вне зависимости от предположительной причинно-следственной связи между вакцинацией и развитием нежелательного явления. В том случае, если, по мнению врача-исследователя, имелись основания предполагать наличие такой причинно-следственной связи, нежелательное явление классифицировалось как нежелательная реакция. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) регистрировали на всем протяжении периода исследования.

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения SAS Версии 9.2 или более поздней версии (Институт SAS, Кэри, Северная Каролина, США).

Все запланированные анализы были описательными, без проверки гипотез. Популяция для

полного анализа (ППА) состояла из всех участников, которые получили как минимум 1 дозу исследуемой вакцины; популяция для анализа безопасности состояла из всех участников из ППА с имеющимися данными по безопасности. Для каждой серогруппы (А, С, W и Y), количество и доля участников с титрами $\geq 1:8$ (серопротекция) до 1-й вакцинации и через 28–35 дней после 2-й вакцинации рассчитывалась при 95% доверительном интервале с помощью точного биномиального метода Клоппера-Пирсона.

Результаты и обсуждение

Исходные характеристики участников исследования

В 4 исследовательских центрах в Российской Федерации было включено 100 детей. Демографические характеристики включенных в исследование участников представлены в таблице 1. Все набранные российские участники получили первую дозу вакцины MenACYW-D, 98 участников получили обе дозы вакцины MenACYW-D и завершили исследование. Два ребенка прекратили участие в исследовании до получения 2-й вакцинации по решению родителей. В обоих случаях выбывание из исследования не было связано с развитием нежелательных явлений или нежелательных реакций после вакцинации.

Иммуногенность

До вакцинации показатели серопротекции (титр SBA-НС $\geq 1:8$) против серогруппы А менингококка (40%) были выше, чем показатели для остальных серогрупп (диапазон 4–7% в обеих странах) (рис. 1). После 2-кратной вакцинации у 92,9–99,0% детей (в зависимости от серогруппы) отмечена серопротекция в отношении четырех серогрупп менингококка, входящих в вакцину. Кроме того, у 80,6–90,8% участников отмечалось ≥ 4 -кратное увеличение титров SBA-НС после 2-й вакцинации в сравнении с исходным уровнем.

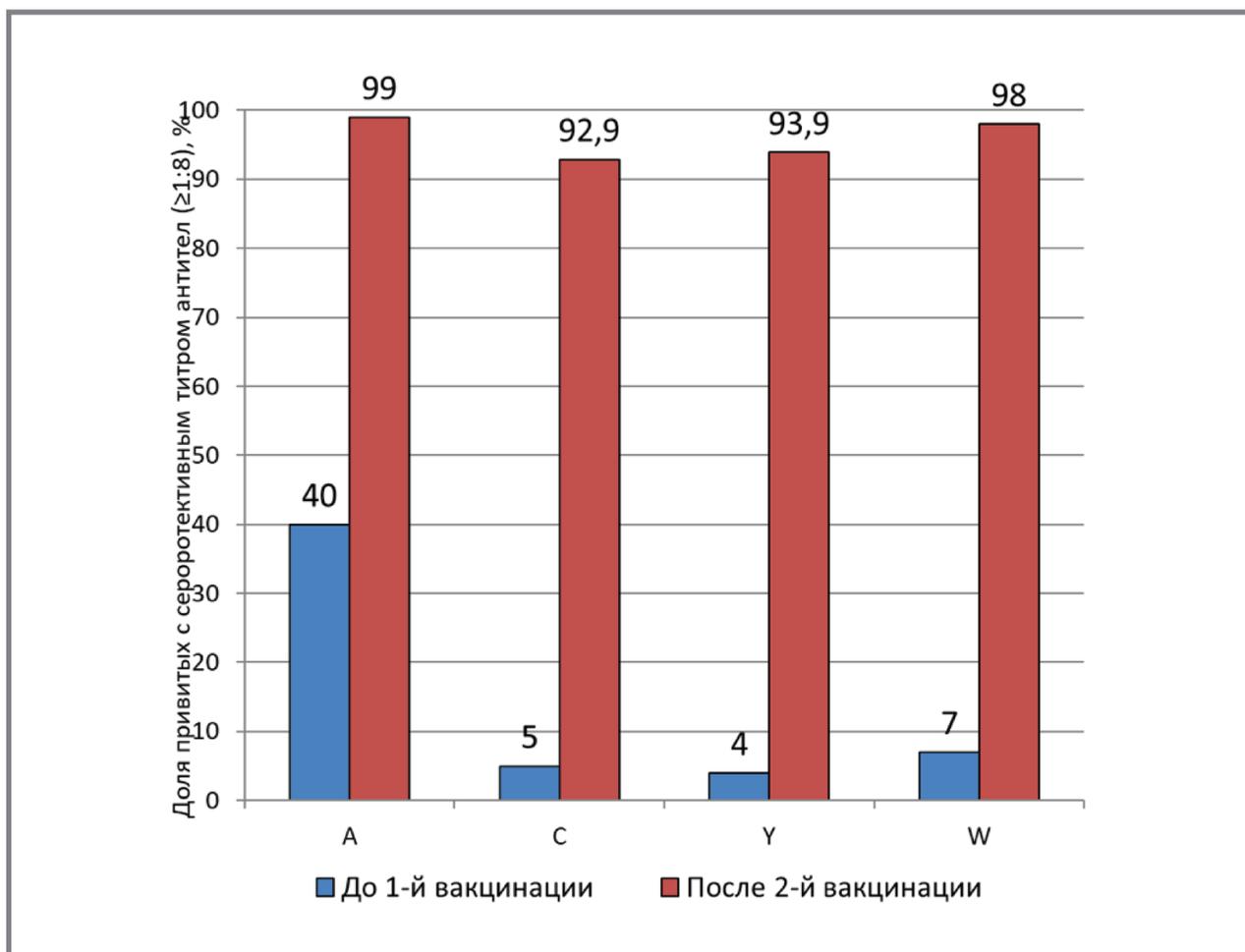
Значение среднегеометрического титров SBA-НС после 2-кратной вакцинации было значительно выше, чем до вакцинации, в отношении всех четырех серогрупп (табл. 2). До вакцинации среднегеометрическое титров (в единицах обратных

Таблица 1. Демографические характеристики участников исследования, n = 100
Table 1. Demographic characteristics of study participants, n=100

Пол/Sex М (%) /Ж (%) Males (%) /Females (%)	41,0/59,0
Соотношение по полу (М/Ж) Males:Females ratio	0,69
Возраст на момент набора в исследование, мес. Age at the time of study enrollment, months	13,5 (2,7)
Средний (SD) / Mean (SD) Медиана (диапазон) Median (range)	13,9 (9,0–17,9)

Примечание: SD – стандартное отклонение
 Note: SD – standard deviation

Рисунок 1. Серопротекция (доля участников с титром SBA-HC $\geq 1:8$) до вакцинации и после 2-кратной вакцинации
 Figure 1. Seroprotection (percentage of participants with SBA-HC titer $\geq 1:8$) at baseline and after dose 2



разведению) составляло в отношении серогруппы А 5,43 (95% ДИ 4,76–6,18); серогруппы С – 2,39 (95% ДИ 2,19–2,62), серогруппы Y – 2,30 (95% ДИ 2,05–2,57), серогруппы W – 2,46 (95% ДИ 2,14–2,83), увеличившись после 2-й вакцинации до 142 (95% ДИ 108–188), 59,6 (95% ДИ 42,7–83,2), 55,6 (95% ДИ 42,7–72,3) и 99,9 (95% ДИ 79,9–125) соответственно. Кратность нарастания титра антител относительно исходного уровня после 2-й вакцинации колебалась – в 24,1 раза (95% ДИ 17,9–32,5 – серогруппа Y) до в 40,4 раза (95% ДИ 30,7–53,3 – серогруппа W).

Безопасность

Частота возникновения нежелательных явлений и нежелательных реакций после любой из двух введенных доз вакцины представлена в таблицах 3–5. После введения какой-либо из доз вакцины MenACYW-D не отмечалось нежелательных явлений и нежелательных реакций немедленного типа (см. табл. 3). Как минимум одна ожидаемая поствакцинальная реакция (местная или общая; после любой из 2-х доз вакцины) регистрировались в общей сложности у 61% участников. Среди ожидаемых нежелательных реакций наиболее часто

отмечались покраснение в месте инъекции (у 35% привитых после любой из 2-х доз вакцины), раздражительность (у 29% привитых) и уплотнение в месте инъекции (у 24% привитых) (см. табл. 4). Большинство ожидаемых реакций в месте инъекции и ожидаемых общих реакций отмечались в течение первых трех дней после инъекции, по выраженности относились к степени 1 (слабые) и исчезали в течение трех дней. В целом не отмечалось увеличения реактогенности вакцины после введения 2-й дозы. Лихорадка после введения любой из 2-х доз вакцины отмечалась у 6% привитых.

Неожидаемые нежелательные явления были зарегистрированы у 10% детей (см. табл. 3). Не ожидаемые НЯ в месте инъекции зарегистрированы не были. Только одно не ожидаемое НЯ было серьезным (назофарингит, см. ниже). Также только одно неожиданное несерьезное НЯ по заключению врача-исследователя имело причинно-связанным с вакцинацией (диарея).

Наиболее частые неожиданные нежелательные явления отмечались с частотой, $\leq 5\%$ (табл. 5). Только одно неожиданное нежелательное явление (диарея степени 3, которая прекратилась в течение одного дня) связывалось врачом-исследователем

Таблица 2. Среднегеометрическое титров (СГТ) антител до и после вакцинации и кратность нарастания титров
Table 2. Geometric mean titer (GMT) of antibodies before and after vaccination and geometric mean titer ratio

	СГТ до 1-й вакцинации (n=100) GMT before 1st vaccination (n=100)	СГТ после 2-й вакцинации (n=98) GMT after 2nd vaccination (n=98)	Кратность прироста титра (n=98) GMT ratio (n=98)
Серогруппа А Serogroup A	5,43 95% ДИ 4,76–6,18 95% CI 4,76–6,18	142,0 95% ДИ 108–188 95% CI 108–188	25,9 95% ДИ 19,1–35,1 95% CI 19,1–35,1
Серогруппа С Serogroup C	2,39 95% ДИ 2,19–2,62 95% CI 2,19–2,62	59,6 95% ДИ 42,7–83,2 95% CI 42,7–83,2	24,8 95% ДИ 17,6–34,9 95% CI 17,6–34,9
Серогруппа Y Serogroup Y	2,30 95% ДИ 2,05–2,57 95% CI 2,05–2,57	55,6 95% ДИ 42,7–72,3 95% CI 42,7–72,3	24,1 95% ДИ 17,9–32,5 95% CI 17,9–32,5
Серогруппа W Serogroup W	2,46 95% ДИ 2,14–2,83 95% CI 2,14–2,83	99,9 95% ДИ 79,9–125 95% CI 79,9–125	40,4 95% ДИ 30,7–53,3 95% CI 30,7–53,3

Таблица 3. Доля участников с ≥ 1 нежелательной реакцией или явлением после введения любой из 2-х доз вакцины, n = 100

Table 3. Proportion of study participants with ≥ 1 adverse reaction or adverse event after administration of any of 2 vaccine doses, n = 100

Немедленные НР/НЯ, n (%) Immediate ARs/AEs, n (%)	0
Ожидаемые нежелательные реакции, n (%) Solicited adverse reaction, n (%)	61 (61,0)
Местные реакции, n (%) Local reactions, n (%)	45 (45,0)
Общие реакции, n (%) Systemic reactions, n (%)	40 (40,0)
Не ожидаемые НЯ, n (%) Unsolicited AEs, n (%)	10 (10,0)
Несерьезные общие НЯ, n (%) Non-serious systemic AEs, n (%)	9 (9,0)
Не ожидаемые НР, n (%) Unsolicited ARs, n (%)	1 (1,0)
Несерьезные местные реакции, n (%) Non-serious local ARs, n (%)	0
Несерьезные общие реакции, n (%) Non-serious systemic ARs, n (%)	1 (1,0)
Серьезные нежелательные явления, n (%) Serious AEs, n (%)	1 (1,0)
Смерть, n (%) Death, n (%)	0

Примечание: НР – нежелательные реакции, НЯ – нежелательные явления
 Note: AR – adverse reaction, AE – adverse event

с исследуемой вакциной и, таким образом, было перекалифицировано как неожиданная нежелательная реакция. Ни одно несерьезное нежелательное явление не привело к досрочному выбыванию из исследования.

Четырнадцать неожиданных несерьезных НЯ (в основном относящихся к инфекционным заболеваниям) было зарегистрировано у 8 привитых (8%). Среди этих 14 неожиданных несерьезных НЯ было отмечено 5 случаев назофарингита (у 4 участников), 3 случая респираторной инфекции (у 2 участников), 2 случая респираторной вирусной инфекции (у 1 участника), 2 случая ринита (у 2 участников),

1 случай фарингита (у 1 участника) и 1 случай синусита (у 1 участника). Два неожиданных несерьезных НЯ (диарея и ринит) были отнесены к степени 3 по выраженности. Частота развития неожиданных НЯ и их природа были сходны после 1-го и 2-го введения вакцины.

Зарегистрировано одно серьезное нежелательное явление: назофарингит, потребовавший госпитализации. Данное явление не было врачом-исследователем признано в качестве имеющего связь с исследуемым препаратом. В ходе проведения исследования не было зарегистрировано случаев со смертельным исходом.

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

Таблица 4. Доля участников с ≥ 1 ожидаемой нежелательной реакцией после введения любой из 2-х доз вакцины, $n = 100$

Table 4. Proportion of study participants with ≥ 1 solicited adverse reaction after administration of any of 2 vaccine doses, $n = 100$

Местные реакции, n (%) Local reactions, n (%)	45 (45,0)
Уплотнение, n (%) Induration, n (%)	24 (24,0)
Покраснение, n (%) Redness, n (%)	35 (35,0)
Припухлость, n (%) Swelling, n (%)	13 (13,0)
Общие реакции, n (%) Systemic reaction, n (%)	40 (40,0)
Лихорадка, n (%) Fever, n (%)	6 (6,0)
Рвота, n (%) Vomiting, n (%)	2 (2,0)
Необычный плач, n (%) Abnormal crying, n (%)	15 (15,0)
Сонливость, n (%) Drowsiness, n (%)	22 (22,0)
Потеря аппетита, n (%) Loss of appetite, n (%)	21 (21,0)
Раздражительность, n (%) Irritability, n (%)	29 (29,0)

Таблица 5. Доля участников с ≥ 1 не ожидаемым нежелательным явлением после введения любой из 2-х доз вакцины, $n=100$

Table 5. Proportion of study participants with ≥ 1 unsolicited adverse event after administration of any 2 vaccine doses, $n=100$

Диарея, n (%) Diarrhea, n (%)	1 (1,0)
Рвота, n (%) Vomiting, n (%)	1 (1,0)
Пирексия, n (%) Pyrexia, n (%)	1 (1,0)
Назофарингит, n (%) Nasopharyngitis, n (%)	4 (4,0)
Респираторная инфекция, n (%) Respiratory infection, n (%)	2 (2,0)
Кашель, n (%) Cough, n (%)	1 (1,0)

Проведенное исследование продемонстрировало, что 2-кратная иммунизация вакциной MenACYW-D, вводимой с интервалом в 3–6 месяцев, хорошо переносится и индуцирует выработку бактерицидных антител в защитном уровне против каждой из четырех менингококковых серогрупп, входящих в вакцину, у $\geq 93\%$ российских детей в возрасте 9–17 месяцев. В целом, СГТ против четырех серогрупп менингококков после завершения курса вакцинации возросло в 24–40 раза от исходного уровня, а у $\geq 81\%$ участников отмечалось увеличение титров антител в 4 раза или более. Эти результаты хорошо согласуются с результатами других исследований вакцины MenACYW-D в той же возрастной группе [23,25] и в более старших возрастных группах [20,26].

Иммунизация вакциной MenACYW-D у детей 9–24 мес. жизни может стать важным дополнением к стратегии контроля менингококковой инфекции в РФ, поскольку самые высокие показатели ГФМИ в России регистрируются среди детей в возрасте до 5 лет [4–7]. Кроме того,

вакцинацию против менингококковой инфекции в данной возрастной группе проще организовать, поскольку вакцина MenACYW-D может вводиться одновременно с другими стандартными вакцинами Календаря прививок (например, с вакцинами против кори-паротита-краснухи, конъюгированной пневмококковой вакциной, комбинированной 5-компонентной вакциной), которые рутинно применяются в этой возрастной группе [23,25]. Необходимость дополнительных визитов родителей и ребенка в ЛПО в таком случае отсутствует. При одновременном введении с другими вакцинами MenACYW-D индуцирует выраженный иммунный ответ и, как правило, хорошо переносится; одновременное введение MenACYW-D с перечисленными выше вакцинами не оказывает негативного эффекта действия на их иммуногенность и профиль безопасности [23,25]. Расширение возрастных показаний вакцины MenACYW-D для детей 9–23 месяцев позволяет обеспечить прямую защиту детей этого возраста от тяжелых форм ГФМИ, вызванных менингококками серогрупп А, С, W и Y. В России

в 2016 г. доля указанных 4-х серогрупп среди всех случаев ГФМИ с установленной серогруппой у детей до 5 лет составила 57% (подсчитано на основании данных [26]). Вакцина MenACWY-D в настоящее время может быть использована у лиц в возрасте от 9 месяцев до 55 лет, обеспечивая возможность значительного влияния на заболеваемость менингококковой инфекцией в популяции в целом.

Ограничениями исследования является его не слепой и не сравнительный дизайн. Кроме того, в отсутствие контрольной группы, вполне возможно, что частота некоторых зарегистрированных в ходе исследования нежелательных явлений (в особенности, общих) может отражать их фоновые показатели, отмечаемые в популяции без какого-либо вмешательства. Исследование не идентифицировало серьезных проблем, связанных с безопасностью вакцины. Кроме того, отсутствовали

случаи выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений/нежелательных реакций, а единственный случай серьезного нежелательного явления (назофарингит с госпитализацией) не был врачом-исследователем связан с вакциной.

Полученные в ходе исследования результаты согласуются с результатами предыдущих клинических исследований вакцины MenACWY-D у детей 9–23 месяцев и подтверждают возможность ее применения в данной возрастной группе.

Заключение

В ходе проведенного исследования, проведенного в Российской Федерации, продемонстрирована безопасность, хорошая переносимость и высокая иммуногенность конъюгированной менингококковой вакцины MenACWY-D при введении ее детям в возрасте 9–23 месяцев.

Литература

- Harrison LH, Granoff DM, Pollard AJ. Meningococcal capsular group A, C, W, and Y conjugate vaccines. In: *Vaccines*. 7th edn. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018: 619–643.
- Cohn A, Mootrey G. Meningococcal Disease. In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 13th ed. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Centers for Disease Control and Prevention. Washington D.C., 2015. Доступно на: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/mening.pdf.
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 2):B3–B9.
- 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 populations. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18: 15–30.
- Титова Л. В., Самодова О. В., Бузинов П. В., Гордиенко Т. А. Эпидемиология менингококковой инфекции в Архангельской области. *ЭпиНорт* – 2010. – Т. 11. № 1. – С. 10–15.
- Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации, 2016 год». М., 2017.
- Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013; 11: 17.
- Borrow R, Alarcon P, Carlos J 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; 16: 313–328.
- Knol MJ, Hahné SJM, Lucidarme J et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Publ Health* 2017; 2: e473–e482.
- Tsang RSW, Hoang L, Tyrrell GJ et al. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009–2016. *Can Dis Commun Rep* 2017; 43: 144–149.
- Bassi C, Taha MK, Merle C et al. A cluster of invasive meningococcal disease (IMD) caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W among university students, France, February to May 2017. *Euro Surveill* 2017; 22 (28): pii=30574.
- Lucidarme J, Scott KJ, Ure R et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill* 2016; 21 (45): pii=30395.
- von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C et al. Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. *Clin Infect Dis* 2008; 46:377–386.
- Araya P, Fernández J, Del Canto F et al. *Neisseria meningitidis* ST-11 clonal complex, Chile, 2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 339–341.
- Martin NV, Ong KS, Howden BP 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: e454–e459.
- Abad R, Vázquez JA. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect* 2016; 73: 296–297.
- Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J et al. R. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 578–585.
- Pelton SI, Gilmet GP. Expanding prevention of invasive meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 717–727.
- Borrow R, Caugant DA, Ceyhan M et al. Global Meningococcal Initiative (GMI). Meningococcal disease in the Middle East and Africa: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative. *J Infect* 2017; 75: 1–11.
- Robertson CA, Greenberg DP, Hedrick J et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of meningococcal (groups A, C, W, and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2016; 34:5273–5278.
- Sanofi Pasteur. Menactra®, Meningococcal (groups A, C, Y and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. Highlights of Prescribing Information. 2016.
- Javadekar B, Ghosh A, Kompithra RZ et al. Safety and immunogenicity of a two-dose schedule of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in Russian and Indian children aged 9 to 23 months. *Indian Pediatr* 2018; 55: 1050–1055.
- Pina LM, Bassily E, Machmer A et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1173–1183.
- Santos GF, Deck RR, Donnelly J et al. Importance of complement source in measuring meningococcal bactericidal titers. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001; 8: 616–623.
- Noya F, McCormack D, Reynolds DL et al. Safety and immunogenicity of two doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine or one dose of meningococcal group C conjugate vaccine, both administered concomitantly with routine immunization to 12- to 18-month-old children. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25: 211–216.
- Yadav S, Manglani 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: 451–456.

References

- Harrison LH, Granoff DM, Pollard AJ. Meningococcal capsular group A, C, W, and Y conjugate vaccines. In: *Vaccines*. 7th edn. Edited by Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018: 619–643.
- Cohn A, Mootrey G. Meningococcal Disease. In: *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*. 13th ed. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. Centers for Disease Control and Prevention. Washington D.C., 2015. Доступно на: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/mening.pdf.
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012; 30 (Suppl 2):B3–B9.
- 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 populations. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18: 15–30.
- Титова ЛВ, Самодова ОВ, Бузинов РВ, Гордиенко ТА. Эпидемиология менингококковой инфекции в Архангельской области. *ЭпиНорт*. 2010; 11 (1): 10–15 (In Russ.).
- Information and analytical review «Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation, 2016». Moscow. 2017 (In Russ.).

Practical Aspects of Epidemiology and Vaccine Prevention

7. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013; 11: 17.
8. Borrow R, Alarcon P, Carlos J 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; 16: 313–328.
9. Knol MJ, Hahné SJM, Lucidarme J et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Publ Health* 2017; 2: e473–e482.
10. Tsang RSW, Hoang L, Tyrrell GJ et al. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009–2016. *Can Dis Commun Rep* 2017; 43: 144–149.
11. Bassi C, Taha MK, Merle C et al. A cluster of invasive meningococcal disease (IMD) caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W among university students, France, February to May 2017. *Euro Surveill* 2017; 22 (28): pii=30574.
12. Lucidarme J, Scott KJ, Ure R et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill* 2016; 21 (45): pii=30395.
13. von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C et al. Respiratory and Meningeal Disease Surveillance in South Africa. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. *Clin Infect Dis* 2008; 46:377–386.
14. Araya P, Fernández J, Del Canto F et al. *Neisseria meningitidis* ST-11 clonal complex, Chile, 2012. *Emerg Infect Dis* 2015; 21: 339–341.
15. Martin NV, Ong KS, Howden BP 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: e454–e459.
16. Abad R, Vázquez JA. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect* 2016; 73: 296–297.
17. Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J et al. R. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 578–585.
18. Pelton SI, Gilmet GP. Expanding prevention of invasive meningococcal disease. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 717–727.
19. Borrow R, Caugant DA, Ceyhan M et al. Global Meningococcal Initiative (GMI). Meningococcal disease in the Middle East and Africa: Findings and updates from the Global Meningococcal Initiative. *J Infect* 2017; 75: 1–11.
20. Robertson CA, Greenberg DP, Hedrick J et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of meningococcal (groups A, C, W, and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2016; 34:5273–5278.
21. Sanofi Pasteur. Menactra®, Meningococcal (groups A, C, Y and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. Highlights of Prescribing Information. 2016.
22. Javadekar B, Ghosh A, Kompithra RZ et al. Safety and immunogenicity of a two-dose schedule of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in Russian and Indian children aged 9 to 23 months. *Indian Pediatr* 2018; 55: 1050–1055.
23. Pina LM, Bassily E, Machmer A et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants and toddlers: three multicenter phase III studies. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 1173–1183.
24. Santos GF, Deck RR, Donnelly J et al. Importance of complement source in measuring meningococcal bactericidal titers. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001; 8: 616–623.
25. Noya F, McCormack D, Reynolds DL et al. Safety and immunogenicity of two doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine or one dose of meningococcal group C conjugate vaccine, both administered concomitantly with routine immunization to 12- to 18-month-old children. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014; 25: 211–216.
26. Yadav S, Manglani 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: 451–456.

Об авторах

- **Ольга Александровна Перминова** – к. м. н., заместитель главного врача по медицинской части Городской детской клинической поликлиники № 5, Пермья. perminova20062006@yandex.ru.
- **Виктор Васильевич Романенко** – д. м. н., доцент кафедры эпидемиологии Уральского государственного медицинского университета, Екатеринбург. romanenko.v47@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9977-8845.
- **Вера Юрьевна Родникова** – врач аллерголог-иммунолог в медицинский центр «Губернский лекарь», Мурманск. rodnikova.v@bk.ru.
- **Сусанна Михайловна Харит** – д. м. н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний, Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, Санкт-Петербург. kharit-s@mail.ru
- **Йэль Толлот** – менеджер по клиническим исследованиям, Санофи Пастер, Лион, Франция. Yael.Thollot@sanofi.com.
- **Валери Бош-Кастеллс** – биостатистик, Санофи Пастер, Лион, Франция. Valerie.BoschCastells@sanofi.com.
- **Александр Валерьевич Гольдштейн** – ведущий медицинский эксперт региона Евразия/Турция, Санофи Пастер, Москва. alexander.goldstein@sanofi.com.

Поступила: 15.07.2019. Принята к печати: 18.03.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Olga A. Perminova** – Cand. Sci. (Med.), medical deputy head of City Clinical Children's Polyclinic No 5, Perm, Russia. perminova20062006@yandex.ru.
- **Viktor V. Romanenko** – Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor of Department of Epidemiology, Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia. romanenko.v47@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9977-8845.
- **Vera Yu. Rodnikova** – allergologist-immunologist of medical center «Gubernski Lekar», Murmansk, Russia. rodnikova.v@bk.ru.
- **Susanna M. Kharit** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Infectious Diseases Prevention of Children's Scientific and Clinical Center on Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia. kharit-s@mail.ru.
- **Yael Thollot** – clinical trial manager, Sanofi Pasteur, Lyon, France. Yael.Thollot@sanofi.com.
- **Valerie Bosch-Catells** – biostatistician, Sanofi Pasteur, Lyon, France. Valerie.BoschCastells@sanofi.com.
- **Alexander V. Goldstein** – leading medical expert of Eurasia/Turkey region, Sanofi Pasteur, Moscow, Russia. alexander.goldstein@sanofi.com.

Received: 15.07.2019. Accepted: 18.03.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.