

Двенадцатая межрегиональная научно-практическая конференция
«За здоровое детство – за счастливое завтра!»

Нереализованные возможности вакцинации против менингококковой инфекции

Виктор Васильевич Романенко

д.м.н., заслуженный врач РФ

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования

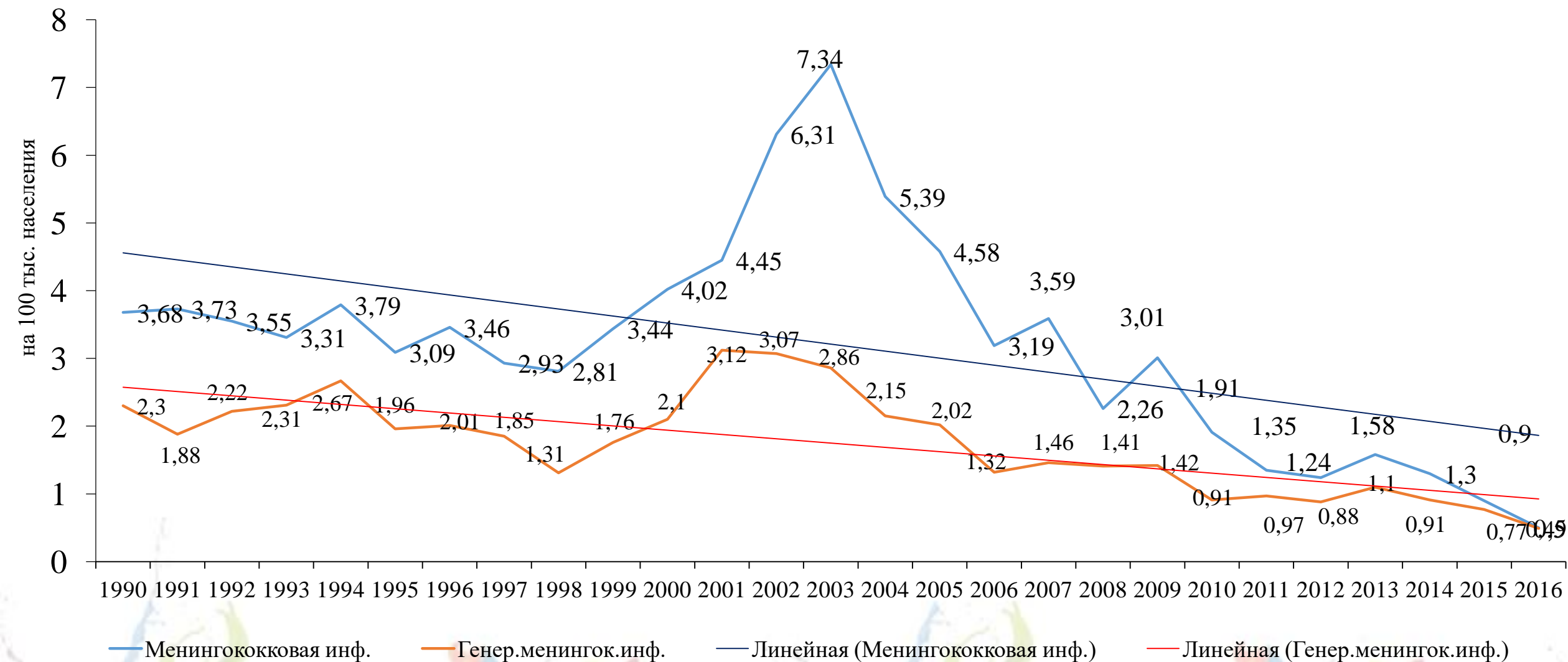
«Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

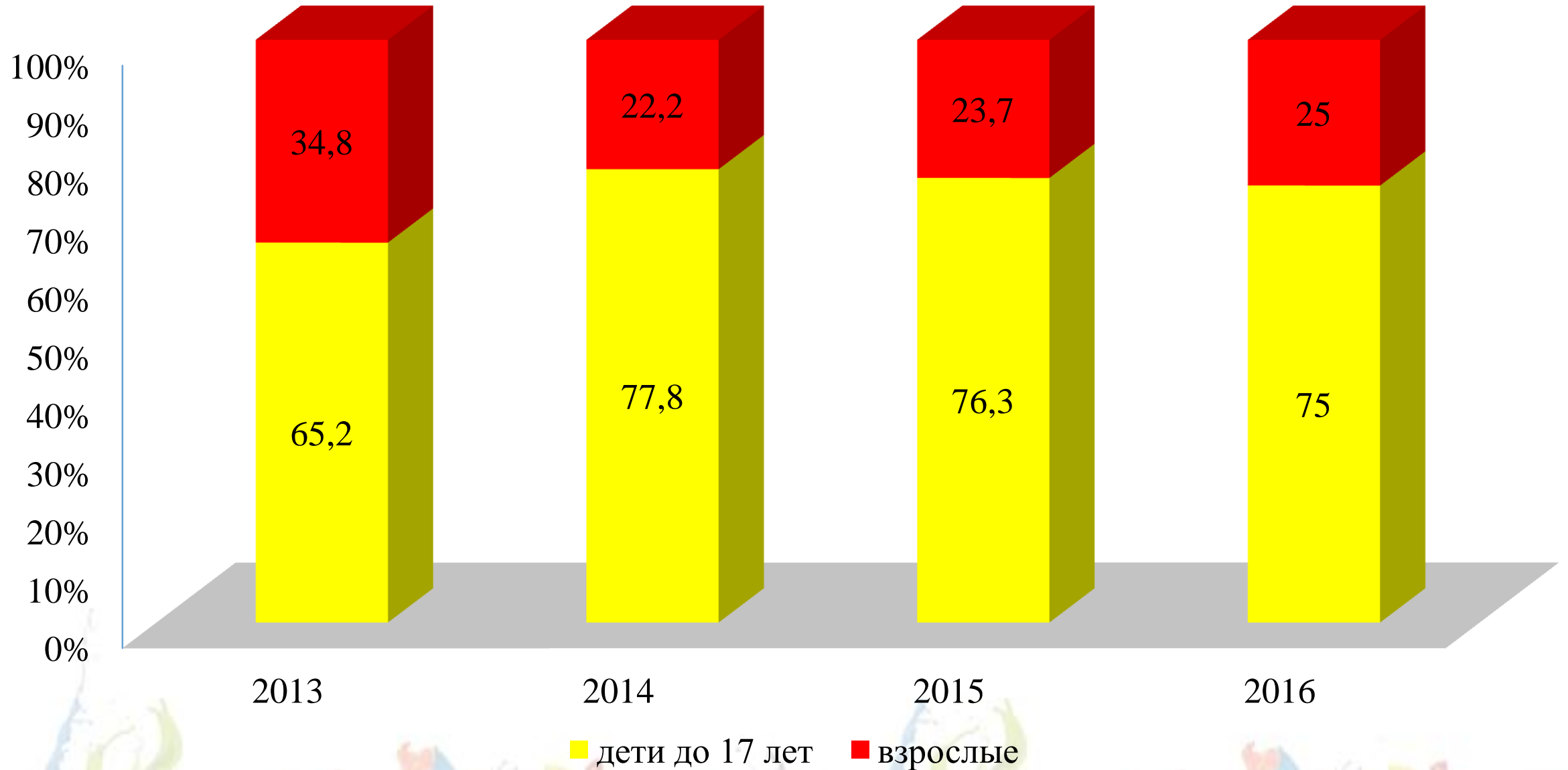
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»

г. Екатеринбург
19 апреля 2017 г.

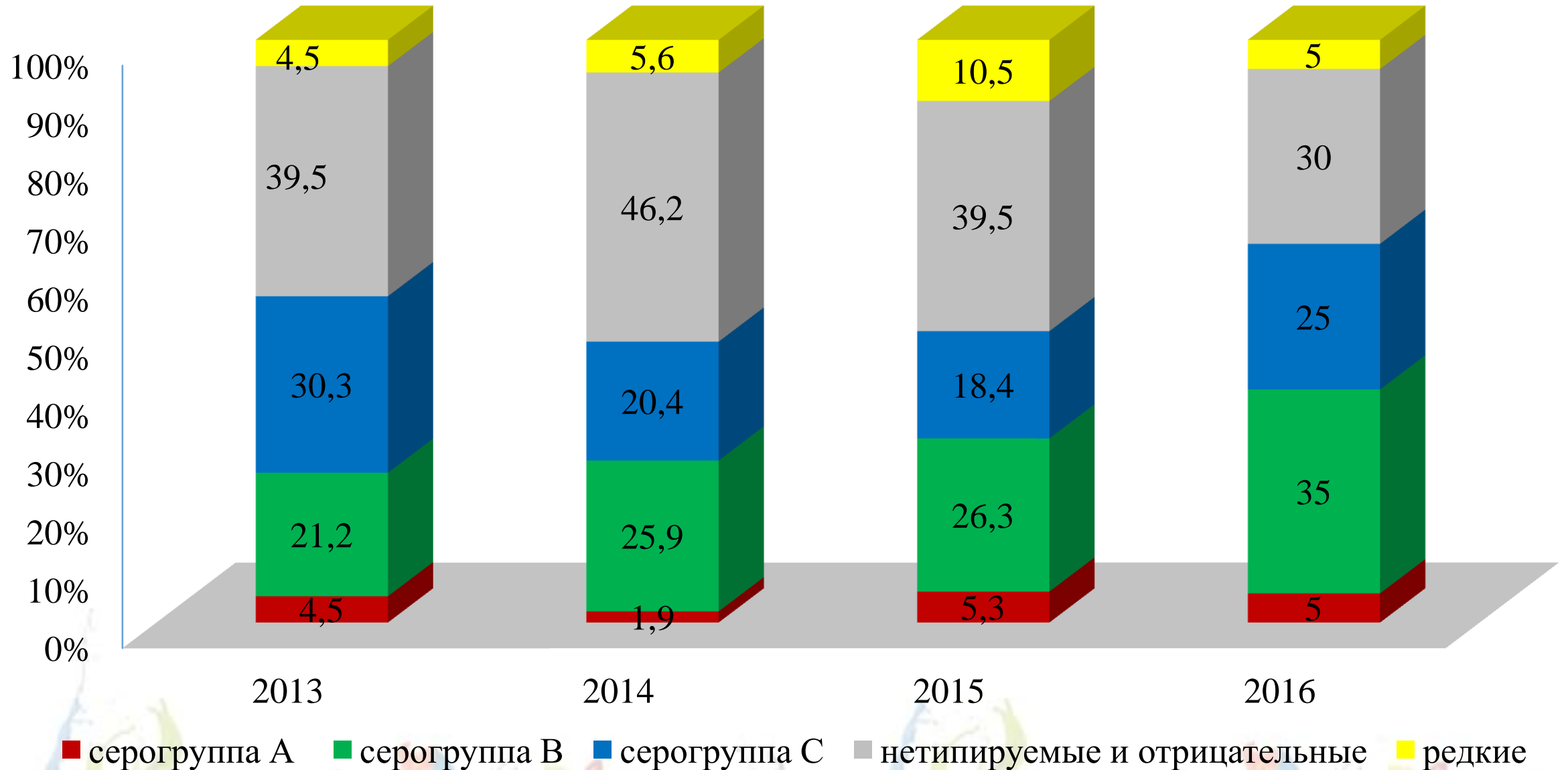
Динамика заболеваемости менингококковой инфекцией населения Свердловской области в 1990-2016 гг. (показатель на 100 тыс. населения)



Возрастная структура заболевших менингококковой инфекцией в Свердловской области в 2013-2016 гг. (%)



Серогрупповая характеристика *N. meningitidis* в Свердловской области за 2013-2016 гг. (%)



Вакцинация может предотвратить развитие менингококковых заболеваний

- *N. meningitidis* – является причиной и эндемичных и эпидемических заболеваний
- Эпидемиология меняется в зависимости от географического региона и периода времени
 - Характерны **спорадические случаи и вспышки**
- Многие случаи являются вакцин-предотвратимыми
- **Инвазивные менингококковые заболевания**
 - Быстрое развитие симптомов, возможна гибель пациента в первые 24–48 часов от начала клинических проявлений
 - Высокая смертность среди детей первых пяти лет жизни

Рекомендации ВОЗ, 2011

- Высокие эпидемические уровни ИМИ (>10 случаев на 100 тыс. населения в год)
- Средние эндемические уровни (2–10 случаев/100 тыс. человек в год)
- В странах с меньшей заболеваемостью (<2 случаев/100 тыс. человек в год), вакцинация против менингококковой инфекции рекомендуется только в определенных группах риска:
 - ✓ дети и молодые взрослые в закрытых сообществах, т.е. школах-интернатах, военных лагерях;
 - ✓ работники бактериологических лабораторий, подвергающиеся высокому риску воздействия менингококков;
 - ✓ лица, путешествующие в высокоэндемичные регионы мира, должны быть привиты против распространенных в данных регионах серогрупп.
- Вакцинацию против менингококковой инфекции следует предлагать всем лицам, имеющим иммунодефицит, в том числе асплению, дефицит терминальных компонентов системы комплемента или ВИЧ-инфекцию на поздних стадиях.

Конъюгированные и полисахаридные вакцины для профилактики менингококковых заболеваний

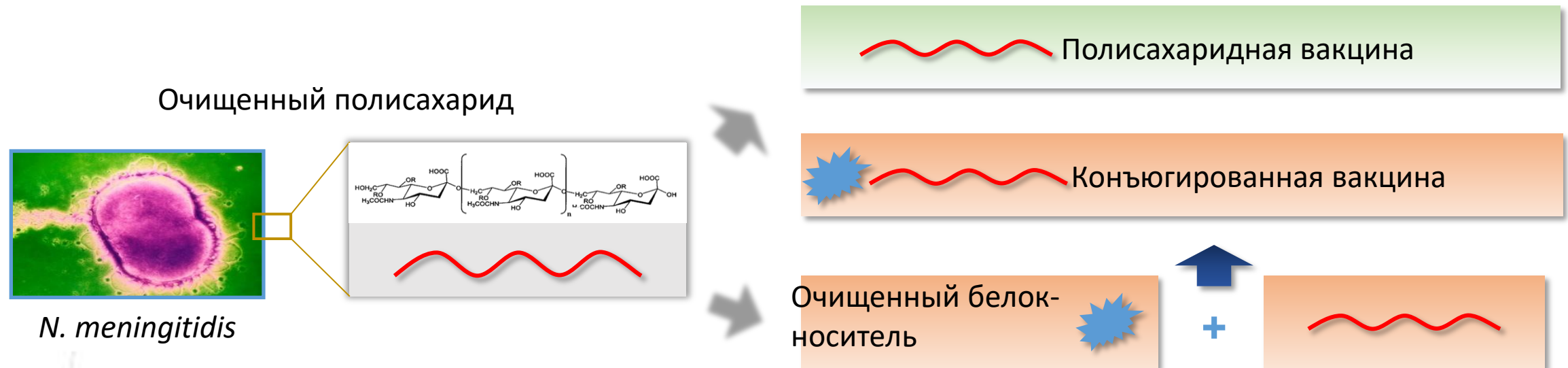
Конъюгированные вакцины	Серогруппа	Белок-носитель ^{46-53,86}
	С	CRM197
4 вакцины	С	CRM197
	С	ТТ
	С - Хиб	ТТ
1 вакцина	А	ТТ
	А, С, Y, W-135	DT*
3 вакцины	А, С, Y, W-135	CRM197
	А, С, Y, W-135	ТТ
1 вакцина	СY - Хиб	ТТ

Полисахаридные вакцины в РФ⁵⁴⁻⁵⁶

Менинго А+С	А, С
Менцевакс	А, С, Y, W135

Менингококковые конъюгированные вакцины

- Конъюгированные вакцины создаются присоединением протеинов-носителей к полисахаридным антигенам
- В качестве конъюгатов применяются дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, или нетоксичный белок дифтерийной бактерии CRM₁₉₇

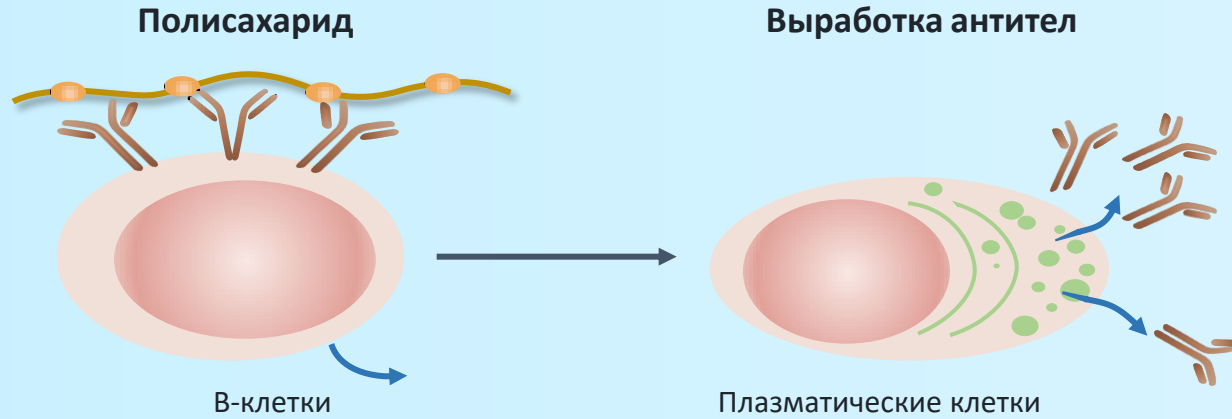


CRM₁₉₇=cross-reactive material 197.

CRM₁₉₇ is a nontoxic recombinant variant of diphtheria toxin. Differs from diphtheria toxoid by a single amino acid substitution.⁴⁵

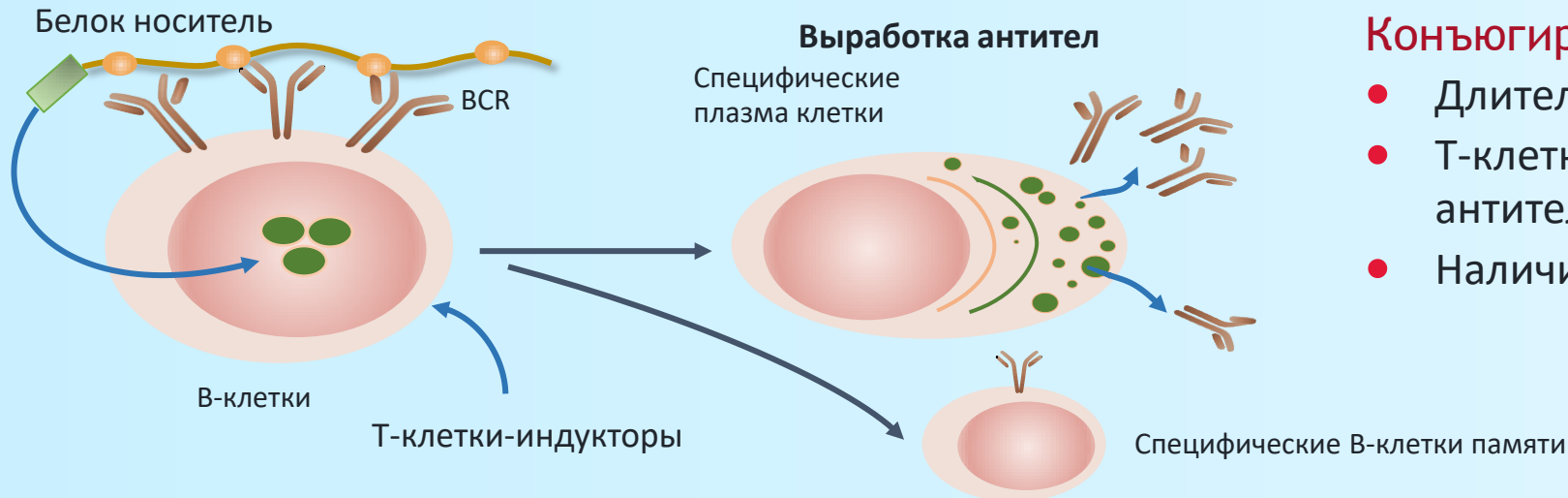
Pollard AJ, et al. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(3):213; <http://www.who.int/ith/vaccines/meningococcal/en/>; Broker M, et al. *Infect Drug Resist.* 2011;4:137.

Иммунный ответ на менингококковые полисахаридные и конъюгированные вакцины



Полисахаридная вакцина

- Антитела сохраняются непродолжительно
- Отсутствует выработка В-клеток памяти



Конъюгированная вакцина

- Длительное сохранение антител
- Т-клетки стимулируют выработку В клетками антител
- Наличие В-клеток памяти

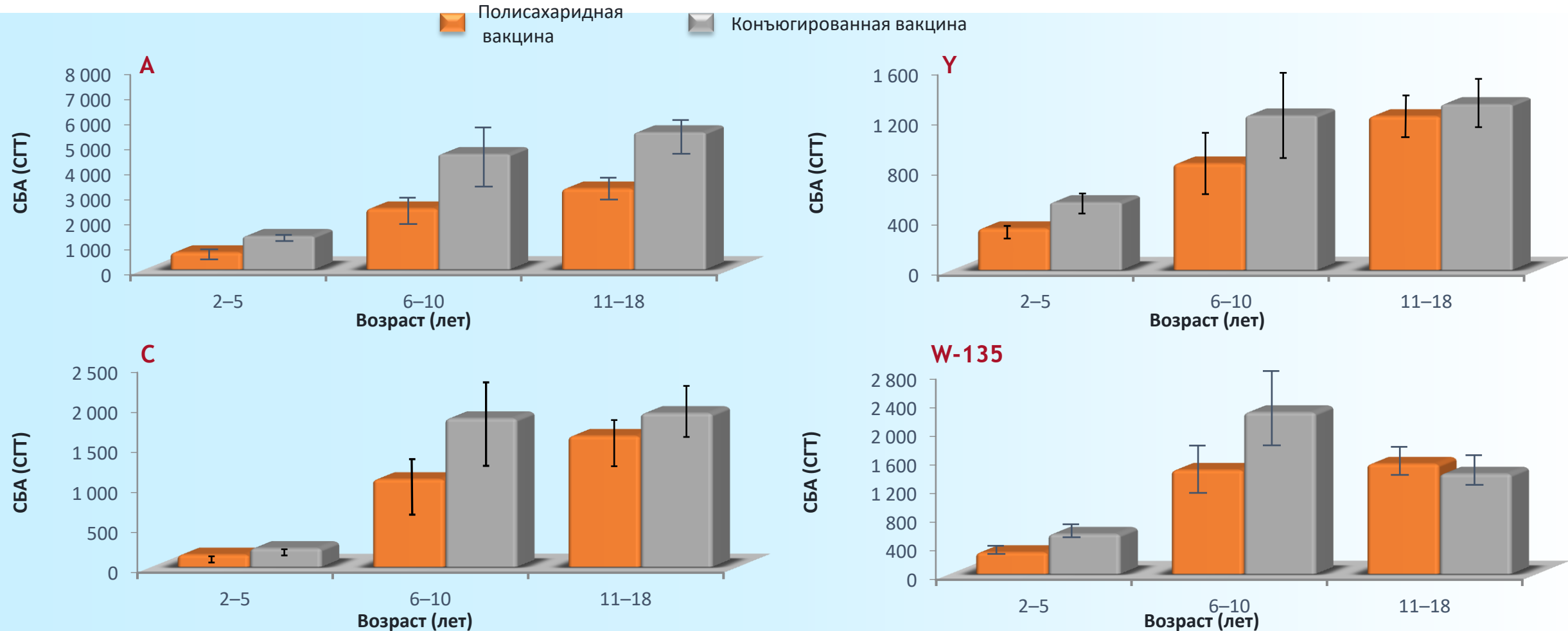
Сравнительная реактогенность менингококковых конъюгированных и полисахаридных вакцин у подростков

Реакции	Менингококковая АСWУ полисахаридная вакцина	Менингококковая конъюгированная вакцина
Местные		
Боль	30.2%	69.0%
Покраснение	6.3%	12.1%
Отек	5.5%	14.4%
Уплотнение	7.8%	20.4%
Общие		
Головная боль	39.5%	44.8%
Усталость	23.6%	28.2%
Повышение температуры тела	2.5%	3.4%

- Общие и местные реакции проходили без дополнительного лечения в течение 2 - 3 дней

Иммуногенность конъюгированной вакцины по сравнению с полисахаридной вакциной в зависимости от возраста

Иммунный ответ был выше во всех группах, особенно у детей 2 – 5 лет и 6 – 10 лет (28 дней после вакцинации)^a



СГТ=средние геометрические титры.

^aДанные СБА(СГТ) с 95% ДИ.

Pichechero M. et al. PIDJ. 2005, V.24: 57-62, Keyserling H. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(10):907.

Иммунологические преимущества менингококковых конъюгированных вакцин

Характеристика	Полисахаридные вакцины	Конъюгированные вакцины
Эффективность у детей 0 – 2 лет	Нет	Да
Иммунологическая память	Нет	Да
Длительное сохранение защитного эффекта	Нет	Да
Эффективная ревакцинация	Нет	Да
Снижение носительства	Нет	Да
Популяционный эффект	Нет	Да
Сниженный иммунный ответ при последующей вакцинации	Да	Нет

Конъюгированная менингококковая вакцина: доказанная эпидемиологическая эффективность при плановой вакцинации подростков в США

- Оценку эффективности проводили на основании данных о заболеваниях менингококковыми инвазивными инфекциями у привитых конъюгированной вакциной в рамках национальной программы иммунизации подростков 11 – 12 лет
 - Вакцинация подростков 11 – 12 лет введена в национальный календарь прививок США с 2005 года
- Эффективность конъюгированной вакцины составила 80 – 85% в первые 3 – 4 года применения по оценкам Центра по контролю заболеваемости

80 – 85% Эффективность в первые 4 года плановой вакцинации

Конъюгированная менингококковая вакцина: доказанная эпидемиологическая эффективность при плановой вакцинации подростков в США

- Охват вакцинацией менингококковой конъюгированной вакциной подростков 13–17 лет вырос с 10.2% в 2006 году до 70.5% в 2011.
- Дополнительная вакцинация подростков проводилась в группе 13 – 17 лет в дополнение к вакцинации в 11 – 12 лет

Временной интервал после вакцинации	Расчетная эффективность вакцинации	95% ДИ
<1 года	82%	54%–93%
1 <2 года	80%	52%–92%
2 <3 года	71%	34%–87%
3 <6 лет	59%	5%–83%

59 % Эффективность через 6 лет плановой вакцинации



Менингококковые вакцины от клинических исследований к реальной практике

Менингококковая конъюгированная вакцина АСУW, конъюгированная с дифтерийным токсином – МенАСWУ-ДТ) - основные факты

- Зарегистрирована более чем в 50 странах мира с 2005 по 2014 год
- Обеспечивает стойкий иммунный ответ у детей > 9 месяцев, подростков и взрослых к серогруппам менингококка А, С W, and Y*
- Программа клинических исследований включает более 10 000 пациентов разного возраста
- Регистрационные исследования вакцины до 2005 года – привито 2526 детей (> 2 лет), подростков и взрослых
- В исследования вакцины включены более 5000 детей в возрасте 9 – 23 месяцев
- Девятилетний опыт реального применения
- Благоприятный профиль безопасности
- Продемонстрирована эпидемиологическая эффективность
- Более 65 миллионов доз применено в мире
- Зарегистрирована в России с 2 лет до 55 лет

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ ЦЕНТРЫ В РОССИИ

- **НИИ Детских Инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург**
- **Мурманская детская городская больница, Мурманск**
- **Городская детская клиническая поликлиника №5, Пермь**
- **Детская городская больница №11, Екатеринбург**

Вакцина менингококковая полисахаридная (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином

- **Состав**

- полисахарид серогруппы А – 4 мкг
- полисахарид серогруппы С – 4 мкг
- полисахарид серогруппы Y – 4 мкг
- полисахарид серогруппы W-135 – 4 мкг
- каждый полисахарид химически конъюгирован с дифтерийным анатоксином. Общее содержание дифтерийного антоксина в прививочной дозе – 48 мкг.
- вспомогательные вещества: натрия хлорид (4,35 мг), натрия гидрофосфат (0,348 мг), натрия дигидрофосфата моногидрат (0,352 мг), вода для инъекций

- **Путь введения: внутримышечно**

- **Объем одной дозы: 0,5 мл**

- **Форма выпуска: флаконы, содержащие одну дозу вакцины**

- **Не содержит консерванта**

Дизайн исследования

Международное многоцентровое открытое исследование III фазы, 300 детей (100 детей в России) в возрасте от 9 до 23 мес.

Участники исследования и процедуры:

- возраст на день включения в исследование/вакцинации (доза 1): 9-17 мес. (n=100)
- вторая вакцинация (доза 2) проводилась через 3-6 месяцев после первой (n=98)*
- безопасность и иммуногенность оценивали в возрасте от 9 до 23 мес.

Период исследования (Россия):

Период набора участников: 25 июня – 5 ноября 2013 г.

Вакцинация (доза 1): 25 июня – 5 ноября 2013 г.

Вакцинация (доза 2): 30 сентября 2013 – 12 марта 2014 г.

Последний визит последнего участника: 9 апреля 2014 г.

Лабораторный этап: май-июнь 2014 г.

Отчет (российские данные): 15 октября 2014 г.

* два ребенка выбыли из исследования по желанию родителей, не связанном с развитием нежелательных явлений

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ

- Возраст 9-17 мес. на день включения
- Информированное согласие, подписанное и датированное родителем
- Способность выполнить все плановые визиты и все процедуры исследования
- Отсутствие у ребенка критериев невключения (*участие в другом КИ, введение других вакцин, перенесенная менингококковая инфекция, иммунодефицитные состояния, гиперчувствительность к компонентам вакцины в анамнезе, синдром Гийена-Барре в анамнезе, нарушения свертываемости крови, повышение температуры ($\geq 37^{\circ}\text{C}$), прием антибиотиков и т.д.*)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В РОССИИ

Демографическая характеристика участников исследования

Количество участников в России:	
набрано в исследование	100
завершили исследование	98
Пол:	
мальчики	41 (41,0%)
девочки	59 (59,0%)
соотношение мальчики / девочки	0,69
Возраст (в месяцах) при включении в исследование	
среднее (стандартное отклонение)	13,5 (2,7)
медиана	13,9
диапазон	9,0 – 17,9

Цели исследования

Иммуногенность:

- 1) **Оценить долю привитых с серопротективным уровнем антител ($\geq 1:8$)** через 1 мес. после законченного курса вакцинации 2 дозами вакцины менингококковой полисахаридной (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином с интервалом 3-6 месяцев (*тест бактерицидности сыворотки, с использованием человеческого компонента [SBA-НС]*)
- 2) **Оценить выраженность иммунного ответа** через 1 мес. после законченного курса вакцинации 2 дозами вакцины менингококковой полисахаридной (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином с помощью титров АТ, измеренных методами SBA-НС и сывороточного бактерицидного теста с компонентом крольчат [SBA-BR]

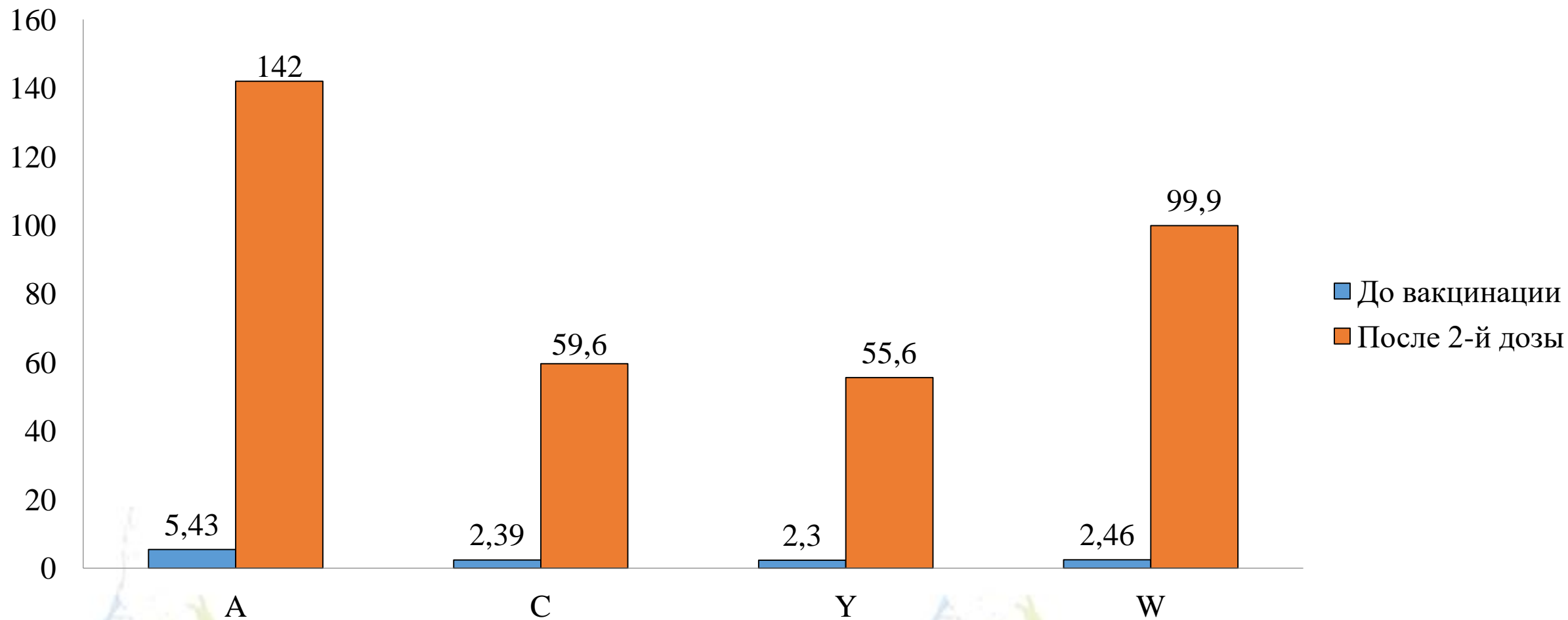
Безопасность:

- 1) **Оценить профиль безопасности** вакцины менингококковой полисахаридной (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином после каждой вакцинации

Результаты исследования: иммуногенность

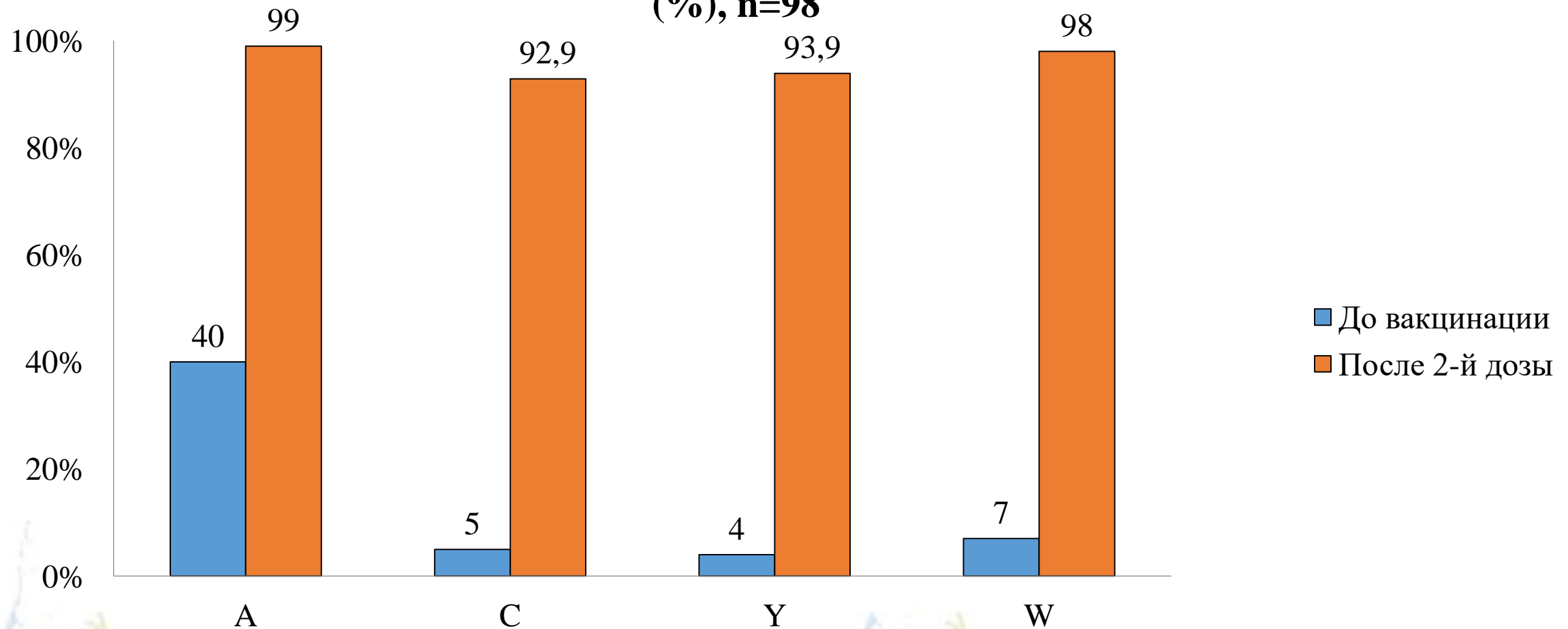
Иммунный ответ (титры антител) через 1 мес. после введения 2-й дозы

Средняя геометрическая титра антител в сыворотке (метод SBA-НС),
n=98



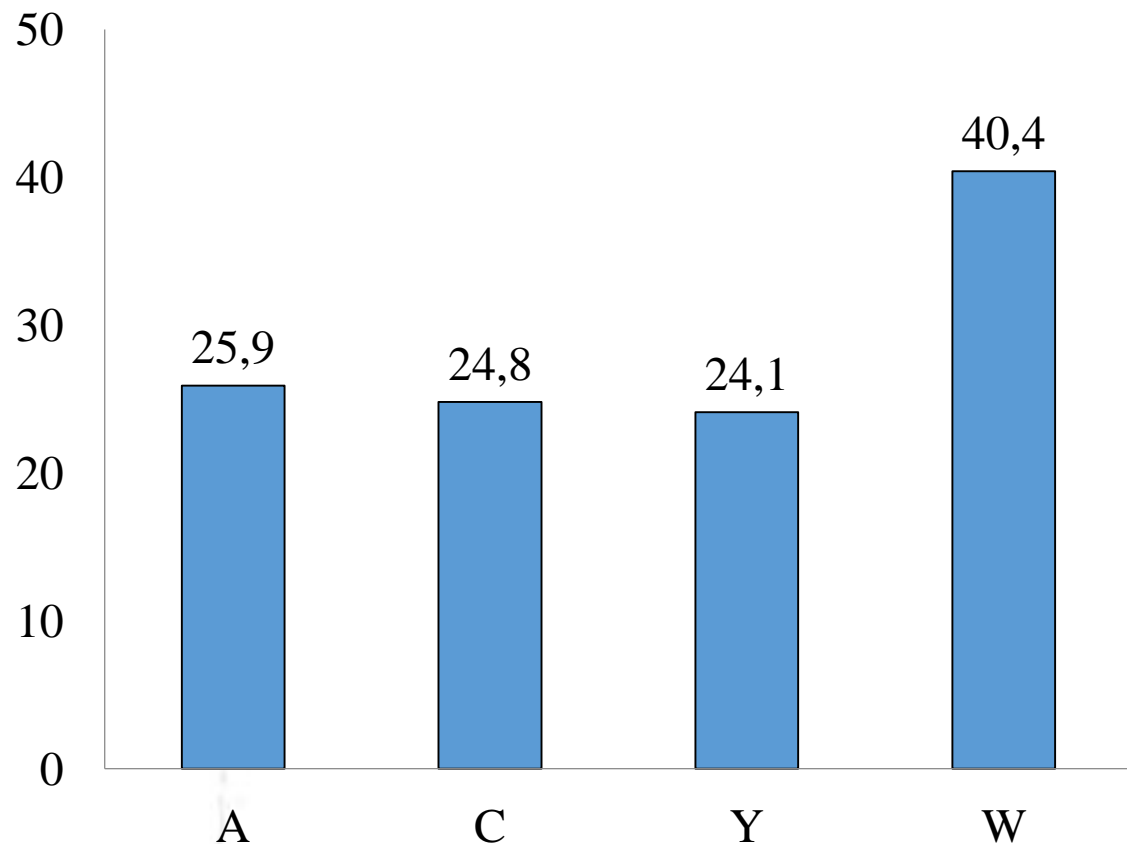
Уровень серопротекции через 1 мес. после введения 2-й дозы (метод SBA-НС)

Доля участников исследования с титрами сывороточных антител $\geq 1:8$ (%), n=98

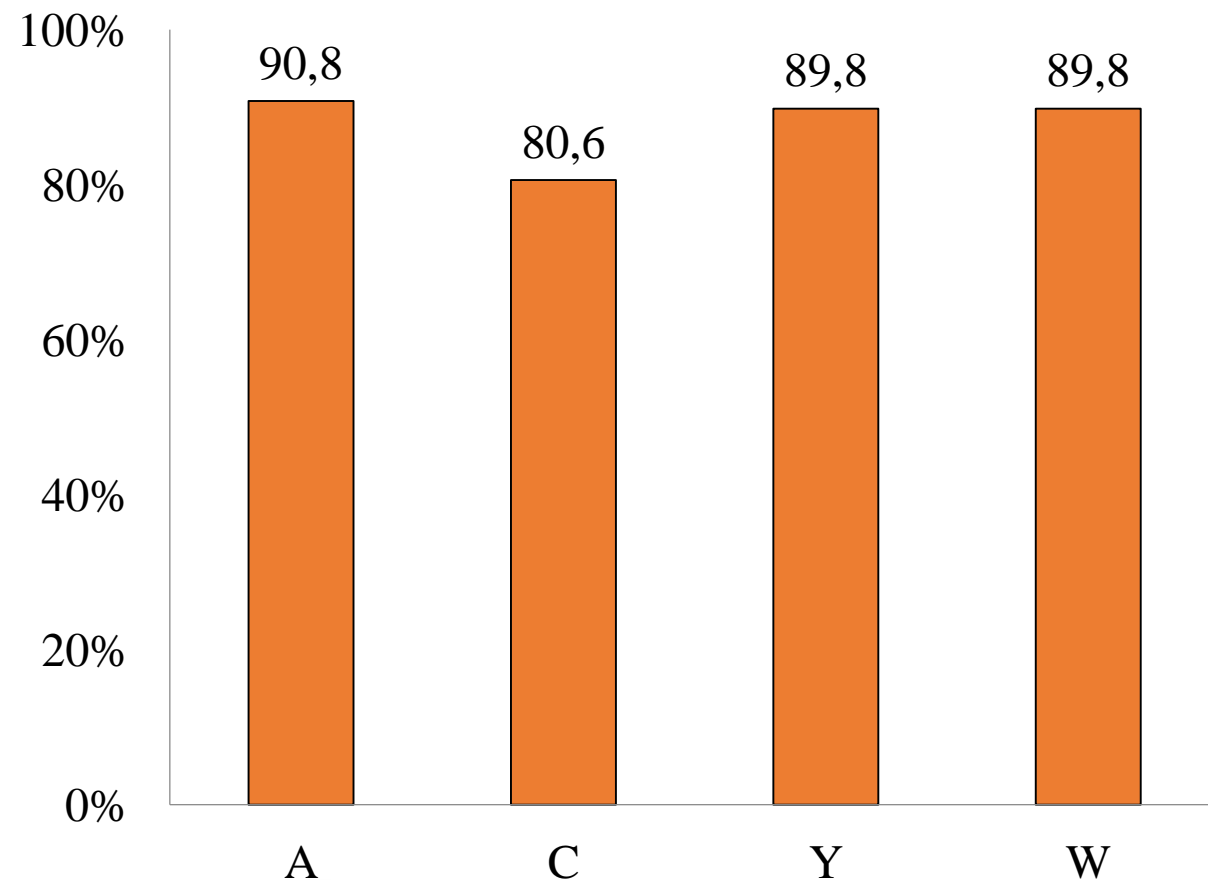


Иммунный ответ через 1 мес. после введения 2-й дозы

Кратность нарастания СГТ в сравнении с уровнем до вакцинации (n=98)



Доля детей с увеличением титров АТ ≥ 4 раза, % (n=98)

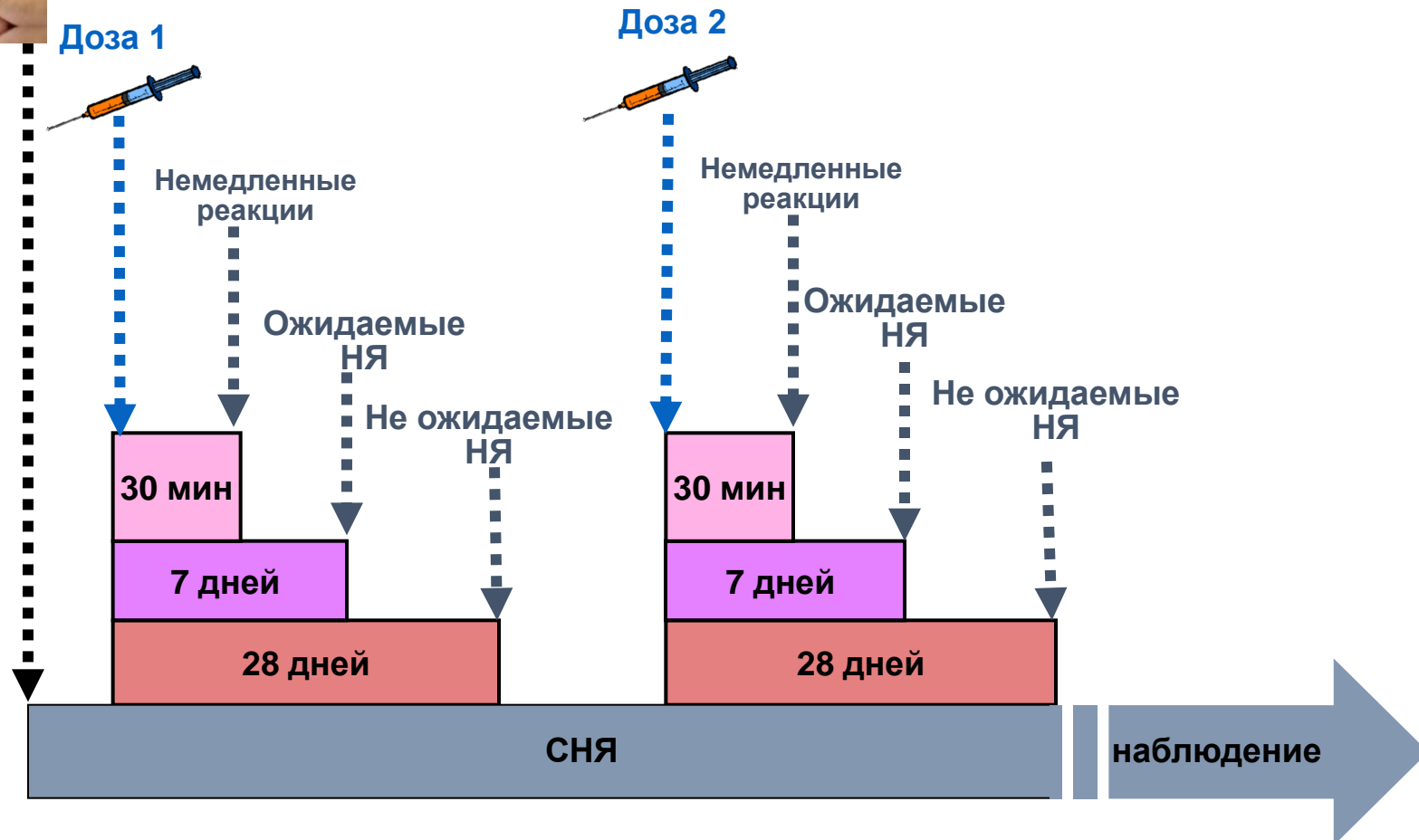




Результаты исследования: реактогенность и безопасность

Дизайн и интервалы сбора данных по безопасности

Информированное согласие



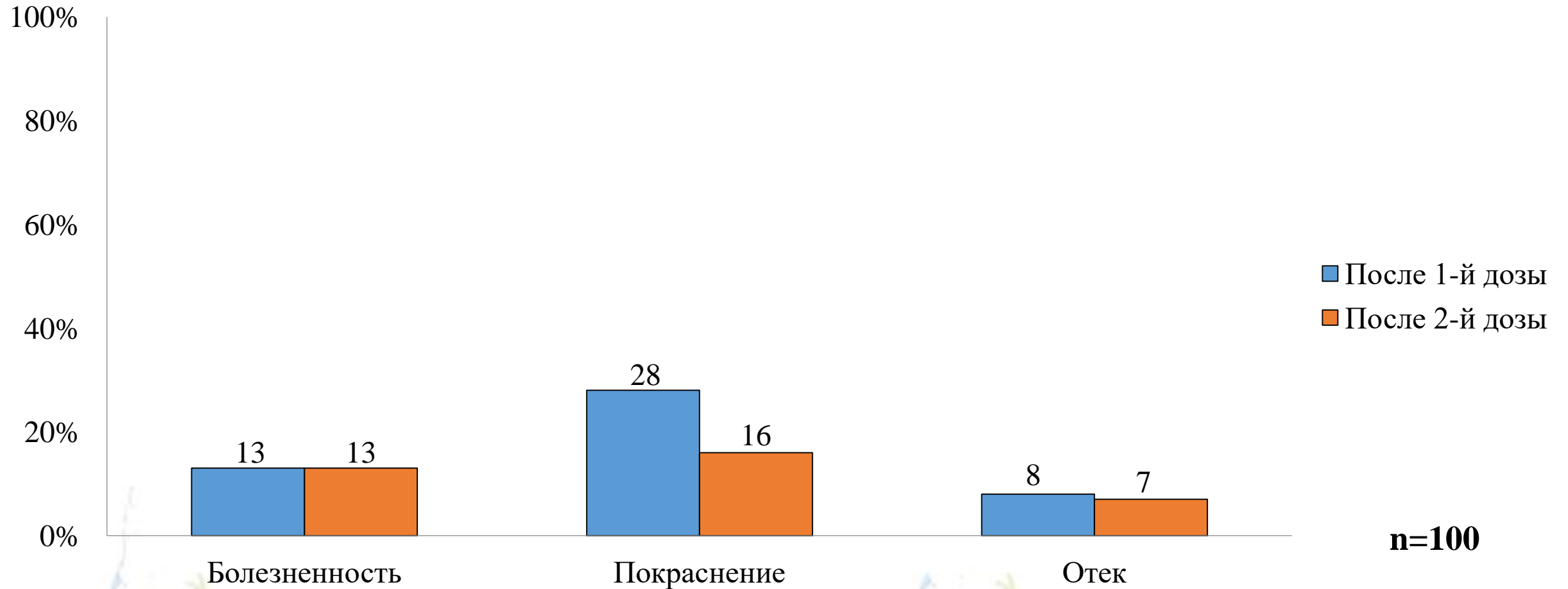
НЯ – нежелательные явления

СНЯ – серьезные нежелательные явления

**Немедленные нежелательные реакции / нежелательные явления
(в течение 30 мин. после любой из двух вакцинаций) - зарегистрировано
не было**

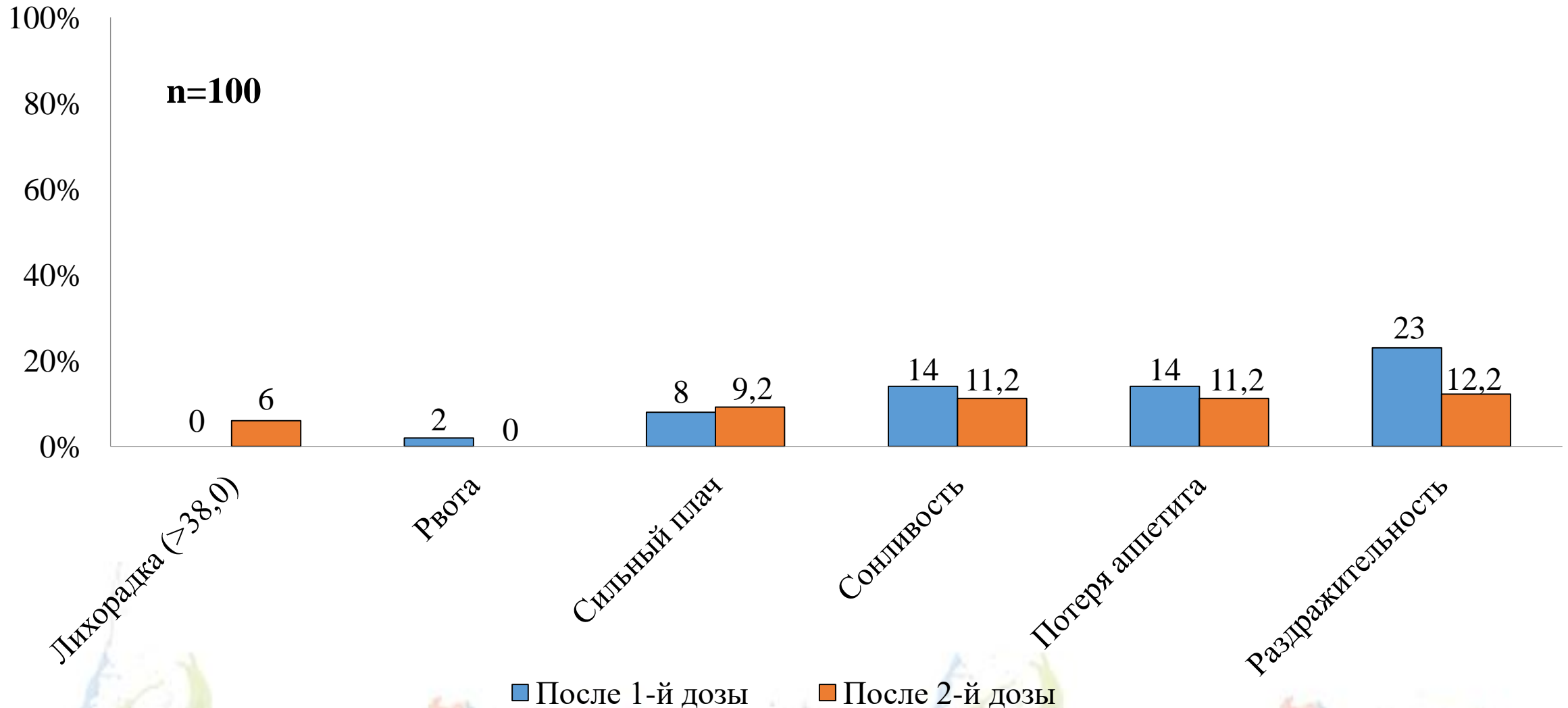
Частота местных реакций в течение 7 дней после любой из двух вакцинаций

Отсутствие увеличения числа нежелательных реакций после второй вакцинации



Частота общих реакций в течение 7 дней после любой из двух вакцинаций

Отсутствие увеличения числа нежелательных реакций после второй вакцинации



Не ожидаемые нежелательные явления (НЯ) в течение 28 дней после любой из двух вакцинаций, n=100

Всего зарегистрировано НЯ: у 10 детей (10%)

Из них:

- Несерьезных, не связанных с вакцинацией – 9 детей (инфекции, назофарингиты, фарингиты, ОРЗ, ОРВИ, повышение температуры, рвота)*
- Несерьезных, возможно связанных с вакцинацией по мнению исследователя – 1 случай (диарея, на следующий день после 2-й вакцинации; закончилась в тот же день)
- приведших к выбыванию из исследования – 0
- серьезных НЯ – 1 случай, не связанный с вакцинацией по мнению исследователя (назофарингит с госпитализацией, через 26 дней после 2-й вакцинации)

Данные лабораторных анализов (ОАК, ОАМ, биохимия крови) не выявили случаев отклонений от нормы, соответствующих критериям НЯ

* - у некоторых детей зарегистрировано более 1 НЯ

Вакцина менингококковая полисахаридная (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином: заключение по клиническим исследованиям у детей 9 – 23 месяцев*

- Обеспечивает выработку антител в высоком защитном титре ($\geq 1:8$) у привитых в возрасте с 9 месяцев
- Начало вакцинации во втором полугодии жизни:
 - Гибкий график вакцинации
 - Две дозы вакцины
 - Дает такие же клинические преимущества, как и график 3 + 1, с двух месяцев с бустером на втором году жизни, но за счет меньшего количества доз
 - Не требует дополнительной вакцинации в первом полугодии жизни (не перегружает график прививок)

Таким образом,

У детей в возрасте 9-23 мес. через 1 мес. после 2-кратного (с интервалом 3-6 мес. между вакцинациями) введения вакцины менингококковой полисахаридной (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином :

- Доля детей с протективным уровнем антител ($\geq 1:8$) составила 93-99% для серогрупп А, С, Y, W-135
- Вакцинация вызвала нарастание титров защитных антител ко всем четырем серогруппам
- Титры антител ко всем серогруппам увеличивались независимо от их исходных значений до вакцинации
- Кратность нарастания титров антител составила ≥ 20 раз к каждой из четырех серогрупп
- Доля детей с нарастанием титров антител в 4 раза или более составил 80-90% к каждой из четырех серогрупп
- Вакцинация была безопасной
- Результаты исследования соответствуют полученным ранее в других странах данным по безопасности и иммуногенности вакцины менингококковой полисахаридной (серогрупп А, С, Y и W-135), конъюгированная с дифтерийным анатоксином в сопоставимых возрастных группах

Организационно-методическая работа



- Региональные конференции – 7.
- Окружные конференции – 6.
- Заседания дискуссионного клуба профессиональных вакцинологов – 2.
- Решение совета экспертов «О включении вакцинации против менингококковой инфекции в региональный календарь Свердловской области»
- Информационные письма в адрес: руководителей здравоохранения
Управленческих округов, главных врачей ЛПО Свердловской области

Вакцинация против менингококковой инфекции в Свердловской области



	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2016 г.
Всего привито	269	185	6520	6271
в т.ч. детей до 17 лет	181	130	1363	502

Вместо заключения

Включить в региональный календарь профилактических прививок вакцинацию детей против менингококковой инфекции двукратно в возрасте 9 и 11 месяцев!

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

