

Новые возможности вакцинопрофилактики менингококковой инфекции

Профессор И.В. Фельдблюм

Межрегиональная научно-практическая конференция «За здоровое завтра!»
Пермь, 2016



МКИ – это острое антропонозное, бактериальной природы инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое менингококком (*Neisseria meningitidis*) характеризующиеся полиморфизмом клинических проявлений (от бессимптомных до генерализованных форм).

Клинические формы менингококковой инфекции

Неинвазивные

- Бессимптомное носительство *N.meningitidis* в носоглотке выявляется у 8–25% здоровых лиц
- Менее, чем у 1% носителей развивается заболевание
- Риск развития заболевания выше при недавно приобретенном носительстве

Инвазивные (генерализованные)

- Менингит
- Менингококцемия

Прочие редкие формы

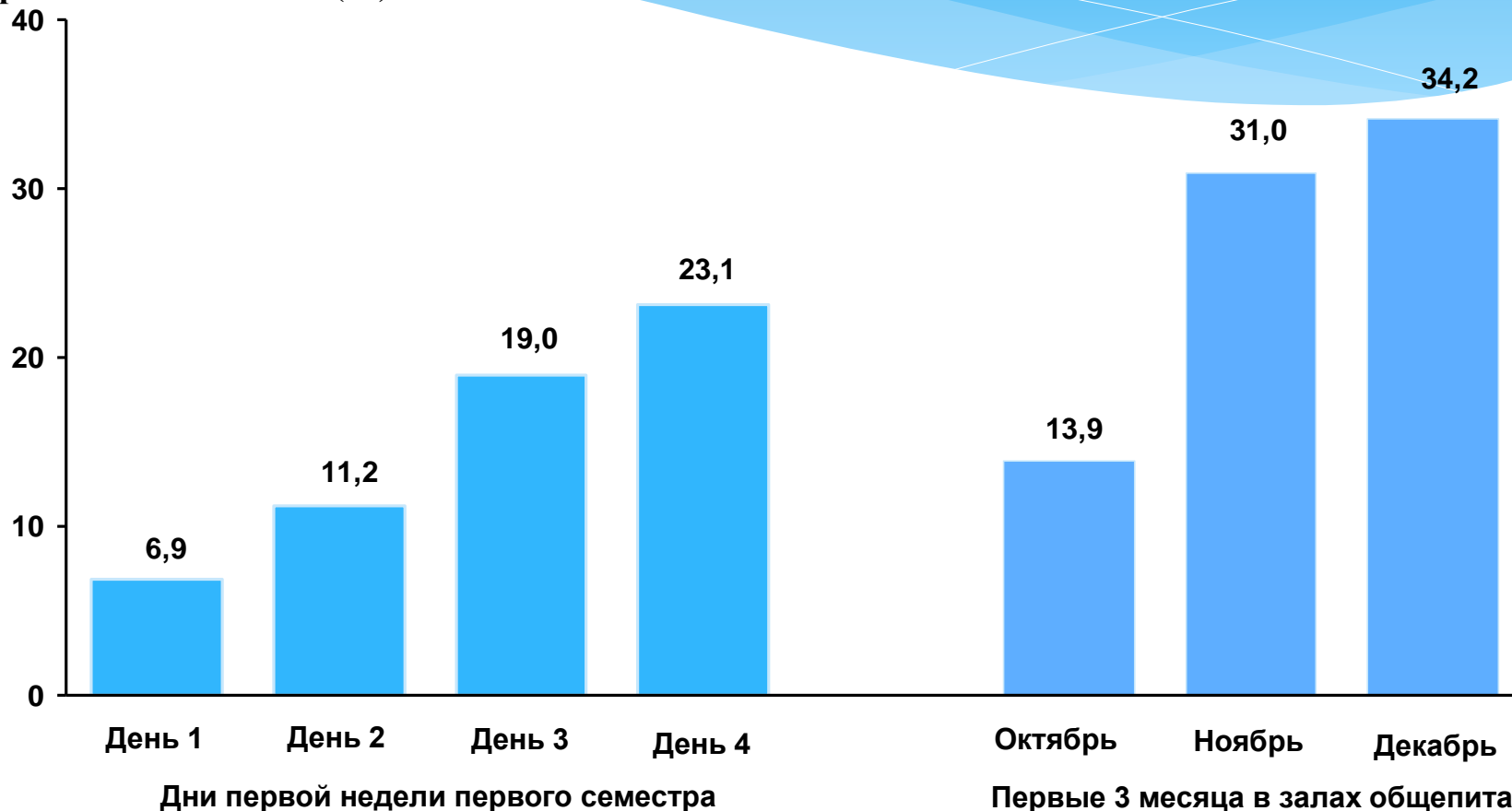
- Пневмония (9%)
- Редкие формы:
 - ✓ Эндокардит, миокардит, перикардит
 - ✓ Фарингит
 - ✓ Уретрит
 - ✓ Артрит
 - ✓ Синдром Уотерхауза-Фридериксона

Носительство и передача менингококков

- * Уровни носительства капсулированных менингококков *N. meningitidis* низкие в течение 1-го года жизни и увеличиваются в подростковому периоду, достигая пика в возрасте 20-24 лет
- * Уровни носительства свидетельствуют о том, что подростки и молодые взрослые являются наиболее распространенным источником возбудителя инфекции в популяции
- * Число подростков и взрослых с бессимптомным транзиторным носительством может достигать 10%

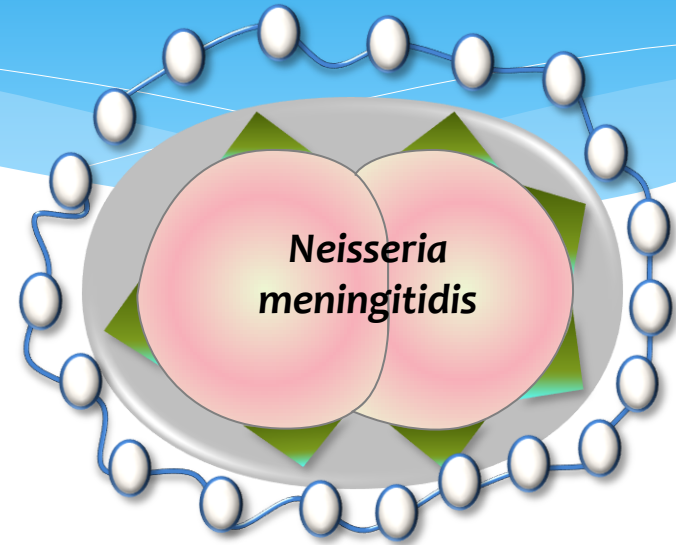
Повышенный уровень носительства *N. meningitidis* среди первокурсников ВУЗов

Уровень носительства (%)



Возбудитель менингококковой инфекции: *Neisseria meningitidis*

- * Менингококки – грамм-отрицательные диплококки, окруженные полисахаридной капсулой
 - Полисахаридная капсула определяет серогруппу патогена (СГ)
 - Шесть (А, В, С, Y, X, и W*) из 12 известных серогрупп вызывают менингококковые заболевания во всем мире



**Полисахаридная
капсула**

*W-135 была переименована на W по новой номенклатуре.

Pollard AJ. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. 2012;chapter 143; Harrison LH. *Clin Infect Dis*. 2010;50(Suppl 2):S37.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>; Image adapted from Criss AK. *Nat Rev Microbiology*. 2012;10(3):178;
Harrison OB. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):566.

Этиологическая структура гнойных менингитов в РФ

	Частота встречаемости (%)	Исходы летальные (%)	Инвалидизация (%)
N.meningitidis	67,8	3	30
St.pneumoniae	15,2	20	60
H.influenzae тип b	5,1	5	30
Str.aureus	3,55	-	
Прочие	7,75	-	



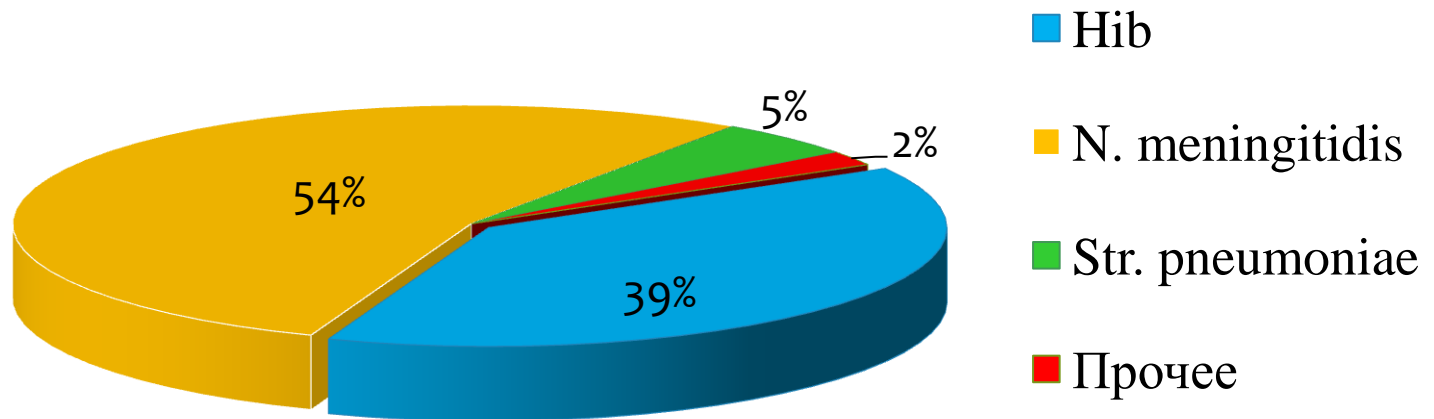
31. Tsai C. et al. Clin. Infect. Dis. 2008; 46:1664

32. Casado-Flores J. et al. Pediatr Infect Dis J 2008; 25 (11):1020

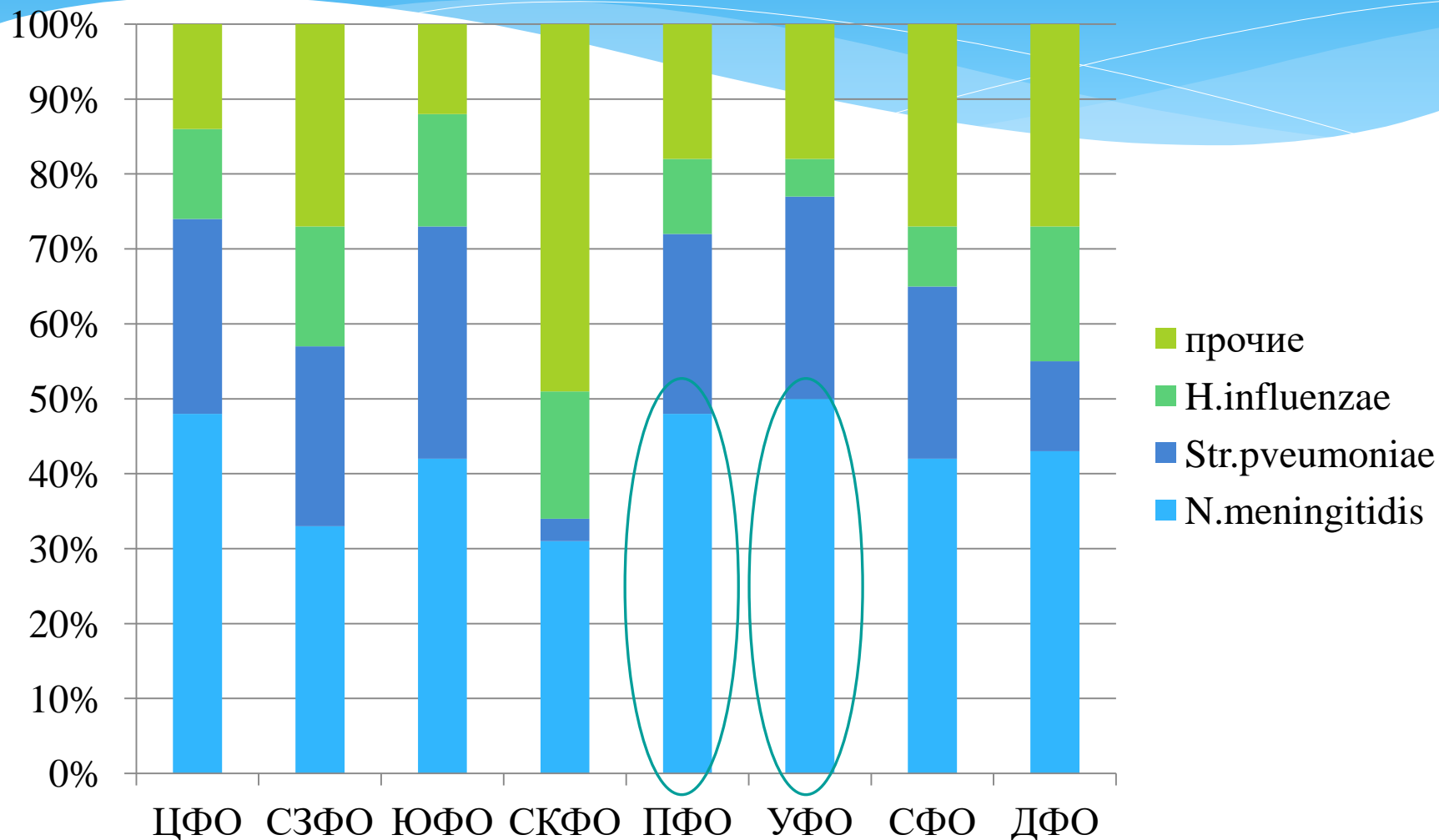
33. Платонов и др., 2006

34. И.С.Королёва, С.М.Харит «Пневмококковая инфекция в России-эпидемиологическая ситуация», «Вакцинация в современном мире», авг., 2010

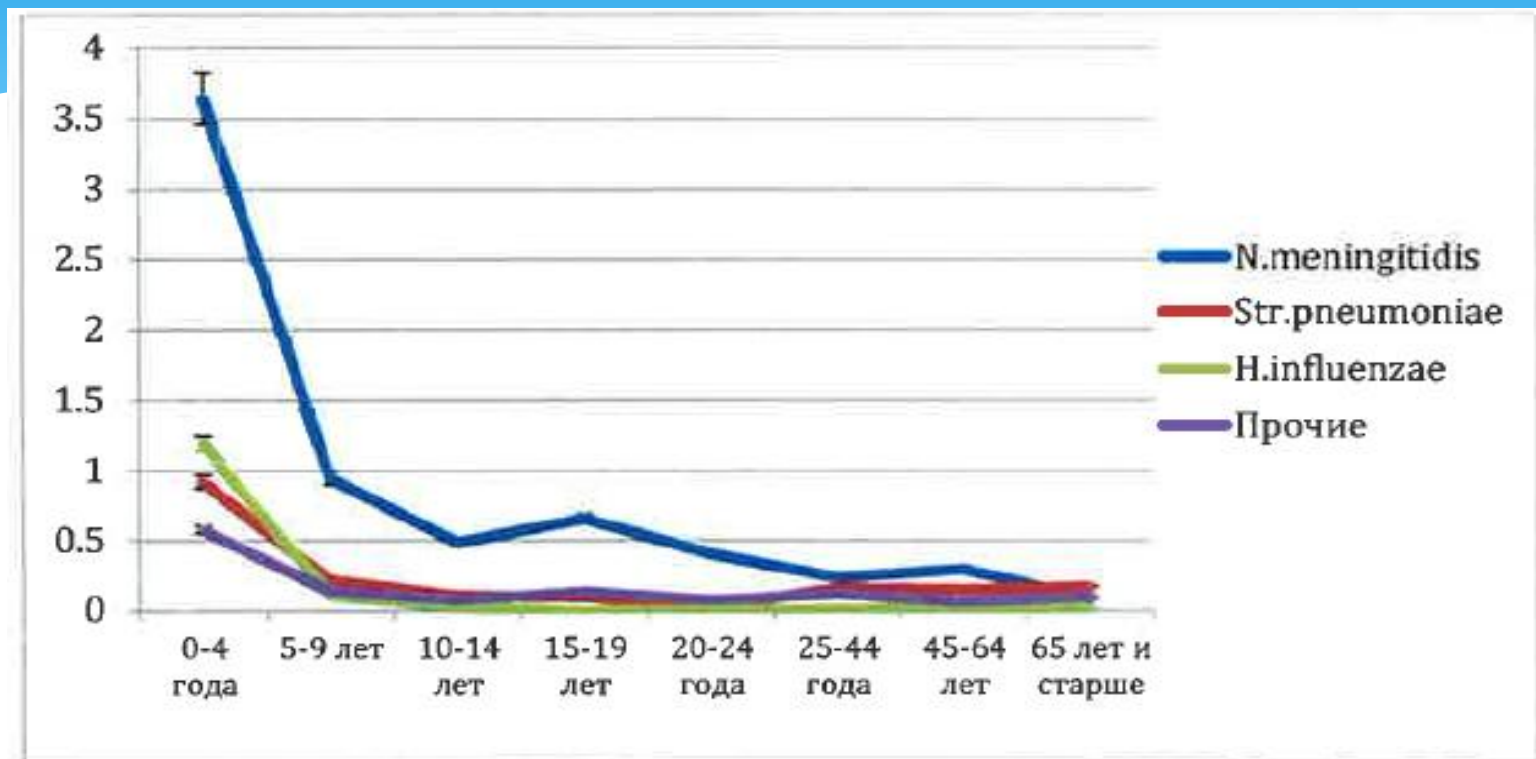
Этиология гнойных бактериальных менингитов в России у детей от 2 мес. до 5 лет



Этиологическая структура бактериальных менингитов по Федеральным округам РФ в 2014 г.



Этиология гнойных бактериальных менингитов в различных возрастных группах в России



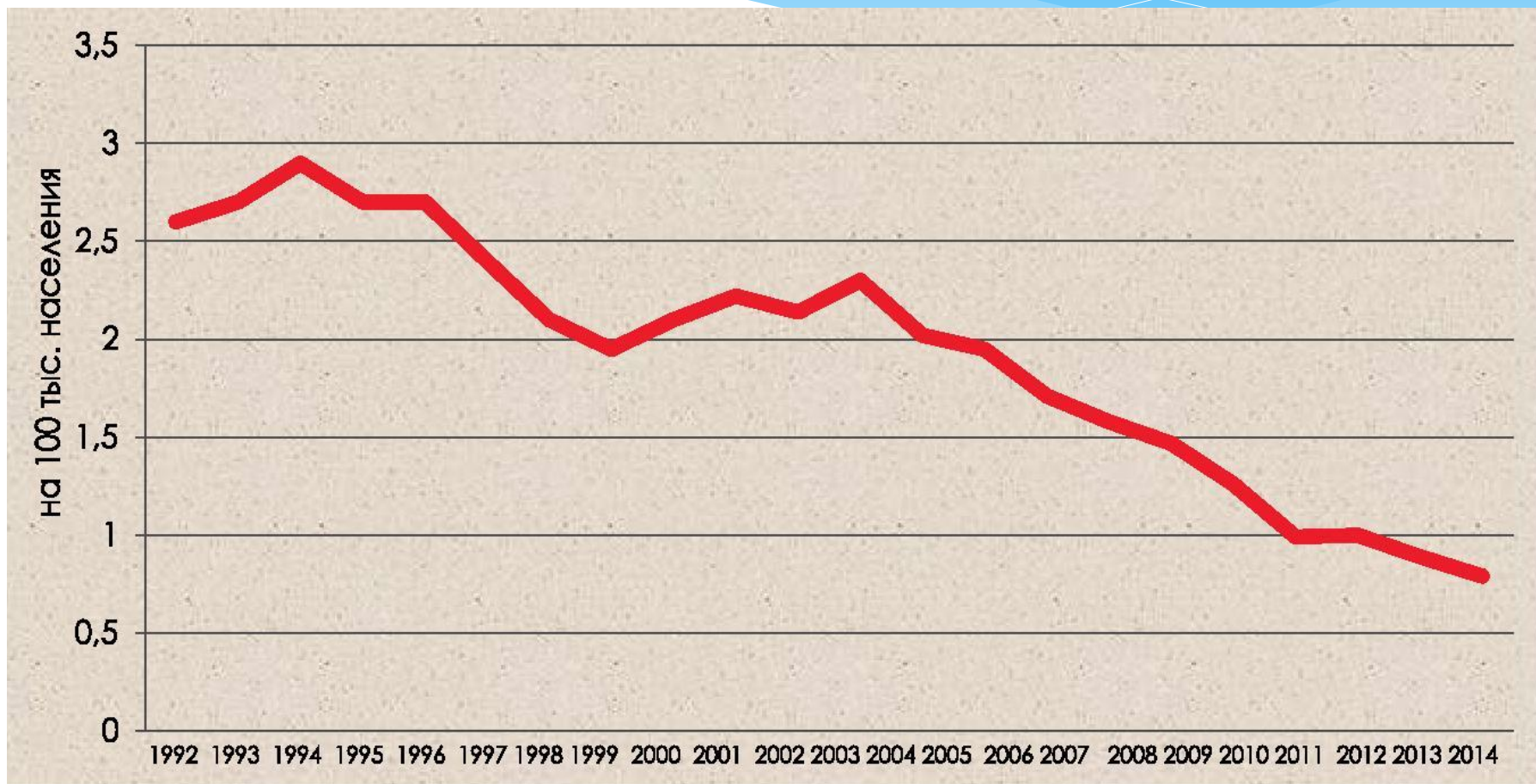
Этиология гнойных бактериальных менингитов в РФ в зависимости от возраста (лабораторно-расшифрованных случаев на 100 000 населения)

- *Neisseria meningitidis* занимает первое место в структуре менингитов: 53,8% случаев в 2013 году и 60-62% случаев у детей первых двух лет жизни

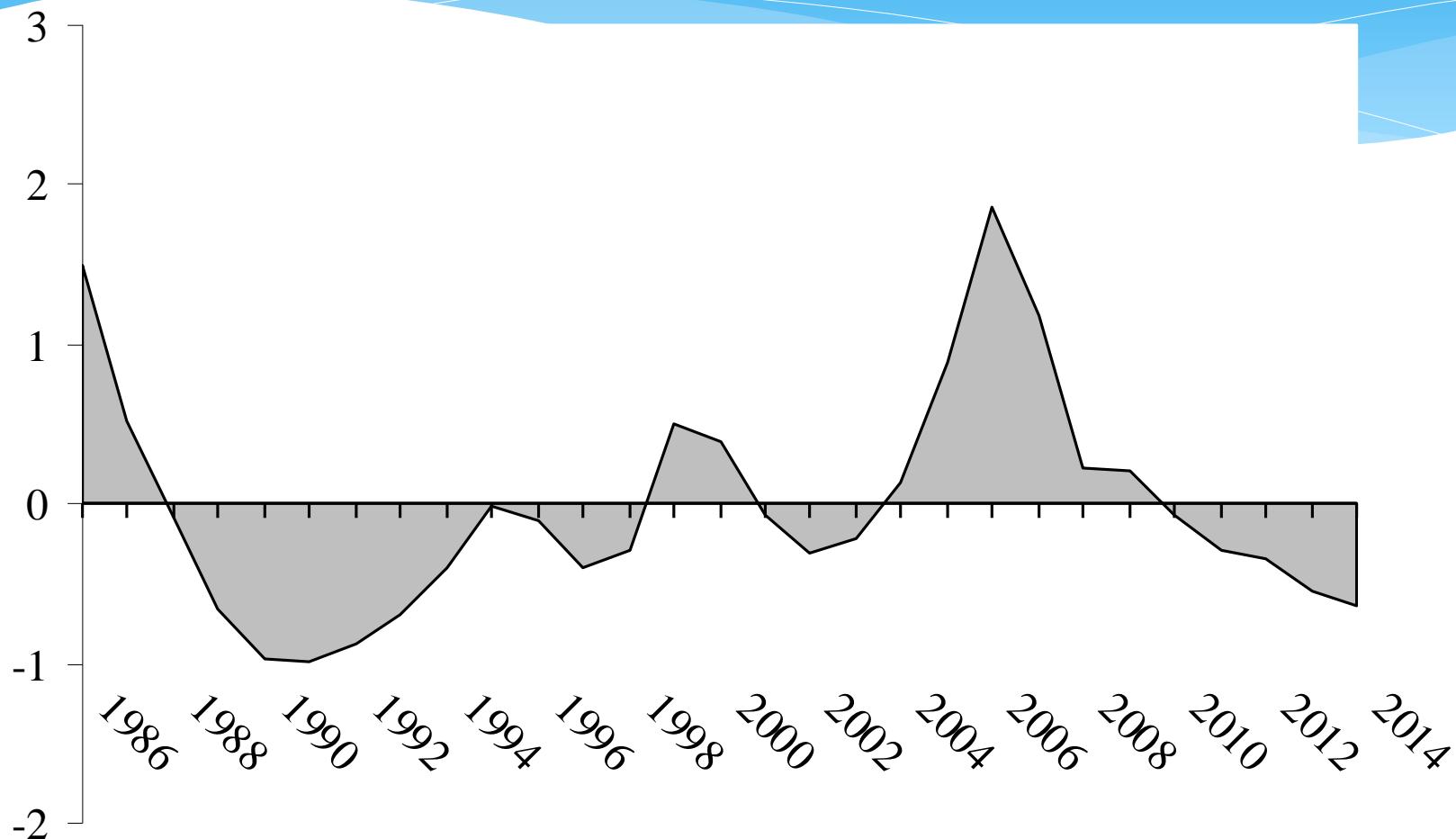
Менингококковая инфекция: глобальные данные

- **Заболеваемость:**
 - * **В период эпидемий: до 1000 на 100 тыс.**
 - * **В межэпидемический период:**
 - * **В развитых странах: 1-3 : 100000**
 - * **В развивающихся странах: 10-25 : 100000**
- **Смертность: 7-16%**
- **Смертность детей от 1 до 4 лет 15-16%**

Заболееваемость генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации



Цикличность эпидемического процесса менингококковой инфекции на территории Пермского края за 1986-2014 гг. (28 лет)



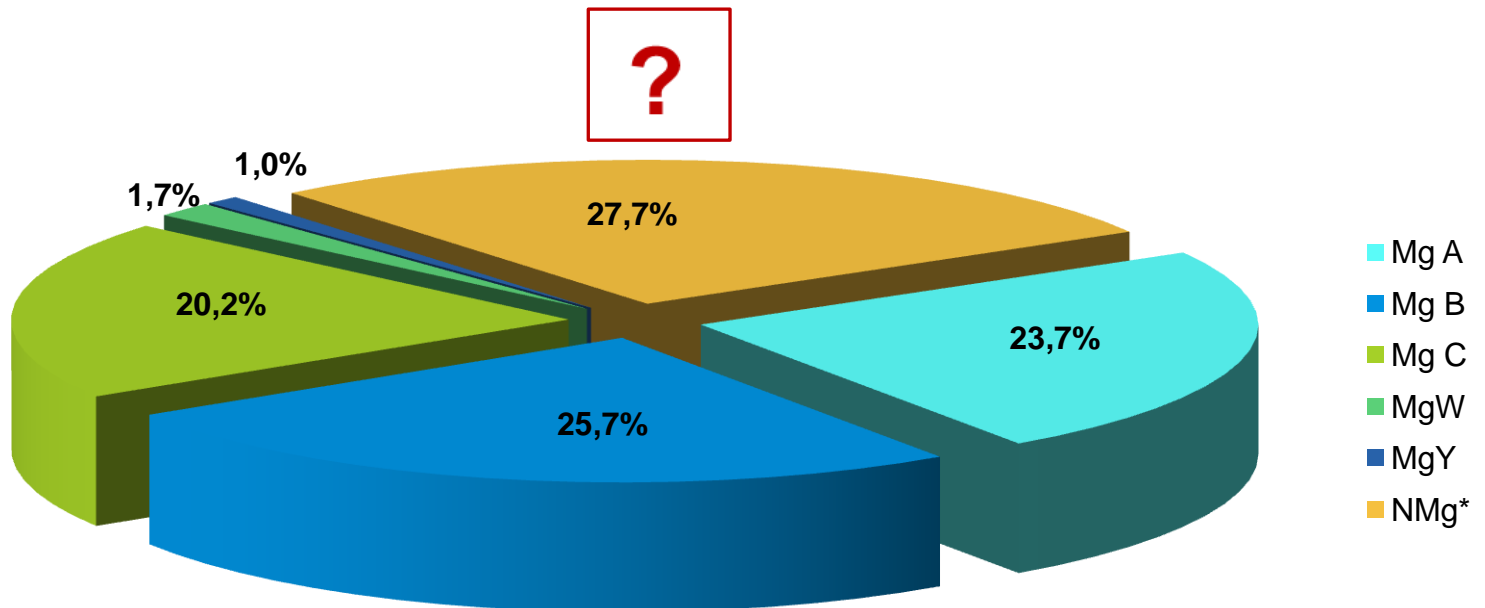
Возможность взрывной активизации эпидемического процесса менингококковой инфекции

В марте 2000 года более 1,7 млн мусульман совершили хадж в Саудовскую Аравию. Заболели 206 паломников, из них 90 случаев были обусловлены менингококком серогруппы W. Летальность составила 30 %, к августу были зарегистрированы 400 случаев заболеваний среди паломников и контактных с ними лиц в 16 странах Западной Европы, Америки, Азии

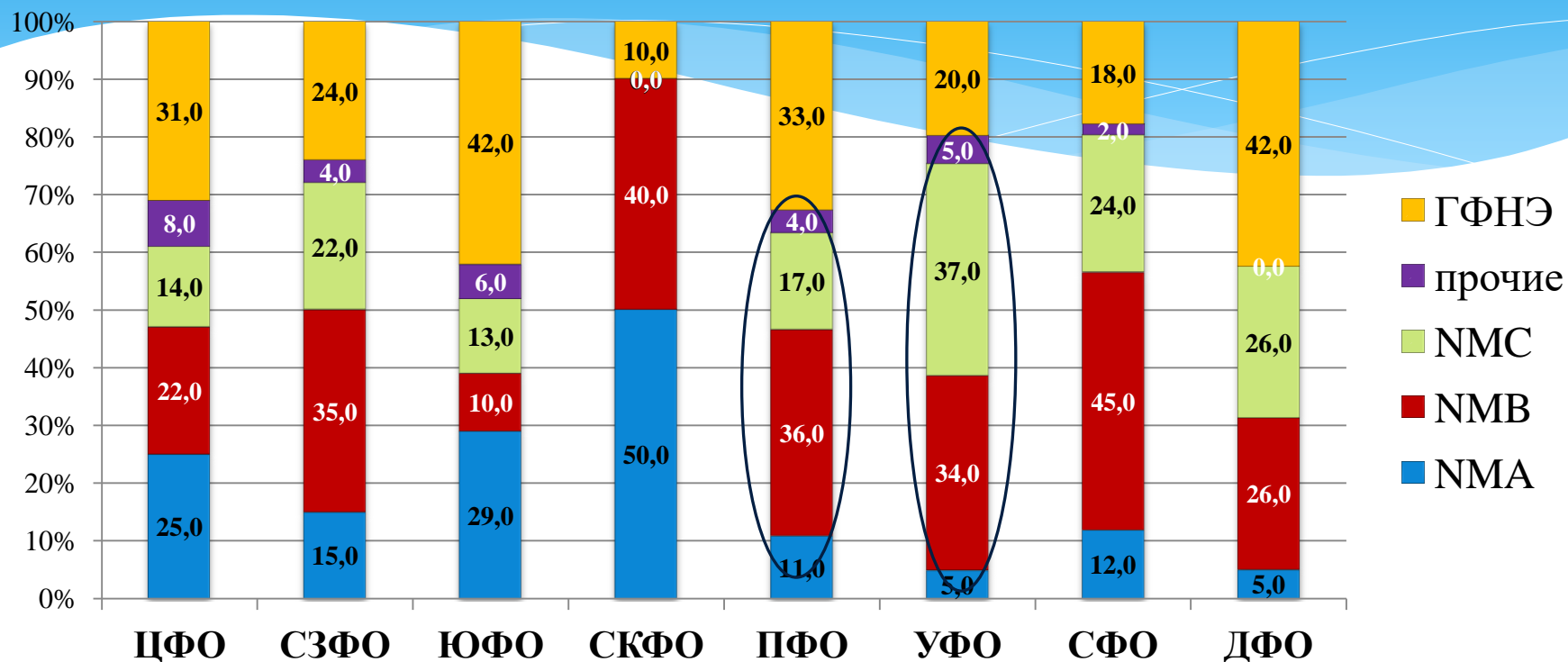
*** На территориях двух федеральных округов (Дальневосточного и Сибирского) выявлен кратковременный эпизод значительного повышения показателей заболеваемости в 2011 году (превышение среднероссийского показателя в 1,4 раза), связанный с сочетанным воздействием двух обстоятельств:**

- эпидемическим неблагополучием в отношении менингококковой инфекции в 10-ти провинциях Китая из-за появления нового гипервирулентного клона (*N. meningitidis* серогруппы C, сиквенс-тип ST-4821)**
- интенсификации торгово-политических связей**

Серогрупповая характеристика менингококков, выделенных от больных ГФМИ в РФ (данные НИИЭ, 2013)

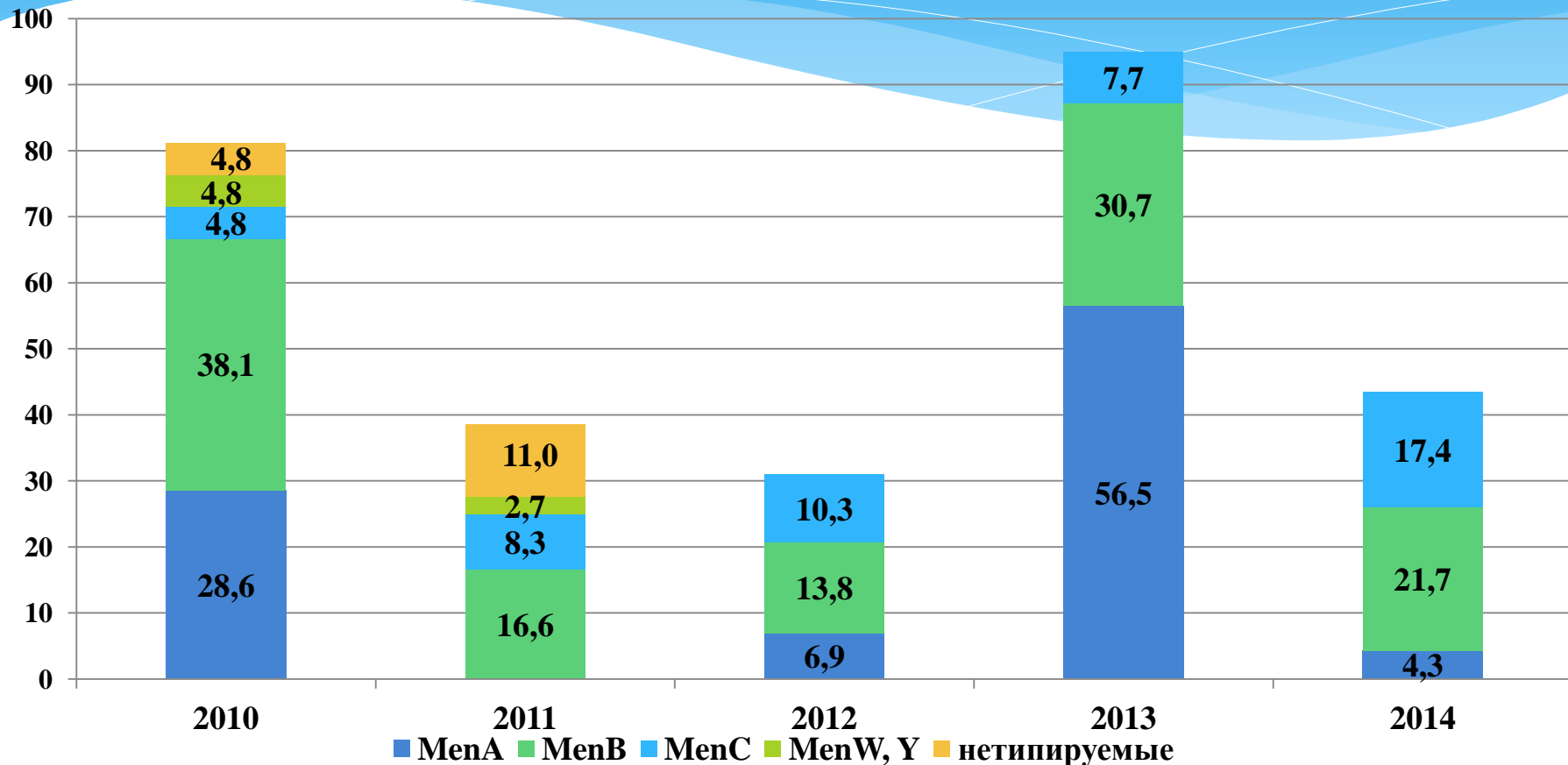


Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ по ФО РФ в 2014 г.



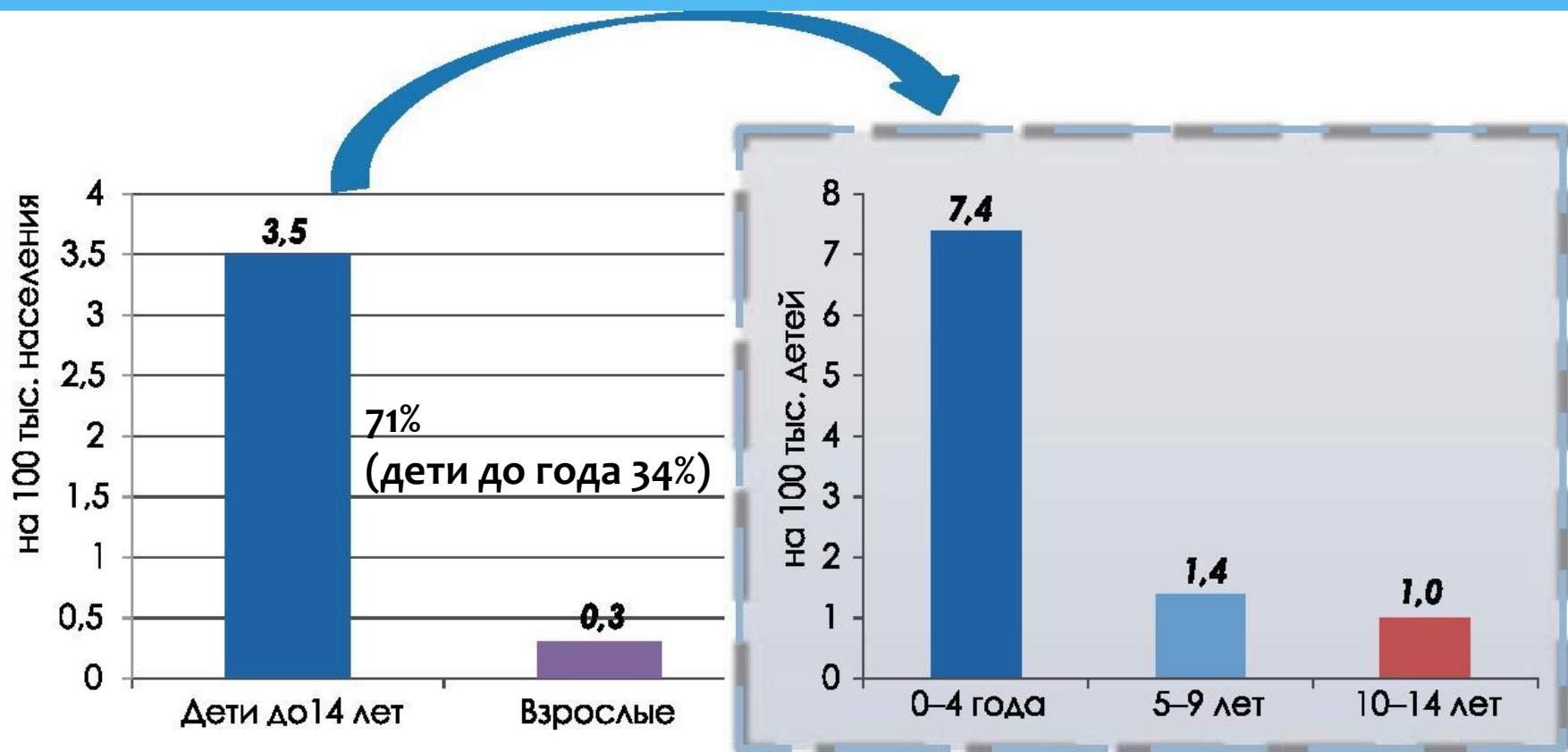
- Серогрупповая характеристика штаммов не позволяет выделить доминирующую группу, серотипы А, В и С встречаются в равных долях
- Неравномерность по территории: ЦФО, ЮФО, СКФО – А, а СЗФО, ПФО, УФО и СФО – В;
- Доля нерасшифрованных от 8,0 до 36,0%

Серогрупповая характеристика заболевших ГФМИ в Пермском крае за период 2010-2014 гг. (в %)



В среднем ежегодно проводится типирование в **79,0%** штаммов,
в 2013 г. в **61,5%** случаев типирование не проводилось

Возрастная характеристика заболевших ГФМИ в Российской Федерации

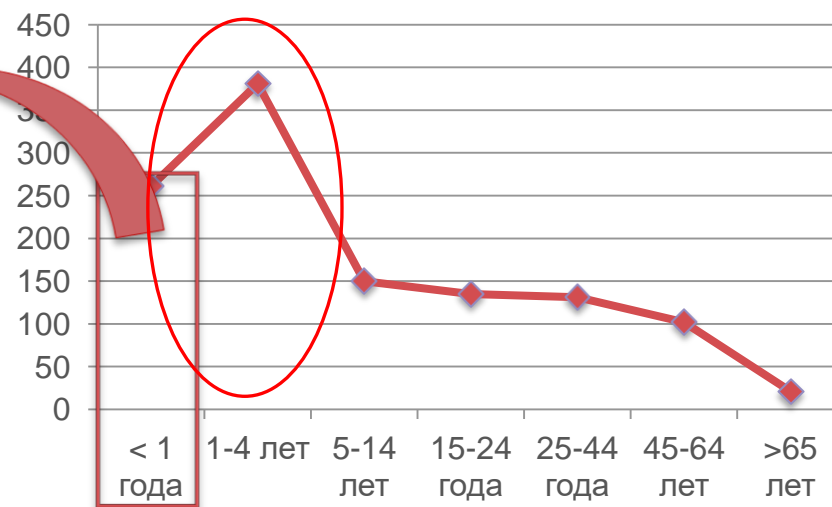
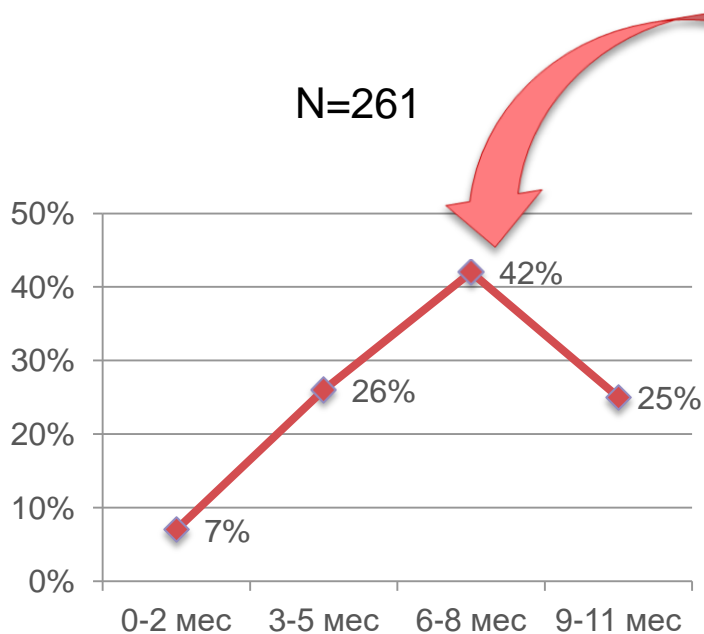


**Заболеваемость детей от 0-4 года в 25 раз превышает
заболеваемость взрослых**

Число случаев заболеваний ГФМИ в РФ

N=1181

Возрастное распределение случаев ГФМИ у
детей младше 1 года



Кто вовлечен в эпидемический процесс?

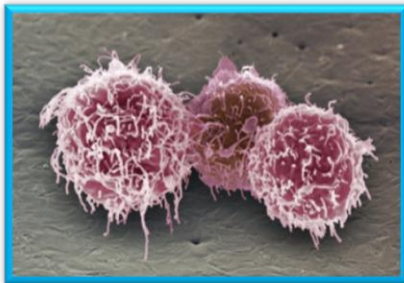
- В отсутствии эпидемий:
 - * Дети первых лет жизни
 - * Лица пожилого возраста
- При возникновении эпидемий и вспышек в эпидемический процесс, помимо детей и подростков, включается большое количество молодых взрослых

Факторы риска

Иммунные нарушения
(дефицит системы
комплемента)



Дети первых
лет жизни



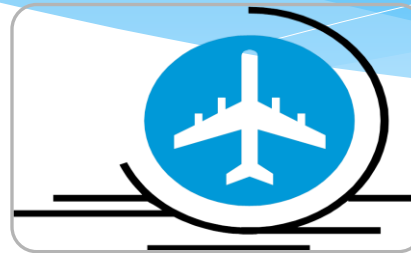
Иммунокомпроментированные
лица

Раздражение
слизистой
носоглотки³



- Курение
- Инфекция
дыхательных
путей

Близкий контакт с
инфицированными людьми или
живыми бактериями



Поездки в
эндемичные регионы



Скученность
(студенты, военные,
паломники)



Медицинские
работники



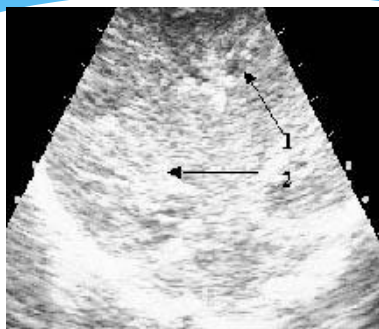
Работа с *N. meningitidis*

Прогноз эпидемической ситуации по менингококковой инфекции

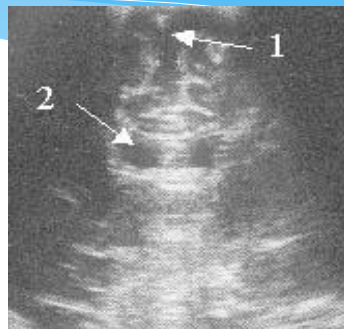
- * Длительный межэпидемический период (24 года), низкие показатели заболеваемости (0,6 на 100 тысяч человек), на фоне которых возникают эпидемические подъемы заболеваемости,
- * высокий уровень циркуляции менингококков серогруппы А (до 30 %),
- * наличие неблагополучных по менингококковой инфекции территорий,
- * высокая доля (30 %) выявленных впервые генетических клонов менингококка с неизвестными возможностями влияния на эпидемический процесс менингококковой инфекции

вероятность возникновения нового очередного эпидемического подъема менингококковой инфекции на территории Российской Федерации в ближайшие 5–10 лет.

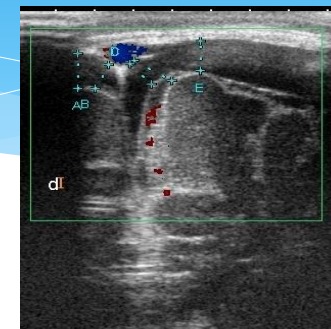
Осложнения острого периода менингококковых менингитов (по данным НИИДИ)



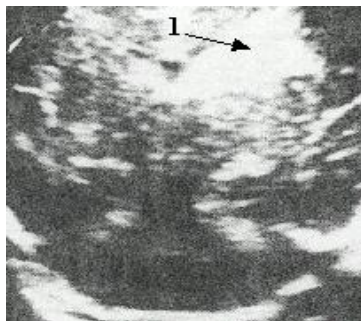
Отек мозга -
28,2%



Гипертензионно-гидроцефальный
синдром - 22,6%



Субдуральный выпот -
3,2%



Инфаркт - 0,3%



Абсцесс - 0,2%



Острая нейросенсорная
тугоухость - 3,1%

Высокая частота инвалидизации у детей при менингококковой инфекции -10-15% (по данным НИИДИ)



НОВЫЙ МЕТОД СЕЛЕКТИВНОЙ СОРБЦИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА И ПРОДЛЕННОЙ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ГМИ



Больной Е., 1г.11 мес.

Диагноз: ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ФОРМА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ. Менингококцемия, менингит (ДНК *N.meningitidis* s/g «С» из крови методом ПЦР)

Осложнения: Септический шок, ДВС III, СПОН (ДН II, НК II, ОПН), полинейропатия критического состояния

Лечение:

2 курса **сорбции ЛПС** по 2 часа с перерывом сутки **непрерывная продленная вено-венозной гемодиафильтрация** - 256 часов

Исход: выздоровление от ГМИ ампутация обеих ног на уровне средней трети голеней и 5 пальцев на руках

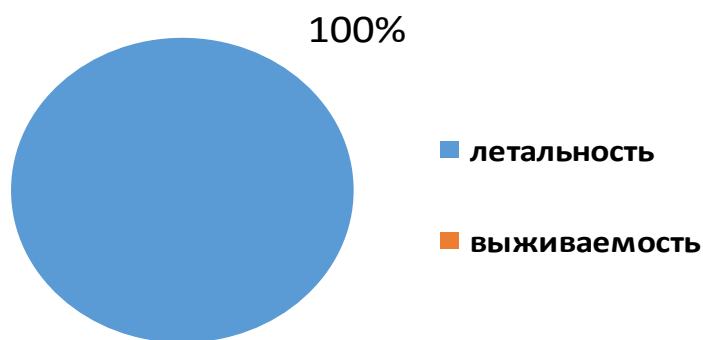
Сорбент представляет собой корпус, заполненный пористыми пластинами, на поверхности которой зафиксирован специальный пептид, обладающий высокой способностью связывать ЛПС.



ДИНАМИКА ИСХОДОВ ПРИ ГИПЕРТОКСИЧЕСКИХ ФОРМАХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ТЕРАПИЮ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ

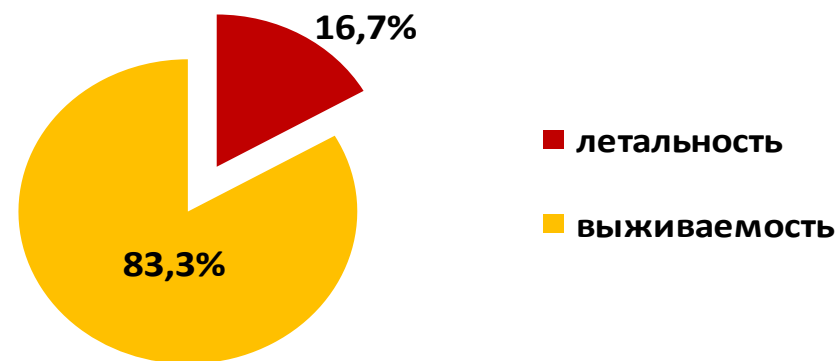
ТОЛЬКО МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

исходы при 3 степени
септического шока, n=10
(2011-2012гг)



МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ +ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ+ СОРБЦИЯ LPS

исходы при 3 степени
септического шока, n=12
(2013-2015гг)



Даже современные методы терапии не гарантируют
положительный исход при ГТФМКИ

Летальность при менингококковой инфекции

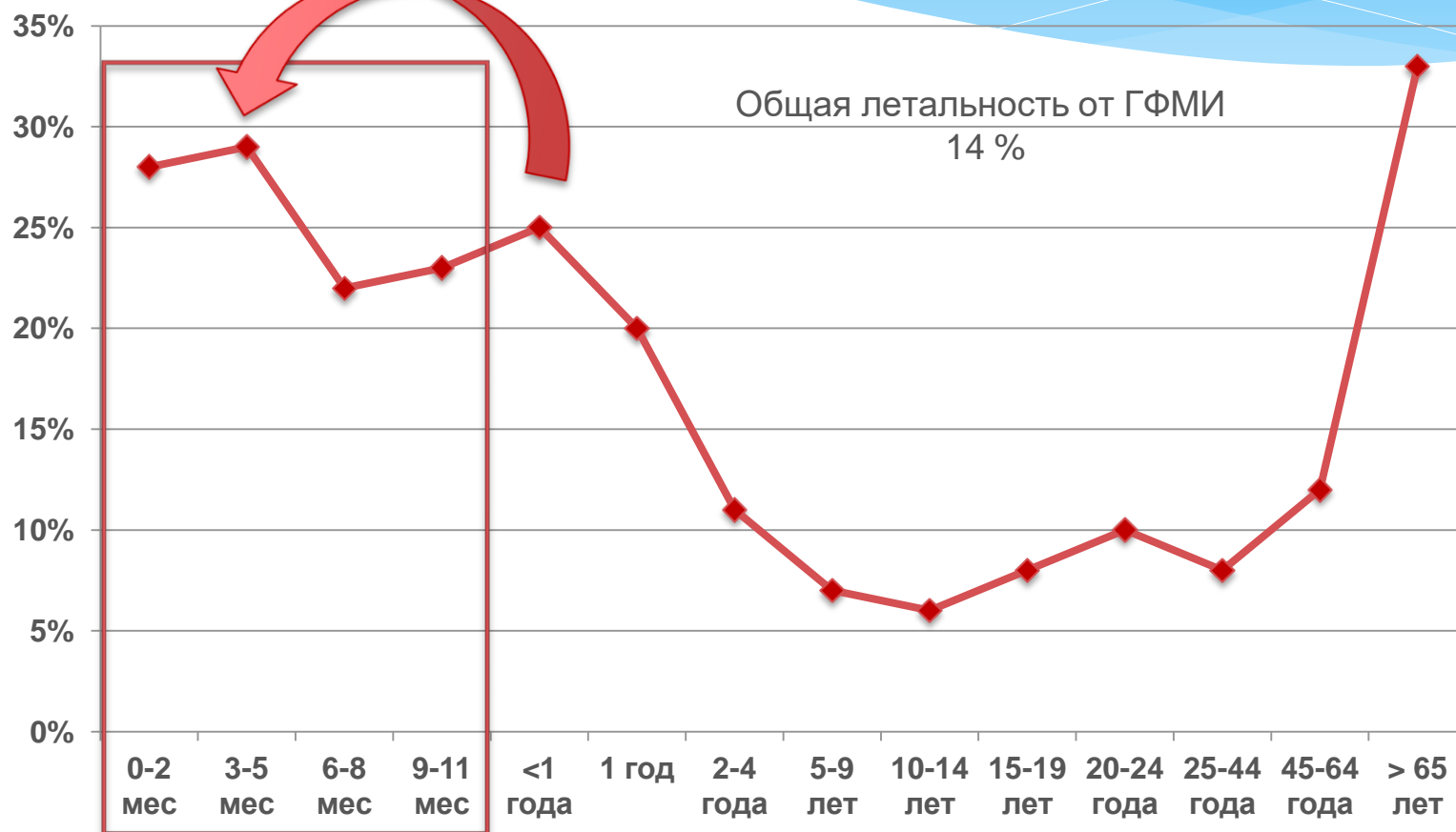
Сравнение с другими заболеваниями, при которых возможна вакцинопрофилактика*



1. Atkinson W, et al, eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 12th ed. Washington, DC: Public Health Foundation; 2012. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pink-chapters.htm>;
2. Taubenberger JK, et al. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:15-22;
3. Pandemic H1N1 2009 Overview. CIDRAP website. http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/swineflu/biofacts/h1n1_panview.html;
4. Gerba CP, et al. *Wat Res*. 1996;30;2929-2940.

Летальность от ГФМИ в различных возрастных группах в РФ в 2013 г.

N=1181/170



Предвестники осложнения эпидемической ситуации

Повышение показателей заболеваемости

Увеличение доли подростков и взрослых

Появление очагов с 3-мя и более случаями

**Обнаружение нового «российского»
клонального компонента,
выявленного впервые**

**1/3 циркулирующих штаммов относится к
генетическому клону ST 41/44 ,
который считается инвазивным**

**Возрастание роли штаммов W135 и Y
(увеличение гетерогенности популяции)**

**Вакцинопрофилактика –
наиболее эффективный
инструмент управления
менингококковой
инфекцией**

Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям

Приложение №2 к приказу МЗ СР РФ от 21 марта 2014г. № 125-Н

- Гепатит В
- Полиомиелит
- Нiv-инфекция
- **Менингококковая инфекция**
- Корь и эпидемический паротит
- Дифтерия
- Пневмококковая инфекция
- Ротавирусная инфекция
- Ветряная оспа

Менингококковая инфекция

**Дети и взрослые в очагах
менингококковой инфекции,
вызванной менингококками
серогрупп А или С**

Вакцинация проводится в эндемичных регионах,
а также в случае эпидемии, вызванной менингококками
серогрупп А или С.

Лица, подлежащие призыву на военную службу.

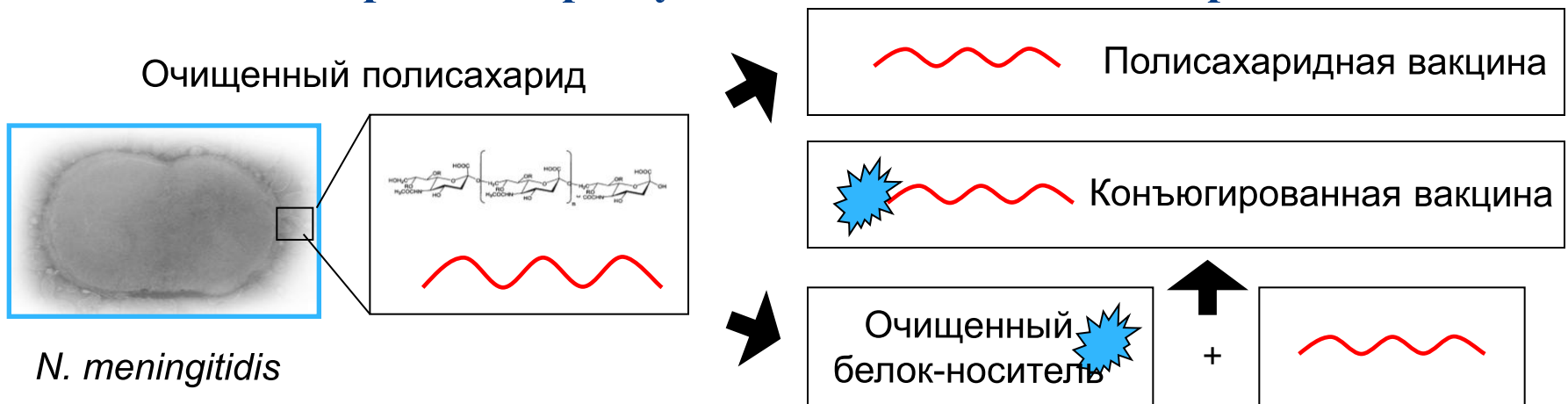
(Приложение №2 к приказу МЗ СР РФ от 21 марта 2014г. № 125-Н)

Вакцины для профилактики менингококковой инфекции зарегистрированные в Российской Федерации

Вакцина	Тип вакцины	Состав	Дозировка и схема введения
Вакцина менингококковая А (НПО -Микроген", Россия)	ПС	Полисахариды серогруппы А (25/50 мкг)	Детям 1-8 лет — по 0,25 мл. от 9 лет и старше — по 0.5 мл
Полисахаридная менингококковая А + С (Санофи Пастер С.А., Франция)	ПС	Полисахариды серогрупп А и С (по 50 мкг)	Детям с 18 мес. (по показаниям с 6 мес.) и взрослым — 1 доза 0.5 мл
Менцевакс АСWУ (Глаксо Смит Кляйн Байолоджикалз с.а., Бельгия)	ПС	Полисахариды серогрупп А, С.W-135. У (по 50 мкг)	Детям старше 2 лет (по показаниям с 6 мес.) и взрослым — 1 доза 0,5 мл
Менюгейт (Новартис Вакцине энд Диагностике С.р.л.. Италия)	К	Олигосахариды серогруппы С (10 мкг), конъюгированные с белком CRM ₁₉₇ С. <i>diphtheriae</i>	Детям с 2 мес. — 2 дозы (по 0.5 мл) с интервалом 2 мес. Подросткам и взрослым — 1 доза
Менактра (Санофи Пастер Инк., США)	К	Полисахариды серогрупп А, СУW-135. У (по 4 мкг), конъюгированные с Дифтерийным анатоксином	Детям в возрасте 9-23 мес. — 2 дозы (по 0,5 мл) с интервалом не менее 3 мес. Лицам 2-55 лет — однократно

Менингококковые конъюгированные вакцины

- * Конъюгированная вакцина – это такой тип вакцины, который получают путем соединения антигена с молекулой белка
- * В конъюгированных вакцинах в качестве белков-носителей используются дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин или рекомбинантный дифтерийный токсин CRM197
- * Возможность защиты маленьких детей от многих инфекционных заболеваний привело к росту использования конъюгированных вакцин



CRM₁₉₇ – нетоксичный рекомбинантный вариант дифтерийного токсина, который отличается от дифтерийного анатоксина тем, что в нем заменена только одна аминокислота.

Менингококковая полисахаридная конъюгированная вакцина МЕНАКТРА (АСУW)

2005:

**Разрешена к применению
первая
полисахаридная
конъюгированная вакцина
Men ACYW 2,3**

МЕНАКТРА
[Вакцина
менингококковая
полисахаридная
(серогрупп А, С,
У и W-135)
конъюгированная
с дифтерийным
анатоксином]

0,5 мл –
1 доза –
1 флакон

Раствор для
в/м введения
Стерильно

**Санofi
Пастер Инк.,
США**

Внутренние коды
продукта

Произв.:

Серия:

Годен
до:



2007

для лиц от 2 до 55 лет

2011

также для детей с 9 до 23 месяцев³

Рекомендации по введению вакцины Менактра

Показания к применению:

Профилактика инвазивной менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* серогрупп **A, C, Y и W** у лиц в возрасте от **9 мес до 55 лет**.

Вакцинация проводится **однократно** в дозе 0,5 мл у лиц старше **2 лет**, детям **9 мес-23мес** показана **2-кратная** иммунизация

Вакцину следует вводить **внутримышечно, предпочтительно в дельтовидную мышцу плеча**.

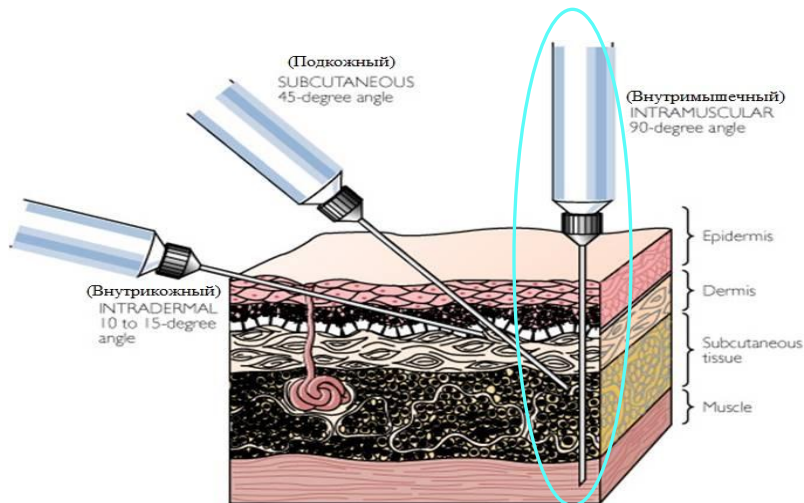
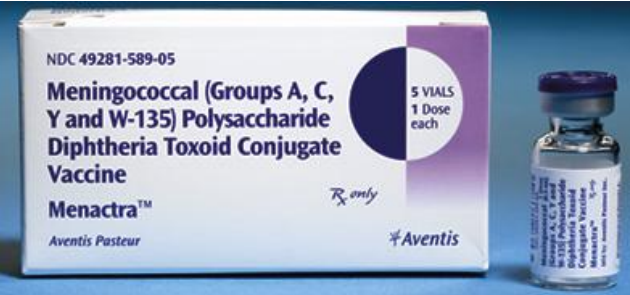


Таблица 1. Рекомендации по длине игл для внутримышечного введения

Возраст, вес	Длина иглы, мм
Наружная часть бедренной мышцы	
Новорожденный	16
2-12 мес.	25
2-10 лет	25-32
Дельтовидная мышца плеча	
2-10 лет	16-25
Оба пола, ≤ 60кг	16-25
Женщины, 60-90 кг	25
Женщины ≥ 90 кг	38
Мужчины, 60-120 кг	25
Мужчины, ≥ 120 кг	38



Менактра

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- * Известная гиперчувствительность с системными проявлениями к любому компоненту вакцины, включая дифтерийный анатоксин, или на предыдущее введение вакцины Менактра или других вакцин, включающих те же компоненты.
- * Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

- * Риск развития синдрома Гийена-Барре (СГБ) после вакцинации препаратом Менактра оценивался в рамках постмаркетингового ретроспективного когортного исследования. Описаны случаи развития СГБ, характеризовавшиеся наличием связи по времени с введением вакцины Менактра. Лица, которым ранее был установлен диагноз СГБ, могут составлять группу повышенного риска развития данного состояния после введения вакцины Менактра. Решение об использовании вакцины Менактра в данной ситуации должно приниматься после оценки потенциальной пользы и рисков

Менактра. Основные факты.

- * Менактра (Менигококковая конъюгированная вакцина АСYW, конъюгированная с дифтерийным токсином – МенАСWY-ДТ)
 - * 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 менигококка А, С W, and Y*
 - * Программа клинических исследований включает более 10 000 пациентов разного возраста
 - * Регистрационные исследования вакцины Менактра до 2005 года – 2526 детей (> 2 лет), подростков и взрослых
 - * В исследования вакцины Менактра включены более 5000 детей в возрасте 9 – 23 месяцев
 - * **Десятилетний опыт** реального применения
 - * Благоприятный профиль безопасности
 - * Продемонстрирована эпидемиологическая эффективность
 - * **Более 65 миллионов доз применено в мире**
- * В настоящее время вакцина Менактра зарегистрирована в России с 9 мес до 55 лет

Менактра: доказанная **эпидемиологическая** **эффективность** при плановой вакцинации подростков в США

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

80 – 85%

**Эффективность в первые 4 года
плановой вакцинации**

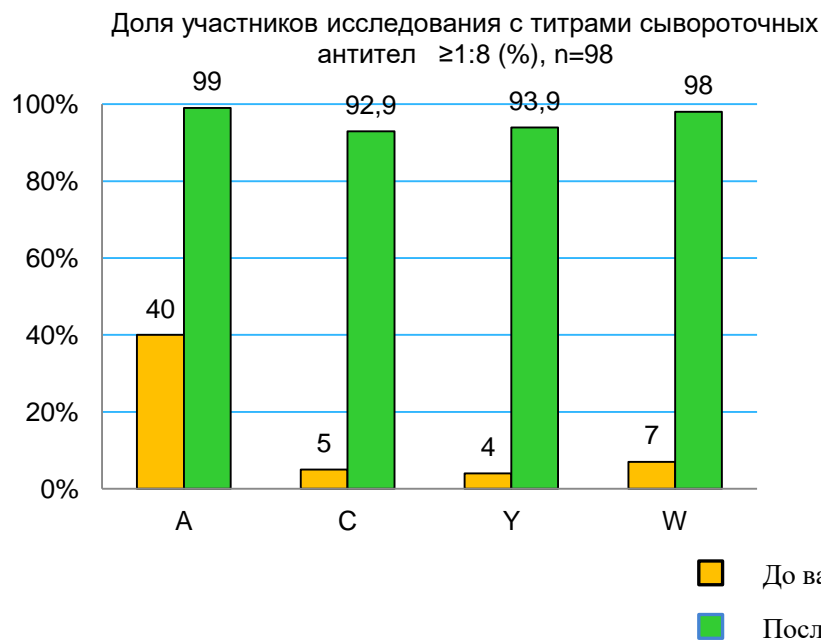
Показания к проведению вакцинации менингококковыми вакцинами в странах с низким уровнем заболеваемости ГФМИ менее 2,0 на 100 тыс.

- Лицам, проживающих в условиях скученности (закрытые коллективы, общежития, призывники)
- Сотрудники исследовательских лабораторий
- Лицам, с иммунодефицитом состоянием, включая ВИЧ-инфицированных
- Лицам, перенесшим операцию кохлеарной имплантации, больных с ликвореей
- По эпид. Показаниям:
 - ❖ Туристы
 - ❖ При увеличении заболеваемости МКИ, при возникновении очагов с вторичными заболеваниями

Менактра

Иммуногенность

Уровень серопротекции через 1 мес.
после введения 2-й дозы



Титры антител через 1 мес. после
введения 2-й дозы

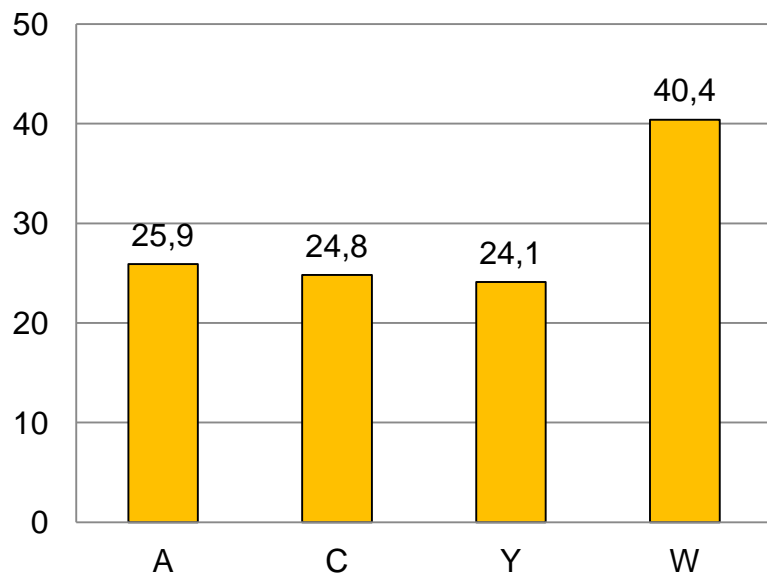


SBA-НС - тест бактерицидности сыворотки, с использованием человеческого комплемента

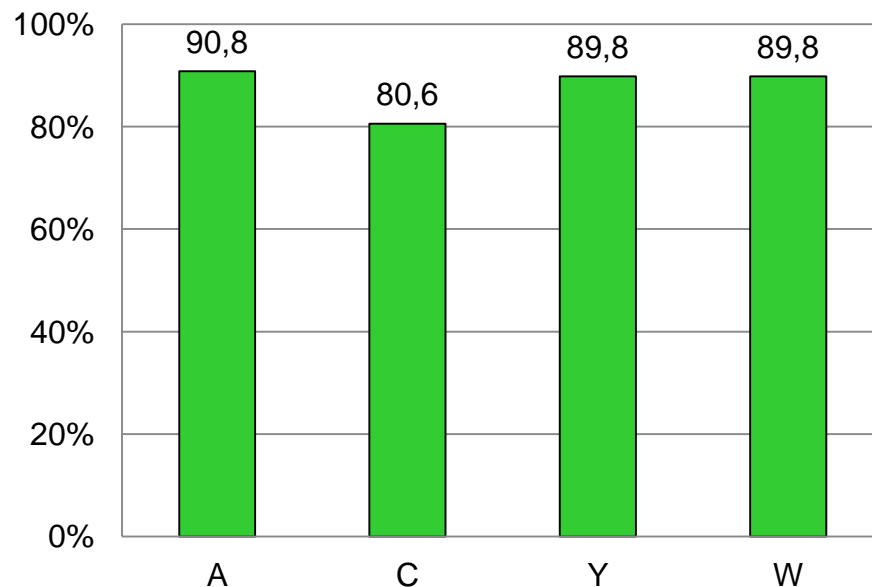
Иммуногенность и безопасность менингококковой конъюгированной вакцины Менактра (против серогрупп А, С, Y, W-) у детей в возрасте 9-23 мес. в РФ
В.В. Романенко, С.М. Харит, О.А. Перминова, В.Ю. Родникова

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)



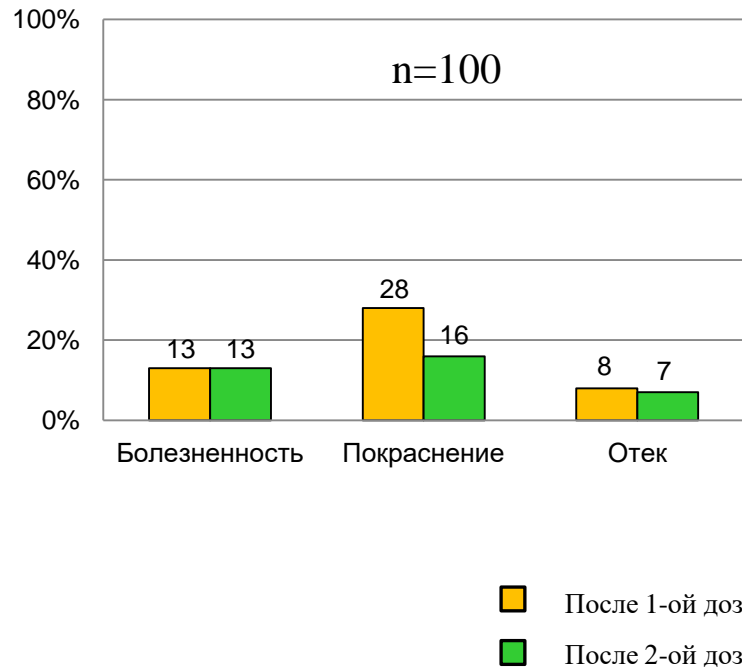
СГТ – среднегеометрический титр антител

Иммуногенность и безопасность менингококковой конъюгированной вакцины Менактра (против серогрупп А, С, Y, W-) у детей в возрасте 9-23 мес. в РФ
В.В. Романенко, С.М. Харит, О.А. Перминова, В.Ю. Родникова

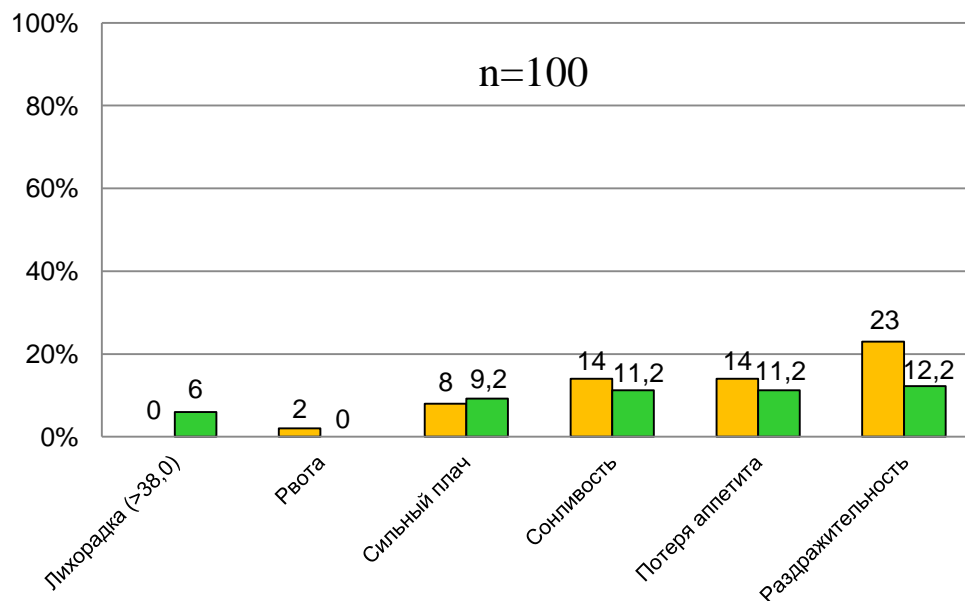
Менактра

Безопасность

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



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



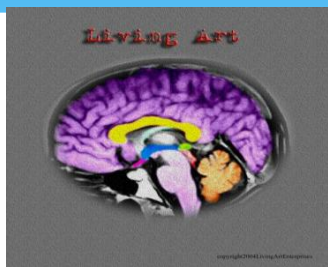
Отсутствие увеличения числа нежелательных реакций после второй вакцинации

Значимость вакцинопрофилактики менингококковой инфекции

- Снижение младенческой смертности
- Снижение инвалидности
- Снижение распространенности носительства *Neisseria meningitidis*

Вакцинация может ПРЕДОТВРАТИТЬ много проблем!

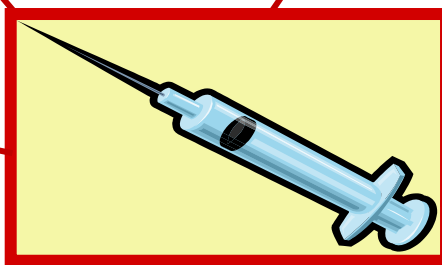
↓ Инвазивных
Инфекций
- менингит



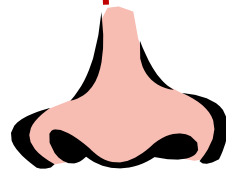
↓ Резистентности
к антибиотикам



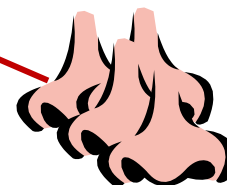
сепсис



↓ назначения
антибиотиков



↓ Носительства



↓ Инфицирования
других

Благодарю за внимание!

