



Брюшнотифозные вакцины. История создания и современные вакцинные препараты

М. В. Абрамцева*, Е. О. Неманова, Н. С. Алехина, Т. И. Немировская

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Брюшной тиф — острое инфекционное заболевание, вызываемое возбудителем *Salmonella enterica* subsp. *enterica* серотип *Typhi* (*S. Typhi*), по-прежнему является одной из основных причин заболеваемости населения в эндемичных экономически средне- и слаборазвитых странах Азии и Африки. Индустриальные страны могут быть подвержены вспышкам брюшного тифа ввиду стремительно развивающегося международного туризма, а также стихийных бедствий. В условиях прогрессирующей резистентности *S. Typhi* к антимикробным препаратам, высокой эпидемиологической нагрузки и невозможности обеспечения удовлетворительных санитарно-гигиенических условий в ряде регионов, наряду с внедрением новых протоколов лечения заболевания, актуальной задачей мирового здравоохранения является развитие вакцинопрофилактики брюшного тифа. Цель работы — освещение основных аспектов истории создания брюшнотифозных вакцин, систематизация данных о лицензированных вакцинных препаратах и перспективных направлениях разработки новых вакцин. В статье описана эпидемиологическая картина брюшного тифа в мире и в Российской Федерации. Изложен мировой опыт создания вакцинных препаратов от момента получения убитой брюшнотифозной вакцины до этапа производства конъюгированных вакцин. Приведена информация об отечественных и зарубежных вакцинах, представленных на мировом фармацевтическом рынке. Обозначены основные тенденции в сфере разработки вакцинных препаратов против заболевания, вызываемого *S. Typhi*. Сделан вывод о необходимости повышения эффективности ранее разработанных вакцин, а также создания новых, комбинированных вакцинных препаратов против брюшного тифа.

Ключевые слова: брюшной тиф; вакцинопрофилактика; брюшнотифозные вакцины; живые аттенуированные вакцины; полисахаридные вакцины; конъюгированные вакцины; Vi-капсульный полисахарид

Для цитирования: Абрамцева МВ, Неманова ЕО, Алехина НС, Немировская ТИ. Брюшнотифозные вакцины. История создания и современные вакцинные препараты. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(2):85–96. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-2-85-96>

* **Контактное лицо:** Абрамцева Марина Витальевна; Abramtceva@expmед.ru

Typhoid vaccines. Historical aspects of typhoid vaccine development, and currently available products

M. V. Abramtseva*, E. O. Nemanova, N. S. Alekhina, T. I. Nemirovskaya

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Typhoid fever is an acute infectious disease caused by *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhi* (*S. Typhi*), which is still extremely common in endemic low- and middle-income countries of Asia and Africa. Industrialised countries may also be affected by typhoid fever outbreaks due to booming international tourism, and natural disasters. Given *S. Typhi* progressive resistance to antibiotics, high epidemiological burden, and lack of adequate sanitation and hygiene in a number of regions, the introduction of new treatment protocols and the improvement of preventive vaccination are critical tasks in global healthcare. The aim of the study was to highlight the main historical aspects of the typhoid vaccine development, to summarise data on the licensed vaccines and promising approaches to the development of new typhoid vaccines. The paper describes the current epidemiological situation of typhoid fever globally and in the Russian Federation. It dwells upon the global experience in typhoid vaccine development from the production of an inactivated vaccine to the development of conjugated vaccines. The paper summarises data on Russian and foreign-made typhoid fever vaccines currently available in the global pharmaceutical market. It outlines the main trends in the development of vaccines against the disease caused by *S. Typhi*. The paper demonstrates the need for improving the efficacy of existing vaccines and development of new typhoid combination vaccines.

Key words: typhoid fever; preventive vaccination; typhoid vaccines; live attenuated vaccines; polysaccharide vaccines; conjugated vaccines; Vi capsular polysaccharide

For citation: Abramtseva MV, Nemanova EO, Alekhina NS, Nemirovskaya TI. Typhoid vaccines. Historical aspects of typhoid vaccine development, and currently available products. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(2):85–96. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-2-85-96>

* **Corresponding author:** Marina V. Abramtseva; Abramtceva@expmед.ru

Брюшной тиф является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний бактериальной природы, оказывающим значительную социально-экономическую нагрузку на эндемичные по данному заболеванию регионы.

Наиболее подвержены брюшному тифу экономически средне- и слаборазвитые страны, обладающие неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями. Существенно осложняют ситуацию происходящие на этих территориях военные конфликты или природные катастрофы. Однако активно развивающийся международный туризм, а также стихийные бедствия могут стать причиной возникновения завозных случаев брюшного тифа, в том числе и в индустриальных странах [1, 2].

Неуклонно возрастающая антибиотикорезистентность бактерий, в том числе возбудителей кишечных инфекций, существенно усложняет борьбу с кишечными заболеваниями и, по оценкам ВОЗ, является проблемой мирового масштаба, а разработка вакцинных препаратов против заболеваний, вызываемых данными возбудителями, — одной из приоритетных задач современного здравоохранения.

Цель работы — освещение основных аспектов истории создания брюшнотифозных вакцин, систематизация данных о лицензированных вакцинных препаратах и перспективных направлениях разработки новых вакцин.

Брюшной тиф. Этиология и эпидемиологическая картина

Возбудитель брюшного тифа, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* серотип *Typhi* (*S. Typhi*), был идентифицирован в 1880 г. немецким патологоанатомом К. Эрбертом, представляет собой подвижную грамотрицательную неспорообразующую палочку, относится к факультативным анаэробам [3]. *S. Typhi* содержит термостабильный О-антиген, Vi-антиген и жгутиковый Н-антиген. При разрушении бактериальной клетки высвобождается эндотоксин, обуславливающий клиническую картину заболевания.

Брюшной тиф относят к группе кишечных инфекций и типичным антропонозам. Источником инфекции в естественных условиях служит человек (больной, реконвалесцент или бактерионоситель). Для брюшного тифа характерен фекально-оральный механизм передачи возбудителя, который может осуществляться водным, пищевым и контактно-бытовым путем. Существенная роль в распространении возбудителя брюшного тифа принадлежит хроническим бактерионосителям, особенно в случае их присутствия на эпидемиологически значимых объектах: детские учреждения, объекты здравоохранения, общественного питания, водоснабжения и т. д.¹ Причиной возникновения вспышек брюшного тифа может служить потребление воды из открытых водоемов и технической воды, используемой на промышленных предприятиях, а также пищевых продуктов, в которых *S. Typhi* способны сохраняться в течение длительного времени. Фактором передачи могут также являться окружающие предметы².

Пристальное внимание к вопросам санитарии и повышение уровня жизни населения позволили существенно снизить общее число случаев заболевания брюшным тифом. В 2017 г. в мире было выявлено 10,9 млн случаев, более 116 тыс. — с ле-

тальным исходом, что практически в два раза ниже статистических данных 1990 г. [4]. Однако, несмотря на общемировую тенденцию по снижению случаев брюшного тифа, ряд территорий до сих пор испытывает серьезную социально-экономическую нагрузку, вызванную данным заболеванием. Наиболее эндемичными по брюшному тифу являются регионы преимущественно со средним и низким уровнем экономического развития, с неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями и высокой плотностью населения, такие как Азия, Африка, Латинская Америка, Карибские острова и Океания [4, 5]. Наиболее подвержены данному заболеванию дети в возрасте от 2 до 14 лет [6], преимущественно от 2 до 4 лет [7].

В Российской Федерации³, Северной Америке, Европе, Австралии [4] выявляют единичные случаи заболевания с редкими эпидемическими вспышками, незначительными по своим масштабам. В Российской Федерации преимущественное количество больных регистрируют среди лиц, прибывающих из стран, эндемичных по брюшному тифу [8]. В период с 2005 по 2018 г. заболеваемость брюшным тифом и паратифами А, В, С на территории Российской Федерации снизилась с 0,15 до 0,01 на 100 тыс. населения⁴. Преобладание завозного брюшного тифа на территории Российской Федерации требует особого внимания в области профилактической и клинической медицины в связи с огромным количеством трудовых мигрантов, в частности из Таджикистана и Узбекистана [9].

Опыт лечения брюшного тифа показал, что возбудитель заболевания способен вырабатывать устойчивость к вновь применяемым antimicrobial препаратам в течение довольно непродолжительного периода времени. Широкое распространение штаммов *S. Typhi*, резистентных к антибиотикам первой линии (ампицилин, хлорамфеникол, триметоприм/сульфаметоксазол), в конце 1980-х гг. привело к введению в терапию брюшного тифа фторхинолонов⁵. Начиная с 2000-х гг. стали появляться сообщения о возникновении штаммов, устойчивых к данной группе препаратов, в частности к ципрофлоксацину и гатифлоксацину. Штаммы, устойчивые к фторхинолонам, преобладают в Южной Азии и Африке. Согласно рекомендациям ВОЗ 2018 г.⁶, этиотропная терапия брюшного тифа проводится такими препаратами, как азитромицин и цефалоспорины (цефиксим, цефтриаксон), однако анализ результатов лечения данного заболевания в эндемичном регионе Средней Азии (середина 1990-х — середина 2000-х гг.) и в Санкт-Петербурге во время эпидемической вспышки (2006 г.), проведенный А. Н. Коваленко с соавт., показал, что никакие известные antimicrobial препараты, в том числе комбинации различных антибиотиков, не давали стопроцентной гарантии предотвращения развития рецидивов или повторного выделения возбудителя при контрольном исследовании [10].

В ряде регионов зарегистрированы спорадические случаи устойчивости возбудителей к азитромицину. Вспышка брюшного тифа в Пакистане в 2016–2017 гг., вызванная штаммом *S. Typhi*, устойчивым к цефтриаксону, продемонстрировала острую необходимость в смене схем лечения в эндемичных регионах и применении превентивных мер по контролю заболевания, в том числе иммунизации населения⁷.

¹ Ющук НД, Венгеров ЮА, ред. Инфекционные болезни: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.

² Там же.

³ Шаповал ИН, Никитина СЮ, Агеева ЛИ, Александрова ГА, Зайченко НМ, Кириллова ГН и др., ред. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. М.: Росстат; 2019.

⁴ Там же.

⁵ Typhoid vaccines: WHO position paper — March 2018. Wkly Epidemiol. Rec. 2018;93(13):153–72.

⁶ Там же.

⁷ Там же.

Опыт создания вакцинных препаратов против брюшного тифа

Плодотворный период 1870-х и 1880-х гг. привел к разработке инактивированных вакцин против брюшного тифа, чумы и холеры. R. Pfeiffer и W. Kolle в Германии, а также A. Wright в Великобритании работали над созданием убитых вакцин против брюшного тифа [11]. Результаты ранних работ по разработке убитой брюшнотифозной вакцины послужили импульсом к созданию инактивированных парентеральных цельноклеточных вакцин⁸ [12].

В 1898 г. в одном из полков русской армии В. К. Высоковичем была успешно применена «гретая» брюшнотифозная вакцина, содержащая инактивированные нагреванием бактериальные клетки⁹, а с 1915 г. иммунизация брюшнотифозной вакциной ряда частей русской армии, а также учрежденный военного ведомства стала проводиться в обязательном порядке [13].

В 1916 г. в систему противозидемической защиты русской армии была внедрена иммунизация комбинированной тифо-паратифозной А и В (ТАВ) вакциной¹⁰. В 1930-е гг. плановая вакцинация взрослого населения в СССР включала схему прививок против брюшного тифа, паратифов А и В, столбняка. В рамках научно-исследовательской работы по теоретическому и экспериментальному обоснованию комплексной и ассоциированной иммунизации была разработана химическая поливакцина против брюшного тифа, паратифов А и В, дизентерии Флекснера и Зонне, холеры, столбняка. Впоследствии данная вакцина была заменена на химическую вакцину ТАВТе, направленную на формирование иммунитета к брюшному тифу, паратифам А и В, столбняку. Широкие испытания на добровольцах ТАВТе показали эпидемиологическую целесообразность и иммунологическую эффективность вакцины [14].

В 1954–1967 гг. в Югославии, Гайане, Польше и СССР были проведены полевые испытания двух вакцинных препаратов, произведенных из инактивированных ацетоном (вакцина К), а также нагреванием и фенолом (вакцина Л) клеток *S. Typhi*. Эти испытания продемонстрировали, что инактивированные цельноклеточные брюшнотифозные вакцины обеспечивают высокий уровень защиты; при этом вакцина К обладает большим защитным действием, чем вакцина Л [15].

Было сделано много попыток идентифицировать и выделить протективные антигены из брюшнотифозных вакцин. В исследовании вакцин К и Л было продемонстрировано, что только антитела к антигену Н в некоторой степени отражают эффективность исследованных вакцин, в то время как антительные ответы на О- и Vi-антигены не свидетельствуют об их эффективности для человека. Таким образом, ни один отдельно взятый компонент в составе данных вакцинных препаратов не был идентифицирован в качестве протективного [16]. В связи с тем что наряду с сомнительной протективной активностью инактивированные парентеральные цельноклеточные вакцины обладали высокой реактогенностью, они не получили широкого практического применения и были исключены из программ рутинной иммунизации населения [17].

Важный шаг в направлении создания брюшнотифозных вакцин был сделан R. Germanier и E. Fiirer, когда они получили аттенуированный штамм *S. Typhi* Gal E Ty21a [18]. Этот штамм в дальнейшем с успехом использовался для создания безопасных и эффективных живых вакцин. Контролируемое полевое испытание вакцины против брюшного тифа, полученной на основе данного штамма, было проведено в городе Александрия (Египет) в 1978–1981 гг. В исследовании приняли участие 32 388 детей. Участники исследования были разделены на две сравнимые по размерам группы: одну группу иммунизировали тремя дозами вакцины, а другую, контрольную — тремя дозами плацебо. Каждая доза вакцины содержала от 10⁸ до 10⁹ живых бактерий штамма Ty21a. После проведения иммунизации за детьми из обеих групп в течение трех лет велось наблюдение и каждый случай, вызывающий подозрение на заболевание брюшным тифом, исследовался с помощью бактериологических и серологических методов. Эффективность вакцины оценивалась по числу подтвержденных случаев брюшного тифа в обеих группах. Заболеваемость брюшным тифом составила 4,9 случая на 10 тыс. детей в год в контрольной группе и 0,2 случая на 10 тыс. детей в год в иммунизированной группе. Эти результаты показали, что использованная схема иммунизации обеспечивает защиту на период, по меньшей мере, в три года.

В 1980-х гг. в городе Сантьяго (Чили) были проведены рандомизированные плацебо-контролируемые испытания пероральной живой брюшнотифозной вакцины на основе штамма Ty21a в капсулах с кишечнорастворимым покрытием. В исследовании принимали участие 109 тыс. школьников. Введение трех доз вакцины в течение одной недели показало эффективность на уровне 67% в течение трех лет [19, 20]. Вакцина на основе штамма Ty21a обеспечивала такой же уровень защиты, как и парентеральная вакцина, произведенная из инактивированных нагреванием и фенолом клеток. При этом пероральная живая аттенуированная вакцина практически не вызывала побочных реакций.

Штамм Ty21a использовался для создания следующего поколения усовершенствованных пероральных живых вакцин. В частности, более удобной для широкомасштабного применения оказалась вакцина, расфасованная в двухкамерные саше, содержащие лиофилизированную вакцину и бикарбонат-аскорбатный буфер. Содержимое обеих саше непосредственно перед применением смешивалось со 100 мл питьевой воды. Полевое испытание в Сантьяго (использовались три дозы, по одной дозе каждый день) показало более высокую защитную эффективность, чем у капсулированной формы. Защитный эффект вакцины составил 77% в течение трех лет [11].

Наряду с работами по созданию живых аттенуированных вакцин были предприняты попытки использовать для иммунизации очищенные О- и Vi-антигены. В 1954 г. M. Landy впервые было проведено исследование на добровольцах, целью которого было выяснение возможности замены цельноклеточной вакцины отдельно взятыми очищенными антигенами О и Vi. Было показано, что введение отдельных антигенов в виде одной инъекции приводит к образованию более высоких средних геометрических значений титров (geometric mean titres, GMT) антител класса IgG к О- и Vi-антигенам, чем введение цельноклеточных вакцин. Особенно это было выражено

⁸ Yugoslav Typhoid Commission: A controlled field trial of the effectiveness of acetone-dried and inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines in Yugoslavia. Bull World Health Organ. 1964;30:623–30.

Polish Typhoid Commission: Controlled field trials and laboratory studies on the effectiveness of typhoid vaccines in Poland 1961–64. Final report. Bull World Health Organ. 1966;34(2):211–22.

⁹ Елкин ИИ, ред. Общая и частная эпидемиология (руководство для врачей). М.: Медицина. Т. 1; 1973.

¹⁰ Разгулин СА. Научное обоснование нового подхода к профилактике кишечных антропонозов у военнослужащих в эндемичных районах: дис. ... д-ра мед. наук. Пермь; 2006.

по отношению к Vi-антигену. Также продемонстрировано, что введение очищенного Vi-антигена вызывает более продолжительный антителеный ответ, чем введение цельноклеточной вакцины [21].

Брюшнотифозная Vi-полисахаридная очищенная вакцина была разработана M. Landy с соавт. [21], а позднее усовершенствована группой ученых под руководством К. Н. Wong [16].

Последующие работы по созданию конъюгированных вакцинных препаратов против брюшного тифа [22, 23] позволили существенно продвинуться в вопросе профилактики данного заболевания и расширить охват вакцинируемого населения за счет детей младше двух лет, у которых полисахаридные неконъюгированные вакцины не индуцируют эффективный иммунный ответ [24].

Широкое распространение вирулентных штаммов *S. Typhi*, не содержащих Vi-антиген, и, как следствие, неэффективность Vi-полисахаридных вакцин в профилактике заболеваний, вызываемых такими возбудителями, сменили вектор разработок в сторону создания новых вакцин, основанных на других антигенах [25].

Значительный вклад в разработку вакцинных препаратов внесли исследования, касающиеся поисков новых носителей и техник связывания антигена с носителем для создания конъюгатов [26].

Современные тенденции вакцинопрофилактики брюшного тифа

В мире лицензированы три типа вакцин против брюшного тифа: конъюгированная вакцина (typhoid conjugate vaccine, TCV), неконъюгированная Vi-полисахаридная вакцина (Vi polysaccharide vaccine, ViPS) и живая аттенуированная вакцина¹¹. Живая аттенуированная и неконъюгированная вакцины рекомендованы ВОЗ с 2008 г.¹² В октябре 2017 г. схожие рекомендации по применению рутинной иммунизации в эндемичных регионах были даны Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ в отношении конъюгированных вакцин (TCV)¹³, а в конце декабря 2017 г. ВОЗ провела преквалификацию первой Vi-конъюгированной со столбнячным анатоксином вакцины против брюшного тифа Турбар-TCV® (Bharat Biotech, India)¹⁴. Вакцина Турбар-TCV® зарегистрирована в Индии, Камбодже, Непале и Нигерии [27]. В декабре 2020 г. преквалификацию ВОЗ прошла вторая Vi-конъюгированная брюшнотифозная вакцина ТУРНИВ® (Biological E. Limited (BE), Индия), в состав которой входит Vi-полисахарид, конъюгированный с нетоксичным производным дифтерийного токсина CRM197¹⁵. Вакцина разработана совместно с GlaxoSmithKline. Производство локализовано на территории Индии.

Согласно рекомендациям ВОЗ, конъюгированную вакцину следует вводить внутримышечно детям в возрасте от 6 мес. и взрослым до 45 лет однократно в объеме 0,5 мл с содержанием 25 мкг Vi-капсульного полисахарида. Неконъюгированная Vi-полисахаридная вакцина вводится лицам в возрасте от 2 лет подкожно или внутримышечно, однократно в объеме 0,5 мл с содержанием Vi-капсульного полисахарида

25 мкг. Живая аттенуированная вакцина рекомендована лицам старше 6 лет орально в виде капсул путем поэтапного введения трех доз препарата (для Канады и США рекомендовано введение четырех доз препарата)¹⁶.

В работах ряда авторов продемонстрировано, что вакцина Турбар-TCV® является более иммуногенной и эффективной по сравнению с неконъюгированной вакциной, а Vi-антитела, вырабатываемые при иммунизации данной вакциной, обладают более высокой авидностью, чем антитела, образующиеся при применении неконъюгированной вакцины [23, 28, 29]. Результаты исследования, проведенного среди лиц от 2 до 45 лет и включавшего в себя двукратную иммунизацию, показали, что спустя 6 недель после первичной иммунизации GMT антител класса IgG к Vi-полисахариду (GMT анти-Vi IgG) при применении Турбар-TCV® составило 1292,5 ЕД/мл, а при иммунизации неконъюгированной вакциной — 411,1 ЕД/мл. Вторичная иммунизация была проведена спустя два года после начала исследования. Через шесть недель GMT анти-Vi IgG для конъюгированной и неконъюгированной вакцин составило 1685,3 и 445,6 ЕД/мл соответственно [23].

При однократной иммунизации лиц в возрасте от 2 до 45 лет спустя три года после вакцинации GMT анти-Vi IgG составило 282,3 ЕД/мл для вакцины Турбар-TCV® и 228,8 ЕД/мл для неконъюгированной вакцины; через 5 лет GMT анти-Vi IgG — 190,1 и 153,7 ЕД/мл соответственно¹⁷.

GMT анти-Vi IgG у детей в возрасте от 6 до 23 мес. через шесть недель после однократной иммунизации Турбар-TCV® составило 1937,4 ЕД/мл [23], при этом наличие высокого титра антител отмечалось у 84% иммунизированных детей до достижения ими 5-летнего возраста¹⁸.

Сравнительная оценка эффективности конъюгированной вакцины Турбар-TCV® и неконъюгированной вакцины Турхим Vi® (Sanofi Pasteur, Inc, Франция) спустя 28 дней после первичной вакцинации лиц от 18 до 60 лет показала, что применение Турбар-TCV® способствует индукции значительно более высокого титра IgG Vi-антител (GMT анти-Vi IgG составило 562,9 ЕД/мл, уровень сероконверсии 100%), чем применение Турхим Vi® (GMT анти-Vi IgG — 140,5 ЕД/мл, уровень сероконверсии 88,6%) [28].

Испытания вакцины Турбар-TCV®, проведенные на двух возрастных группах 6–23 мес. и 2–45 лет, показали, что спустя два года после однократной иммунизации серопротекция для обеих групп составила порядка 85% [29], что значительно выше серопротекции Vi-полисахаридных вакцин (59%) через два года после однократной вакцинации лиц в возрасте от 3 до 44 лет [30].

Оценка экономической эффективности применения различных стратегий иммунизации конъюгированными вакцинами против брюшного тифа показала, что рутинная иммунизация детей в возрасте до 1 года по расширенной программе иммунизации наиболее приемлема для регионов с ежегодной заболеваемостью более 50 случаев на 100 тыс. населения. При повышении значения данного показателя до 130 случаев на 100 тыс. населения рекомендовано применение программы иммунизации с последующей однократной ревакцинацией детей в возрасте от 5 до 14 лет [31]. Дальнейшие исследования

¹¹ Typhoid vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol. Rec. WHO. 2008;83(6):49–60.

¹² Там же.

¹³ Summary of the October 2017 meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. WHO. Geneva, Switzerland; 2017.

¹⁴ Typhoid vaccine prequalified. Turbar TCV® from Bharat Biotech, World's first typhoid conjugate vaccine prequalified by WHO. WHO; 2018.

¹⁵ <https://www.biologicale.com/news.html>

¹⁶ Typhoid vaccines: WHO position paper — March 2018. Wkly Epidemiol. Rec. WHO. 2018;93(13):153–72.

¹⁷ Там же.

¹⁸ Там же.

показали, что рутинная иммунизация населения конъюгированными вакцинами против брюшного тифа экономически обоснована в регионах с частотой заболеваемости более 300 случаев на 100 тыс. населения [32].

По состоянию на 2018 г. суммарная емкость мирового рынка вакцинных препаратов против брюшного тифа составила 225 млн долларов США¹⁹. В 2019 г. данный показатель возрос до 262,8 млн долларов США. Наибольшую часть рынка заняли полисахаридные неконъюгированные вакцины (56,9%), далее — живые аттенуированные вакцины (31,27%), доля конъюгированных вакцинных препаратов — 6,13%²⁰.

Широкое применение в практике здравоохранения находят такие Vi-полисахаридные вакцины, как Turbar[®], Typhim Vi[®], Typherix[®], Bio Typh[™], Shantiph[®], а также живая аттенуированная вакцина Vivotif[®] и комбинированные вакцины, содержащие Vi-капсульный полисахарид *S. Typhi* и антигенные частицы инактивированного возбудителя гепатита А (Hepatix[®], ViVAXIM[®] (табл. 1).

В Российской Федерации ООО «Гритвак» была разработана и зарегистрирована в 2006 г. вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная, торговое название ВИАНВАК^{®21}. Препарат представляет собой раствор капсульного полисахарида (Vi-антигена), извлеченного из супернатанта культуры *S. Typhi* штамм Ту-2 № 4446, обработанного рибонуклеазами и проназой и очищенного гель-фильтрацией. Наиболее близким аналогом данному препарату является вакцина Typhim Vi. В качестве консерванта используется фенол. Вакцина обеспечивает быстрое образование и интенсивное повышение уровня специфических антител к Vi-полисахариду в крови, которые через 1–2 недели обеспечивают защиту от инфекции в течение не менее 3 лет²².

Согласно данным по стандартизации протективной активности данного препарата при сравнении с брюшнотифозным стандартом США (Typhoid Vaccine USP Wyeth) — одна доза вакцины ВИАНВАК[®] содержит не менее 8 протективных единиц USP [33].

Безопасность препарата была подтверждена в доклинических исследованиях. Клинические исследования вакцины ВИАНВАК[®], проведенные с участием взрослых, подростков в возрасте 7–14 лет и детей в возрасте 2–6 лет, показали, что сероконверсия Vi-антител у взрослых достигает 71,6%, у детей и подростков — 84,6%²³.

Иммунизация вакциной ВИАНВАК[®] индуцирует возрастание уровней всех основных классов антител к Vi-антигену (IgG, IgA, IgM). Эффективность вакцины была достоверно подтверждена в условиях эпидемии брюшного тифа в Республике Таджикистан. В марте 1997 г. было привито более 18 тыс. военнослужащих. До начала вакцинации в январе–марте 1997 г. заболеваемость составляла 87 случаев в месяц (2 летальных случая), в течение 9 мес. после начала вакцинации (март–ноябрь 1997 г.) заболеваемость снизилась до 5,7 случаев в месяц при

отсутствии летальных исходов. В условиях пика эпидемии эффективность вакцины ВИАНВАК[®] составила не менее 72,3%²⁴.

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата ВИАНВАК[®] иммунизация проводится однократно. Ревакцинация проводится по показаниям каждые три года. Нежелательные побочные реакции на введение вакцины расцениваются как слабые и могут проявляться в виде покраснения, болезненности в месте введения, небольшого повышения температуры, головной боли²⁵.

Вакцинация против брюшного тифа в Российской Федерации включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Иммунизация проводят при угрозе возникновения эпидемии или вспышки (стихийные бедствия, крупные аварии на водопроводной и канализационной сети), а также в период эпидемии, при этом в угрожаемом районе проводят массовую иммунизацию населения. Плановая вакцинация показана лицам, занятым в сфере коммунального благоустройства, работающим с живыми культурами возбудителей брюшного тифа, населению, проживающему на территориях с хроническими водными эпидемиями брюшного тифа, контактными лицам в очагах брюшного тифа, а также лицам, выезжающим в гиперэндемичные по брюшному тифу регионы и страны²⁶.

Следует отметить, что в 1996 г. федеральным государственным унитарным предприятием «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России) была разработана вакцина брюшнотифозная спиртовая. Препарат представляет собой инактивированные этиловым спиртом лиофилизированные микробные клетки *S. Typhi* Ту-2 № 4446. Вакцина была зарегистрирована в России в 2001 г. под торговым наименованием Тифивак²⁷. Однако в настоящее время вакцина Тифивак не производится.

Наряду с успешно применяемыми для профилактики брюшного тифа неконъюгированными вакцинными препаратами происходит активное внедрение конъюгированных вакцин. Помимо прошедших преqualификацию ВОЗ вакцин Turbar-TCV[®] и TyPHIVEV[®], лицензированы еще две конъюгированные со столбнячным анатоксином вакцины против брюшного тифа: PedaTyph[™], эффективность и безопасность которой были подтверждены рядом исследовательских работ [22, 34], и ZyVac-TCV[™], безопасность и иммуногенность которой оказались сопоставимы с такими же показателями для вакцины Turbar-TCV[®] [35, 36] (табл. 1).

Двукратное увеличение суммарной емкости мирового рынка вакцинных препаратов против брюшного тифа (более 525 млн долларов США) прогнозируется к 2027 г.²⁸

¹⁹ Typhoid fever vaccines market size, trends, shares, insights and forecast — coherent market insights. <https://www.coherentmarketinsights.com/insight/request-sample/2552>

²⁰ Typhoid fever vaccines market forecast to 2027 — COVID-19 impact and global analysis by vaccine type (live attenuated vaccine, capsular polysaccharide vaccines, conjugate vaccine, others); route of administration (oral, injectable), and geography. <https://www.theinsightpartners.com/reports/typhoid-vaccines-market/>

²¹ <https://grls.rosminzdrav.ru>

²² Там же.

²³ Зверев ВВ, Хаитов РМ, ред. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

²⁴ Там же.

²⁵ <https://grls.rosminzdrav.ru>

²⁶ Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н (ред. от 03.02.2021) «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

²⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru>

²⁸ Typhoid fever vaccines market forecast to 2027 — COVID-19 impact and global analysis by vaccine type (live attenuated vaccine, capsular polysaccharide vaccines, conjugate vaccine, others); route of administration (oral, injectable), and geography. <https://www.theinsightpartners.com/reports/typhoid-vaccines-market/>

Таблица 1. Брюшнотифозные вакцины, представленные на мировом фармацевтическом рынке
Table 1. Typhoid fever vaccines currently available in the global pharmaceutical market

Тип вакцины Vaccine type	Торговое наименование Vaccine	Производитель Manufacturer	Форма выпуска Dosage form	Состав (действующее вещество) Composition (active ingredient)	Путь введения. Доза Route of administration. Dosage regimen	Рекомендуемый возраст Recommended age	Источник Reference
Конъюгированные вакцины Conjugated vaccines	Турбар-TCV®	Bharat Biotech International Ltd., Индия Bharat Biotech International Ltd., India	Раствор для инъекций Solution for injection	1 доза (0,5 мл) содержит 25 мкг очищенного Vi-капсульного полисахарида <i>S. Typhi</i> Ty2, конъюгированного со столбнячным анатоксином 1 dose (0.5 mL) contains 25 µg of purified Vi capsular polysaccharide of <i>S. Typhi</i> Ty2 conjugated to tetanus toxoid	Внутримышечно. 1 доза (0,5 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 2–3 недели после иммунизации A 0.5 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 3 years. Prevention becomes effective in 2–3 weeks after immunisation	От 6 месяцев до 45 лет 6 months–45 years	Сноска ²⁹ Footnote ²⁹
	ТУРНІВЕР®	Biological E. Limited (BE), Индия Biological E. Limited (BE), India	Раствор для инъекций Solution for injection	1 доза (0,5 мл) содержит 25 мкг очищенного Vi-капсульного полисахарида, экспрессируемого <i>Citrobacter freundii</i> sensu lato 3056 и конъюгированного с CRM197 1 dose (0.5 mL) contains 25 µg of purified Vi capsular polysaccharide, expressed by <i>Citrobacter freundii</i> sensu lato 3056 and conjugated to CRM197	Внутримышечно. 1 доза (0,5 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 2–3 недели после иммунизации A 0.5 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 3 years. Prevention becomes effective in 2–3 weeks after immunisation	От 6 месяцев и старше 6 months and older	Сноска ³⁰ Footnote ³⁰
	PedaTyph™	Bio-Med Private Limited, Индия Bio-Med Private Limited, India	Раствор для инъекций Solution for injection	1 доза (0,5 мл) содержит 5 мкг очищенного Vi-капсульного полисахарида <i>S. Typhi</i> Ty2, конъюгированного со столбнячным анатоксином 1 dose (0.5 mL) contains 5 µg of purified Vi capsular polysaccharide of <i>S. Typhi</i> Ty2 conjugated to tetanus toxoid	Внутримышечно. 1 доза (0,5 мл). Бустерная доза через 2,5–3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 4 недели после иммунизации A 0.5 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 2.5–3 years. Prevention becomes effective in 4 weeks after immunisation	От 3 месяцев и старше 3 months and older	Сноска ³¹ Footnote ³¹
	ZyVac-TCV™	Cadila Healthcare Ltd (Zydus), Индия Cadila Healthcare Ltd (Zydus), India	Раствор для инъекций Solution for injection	1 доза (0,5 мл) содержит 25 мкг очищенного Vi-капсульного полисахарида <i>S. Typhi</i> Ty2, конъюгированного со столбнячным анатоксином 1 dose (0.5 mL) contains 25 µg of purified Vi capsular polysaccharide of <i>S. Typhi</i> Ty2 conjugated to tetanus toxoid	Внутримышечно. 1 доза (0,5 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 3 недели после иммунизации A 0.5 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 3 years. Prevention becomes effective in 3 weeks after immunisation	От 6 месяцев и старше 6 months–45 years	Сноска ³² Footnote ³²

²⁹ <https://www.bharatbiotech.com/typbartcv.html>

³⁰ https://www.biologiceale.com/pdf/Product_VB_International_Marketing.pdf

³¹ <http://www.biomed.co.in/peda-typh/>

³² <https://www.slideshare.net/gauravg/zyvac-tvc-the-indian-typhoid-conjugate-vaccine>

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Тип вакцины Vaccine type	Торговое наименование Vaccine	Производитель Manufacturer	Форма выпуска Dosage form	Состав (действующее вещество) Composition (active ingredient)	Путь введения. Доза Route of administration. Dosage regimen	Рекомендуемый возраст Recommended age	Источник Reference
Неконъюгированные полисахаридные вакцины Unconjugated polysaccharide vaccines	Typhbar®	Bharat Biotech International Ltd., Индия Bharat Biotech International Ltd., India			Внутримышечно. 1 доза (0,5 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 3 недели после иммунизации A 0.5 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 3 years. Prevention becomes effective in 3 weeks after immunisation	От 2 лет 2 years and older	Сноска ³³ Footnote ³³
	Typhim Vi®	Sanofi Pasteur, Inc, Франция Sanofi Pasteur, Inc, France	Раствор для инъекций Solution for injection	1 доза (0,5 мл) содержит 25 мкг очищенного Vi-капсульного полисахарида <i>S. Typhi</i> Ty2 1 dose (0.5 mL) contains 25 µg of purified Vi capsular polysaccharide of <i>S. Typhi</i> Ty2	Бустерная доза через 2 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 2 недели после иммунизации A 0.5 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 2 years. Prevention becomes effective in 2 weeks after immunisation	От 2 лет 2 years and older	Сноска ³⁴ Footnote ³⁴
	Typherix®	GlaxoSmithKline, Великобритания GlaxoSmithKline, the United Kingdom			Внутримышечно. 1 доза (0,5 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 2 недели после иммунизации A 0.5 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 3 years. Prevention becomes effective in 2 weeks after immunisation	От 2 лет 2 years and older	Сноска ³⁵ Footnote ³⁵
	Bio Typh™	Bio-Med Private Limited, Индия Bio-Med Private Limited, India			Внутримышечно или подкожно. 1 доза (0,5 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 2-3 недели после иммунизации A 0.5 mL dose for intramuscular or subcutaneous injection. A booster dose may be given after 3 years. Prevention becomes effective in 2-3 weeks after immunisation	От 2 лет 2 years and older	Сноска ³⁶ Footnote ³⁶

³³ <https://www.bharatbiotech.com/typhbar.html>

³⁴ <https://www.sanofi.us/en/products-and-resources/vaccines>

³⁵ <https://www.gsk.com/en-gb/products/our-vaccines/#q-t>

³⁶ <http://www.biomed.co.in/bio-typh/>

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Тип вакцины Vaccine type	Торговое наименование Vaccine	Производитель Manufacturer	Форма выпуска Dosage form	Состав (действующее вещество) Composition (active ingredient)	Путь введения. Доза Route of administration. Dosage regimen	Рекомендуемый возраст Recommended age	Источник Reference
Некоњуговые полисахаридные вакцины Unconjugated polysaccharide vaccines	ShantypH®	Shanta Biotech, Индия Shanta Biotech, India	Раствор для инъекций Solution for injection	1 доза (0,5 мл) содержит 25 мкг очищенного Vi-капсульного полисахарида <i>S. Typhi</i> Ty2 1 dose (0.5 mL) contains 25 µg of purified Vi capsular polysaccharide of <i>S. Typhi</i> Ty2	Внутримышечно. 1 доза (0,5 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации A 0.5 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 3 years	От 2 лет 2 years and older	Сноска ³⁷ Footnote ³⁷
	Hepatyrix®	GlaxoSmithKline, Великобритания GlaxoSmithKline, the United Kingdom	Суспензия для инъекций Suspension for injection	1 доза (1,0 мл) содержит 1440 ЕД вирусного антигена инактивированного вируса гепатита А (штамм HM175) и 25 мкг Vi-капсульного полисахарида <i>S. Typhi</i> Ty2 1 dose (1.0 mL) contains Hepatitis A virus (HM175 strain) 1440 units and Vi polysaccharide of <i>S. Typhi</i> Ty2 25µg	Внутримышечно. 1 доза (1,0 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 2 недели после иммунизации A 1.0 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 3 years. Prevention becomes effective in 2 weeks after immunisation	От 15 лет 15 years and older	Сноска ³⁸ Footnote ³⁸
	VIVAXIM®	Sanofi Pasteur, Inc, Франция Sanofi Pasteur, Inc, France	Суспензия + Раствор для инъекций Suspension + solution for injection	Суспензию (0,5 мл) и раствор (0,5 мл) смешивают непосредственно перед иммунизацией. Раствор содержит 25 мкг очищенного Vi-капсульного полисахарида <i>S. Typhi</i> Ty2 Суспензия содержит 160 ЕД вирусного антигена инактивированного вируса гепатита А The suspension (0.5 mL) and the solution (0.5 mL) are mixed immediately prior to injection. The solution contains 25 µg of purified Vi capsular polysaccharide of <i>S. Typhi</i> Ty2. The suspension contains 160 units of Hepatitis A virus antigen	Внутримышечно. 1 доза (1,0 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 2 недели после иммунизации A 1.0 mL dose for intramuscular injection. A booster dose may be given after 3 years. Prevention becomes effective in 2 weeks after immunisation	От 16 лет 16 years and older	Сноска ³⁹ Footnote ³⁹

³⁷ <http://fisd.in/indian-vaccines-industry-addressing-human-health-challenges>

³⁸ <https://www.gsk.com/en-gb/products/our-vaccines/#e-h>

³⁹ <https://www.sanofi.ca/en/products-and-resources/vaccines>

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Тип вакцины Vaccine type	Торговое наименование Vaccine	Производитель Manufacturer	Форма выпуска Dosage form	Состав (действующее вещество) Composition (active ingredient)	Путь введения. Доза Route of administration. Dosage regimen	Рекомендуемый возраст Recommended age	Источник Reference
Некониюгированные полисахаридные вакцины Unconjugated polysaccharide vaccines	ВИАНВАК® VIANVAC®	ООО «Гритвак», Россия Gritvak, Russia	Раствор для инъекций Solution for injection	1 доза (0,5 мл) содержит 25 мкг очищенного Vi-капсульного полисахарида <i>S. Typhi</i> Ty2 № 4446 1 dose (0.5 mL) contains 25 µg of purified Vi capsular polysaccharide of <i>S. Typhi</i> Ty2 No. 4446	Подкожно. 1 доза (0,5 мл). Бустерная доза через 3 года после вакцинации. Профилактика становится эффективной через 1–2 недели после иммунизации. A 0.5 mL dose for subcutaneous injection. A booster dose may be given after 3 years. Prevention becomes effective in 1–2 weeks after immunisation	От 3 лет 3 years and older	Сноска ⁴⁰ Footnote ⁴⁰
Живые аттенуированные вакцины Live attenuated vaccines	Vivotif®	Emergent Biosolutions, США Emergent Biosolutions, USA	Капсулы Capsules	1 капсула содержит <i>S. Typhi</i> Ty21a, жизнеспособные – (2–10)×10 ⁹ КОЕ; <i>S. Typhi</i> Ty21a, нежизнеспособные – (5–50)×10 ⁹ бактериальных клеток 1 capsule contains Viable <i>S. Typhi</i> Ty21a: (2–10)×10 ⁹ CFU; Non-viable <i>S. Typhi</i> Ty21a: (5–50)×10 ⁹ bacterial cells	Орально. По 1 капсуле на 1, 3, 5 и 7 день иммунизации. Профилактика становится эффективной через 1 неделю после завершения процесса иммунизации. Эффективность сохраняется в течение 5 лет после иммунизации Oral administration. One capsule is to be taken on days 1, 3, 5, and 7. Prevention becomes effective in 1 week after the completion of the immunisation schedule. Efficacy has been shown to persist for at least 5 years after immunisation	От 6 лет 6 years and older	Сноска ⁴¹ Footnote ⁴¹

⁴⁰ https://www.vidal.ru/drugs/vianvac__30172

⁴¹ <https://vivotif.com>

Ряд конъюгированных вакцинных препаратов находятся на различных стадиях разработки. Препарат Vi-rEPA, в состав которого входит Vi-полисахарид *S. Typhi*, конъюгированный с рекомбинантным экзопротеином A *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA) (Ланчжоусский институт биологической продукции, Китай), успешно прошел рандомизированные клинические исследования [37, 38], проводится работа по его лицензированию [39]. Ведется исследование нескольких вакцинных препаратов, представляющих собой конъюгаты Vi-полисахарида *S. Typhi* штамм C6524 с дифтерийным токсином, технология получения которых была разработана Международным институтом вакцин при ООН в Южной Корее (IVI), а затем передана трем производственным компаниям: SK Bioscience, Корея (проведена II фаза клинических исследований [40], III фаза исследований — ноябрь 2019 г. — январь 2021 г.)⁴², Incepta Vaccines, Бангладеш (завершены доклинические исследования) [27], PT Bio Pharma, Индонезия (период проведения III фазы клинических исследований март 2020 г. — январь 2021 г.)⁴³.

Группой ученых Гарвардской медицинской школы на основе технологии PCMV (Protein Capsular Matrix Vaccine) синтезирована Vi-полисахаридная вакцина Typhax, в которой очищенный Vi-полисахаридный антиген заключен в глутаральдегид-катализируемой матрице из перекрестно связанных α -поли-L-лизина (α -PLL) и белка CRM197. Вакцина показала безопасность и иммуногенность в доклинических исследованиях на мышах, кроликах и приматах [41], успешно завершена первая фаза клинических исследований [42].

В начале 2000-х гг. стали появляться сообщения о вирулентных штаммах *S. Typhi*, не содержащих Vi-антиген [43–45], при этом в период с 2000 по 2010 г. в эндемичных регионах была отмечена тенденция к постепенному вытеснению Vi-позитивных штаммов [25]. Ведутся разработки конъюгированного вакцинного препарата против Vi-негативных штаммов *S. Typhi*, основанного на O-специфичных полисахаридах (OSPs) [25].

Предприняты попытки создания вакцинных препаратов против возбудителей *S. Typhi* и *S. Paratyphi* A: комбинированной бивалентной вакцины на основе везикул внешних мембран (outer membrane vesicles, OMV) *S. Typhi* и *S. Paratyphi* A [46]; препарата на основе рекомбинантного белка STIV (rSTIV) внешней мембраны *S. Typhi* [47]; кандидата на основе рекомбинантного аттенуированного штамма *S. Paratyphi* A CMCC 50093, содержащего интегрированный в хромосому *viaB* locus с 10 генами, ответственными за биосинтез Vi-полисахарида [48].

Новые перспективы в поиске вакцинных кандидатов открывает обратная вакцинология (reverse vaccinology) — современный подход, включающий скрининг последовательностей генома, кодирующих белки патогена, и выбор белков для создания вакцинных препаратов с помощью вычислительных методов [49–51].

Данный подход был успешно применен E. Esmailnia с соавт. [52] с целью выявления поверхностных белков, обладающих наиболее иммуногенными, стабильными и защитными свойствами при анализе протеома *S. Typhi* Ty2. Перспективным кандидатом для разработки вакцинного препарата был выбран белок, кодируемый геном *steD*. Иммунизация мышей очищенным рекомбинантным белком и последующее введение летальной дозы *S. Typhi* показали высокие белок-специфичные титры антител у иммунизированных животных, а также 70% выживаемость после введения летальной дозы *S. Typhi* [52].

Заключение

Этиология брюшного тифа была установлена более 100 лет назад, однако это заболевание, характеризующееся преимущественно среднетяжелым и тяжелым, а в ряде случаев — рецидивирующим течением, по-прежнему представляет серьезную угрозу мировому здравоохранению.

В условиях, когда меры неспецифической профилактики (соблюдение санитарно-гигиенических норм, контроль за качеством питьевой воды и прочее) являются недоступными, а антимикробная терапия — неэффективной ввиду прогрессирующей антибиотикорезистентности возбудителя, вакцинация как средство превентивной медицины может служить наиболее предпочтительным инструментом в борьбе с инфекционными заболеваниями. Анализ современного состояния и тенденций развития вакцинопрофилактики брюшного тифа показал значительный прогресс в создании вакцин для различных групп населения, в том числе и для детей младше двух лет. Многие из разработанных вакцинных препаратов успешно прошли все стадии лицензирования и доступны на мировом рынке. Ввиду высокой эпидемиологической значимости заболевания повышение эффективности ранее разработанных вакцин, а также создание новых, комбинированных вакцинных препаратов против брюшного тифа остаются актуальными направлениями современной вакцинологии.

Вклад авторов. М. В. Абрамцева — разработка дизайна обзорно-аналитического исследования; сбор, анализ и систематизация данных литературы; формулировка выводов; оформление и редактирование рукописи; утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Е. О. Неманова — сбор, анализ и систематизация данных литературы; формулировка выводов; оформление и редактирование рукописи; Н. С. Алехина — сбор, анализ и систематизация данных литературы; оформление рукописи; Т. И. Немировская — утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Authors' contributions. Marina V. Abramtseva—elaboration of the study concept and design; data collection, analysis and systematisation; formulation of conclusions; formatting and editing of the text; approval of the final version of the paper for publication; Ekaterina O. Nemanova—data collection, analysis and systematisation; formulation of conclusions; formatting and editing of the text; Natalia S. Alekhina—data collection, analysis and systematisation; formatting of the text; Tatyana I. Nemirovskaya—approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

⁴² International Vaccine Institute. Immune non-inferiority and safety of a Vi-DT typhoid conjugate vaccine. 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03933098>

⁴³ PT Bio Farma. Immunogenicity and safety of Vi-DT (Diphtheria Toxoid) typhoid conjugate vaccine (Phase III). 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04051268>

Литература/References

1. Liu Z, Lao J, Zhang Y, Liu Y, Zhang J, Wang H, Jiang B. Association between floods and typhoid fever in Yongzhou, China: effects and vulnerable groups. *Environ Res*. 2018;167:718–24. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.08.030>
2. Porter CK, Olson S, Hall A, Riddle MS. Travelers' diarrhea: an update on the incidence, etiology, and risk in military deployments and similar travel populations. *Military Med*. 2017;182(Suppl2):4–10. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-17-00064>
3. Barnett R. Typhoid fever. *Lancet*. 2016;388(10059):2467. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32178-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32178-X)
4. Stanaway J, Reiner R, Blacker BF, Goldberg EM, Khalil I, Troeger CE, et al. (GBD 2017 Typhoid and Paratyphoid Collaborators). The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(4):369–81. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30685-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30685-6)
5. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Keddy KH, Ochiai RL. Typhoid fever. *Lancet*. 2015;385(9973):1136–45. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62708-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62708-7)
6. Antillón M, Warren JL, Crawford FW, Weinberg DM, Kürüm E., Pak GD, et al. The burden of typhoid fever in low- and middle-income countries: a meta-regression approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(2):e0005376. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005376>
7. Marchello CS, Hong CY, Crump JA. Global typhoid fever incidence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;68(Suppl_2):S105–16. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy1094>
8. Ратников НН, Акимкин ВГ, Азаров ИИ, Коваленко АН. Актуальность проблемы иммунопрофилактики брюшного тифа на опыте применения вакцины Вианвак в эндемичном по брюшному тифу регионе. *Медицинский алфавит*. 2016;2(32):24–8. [Ratnikov NN, Akimkin VG, Azarov II, Kovalenko AN. Relevance of typhoid fever immunoprophylaxis on experience of Vianvac vaccine in endemic typhoid region. *Meditsinskii alfavit = Medical Alphabet*. 2016; 2(32):24–8 (In Russ.)]
9. Коваленко АН, Ратников НН, Борейко ЛО. Опыт применения брюшнотифозной вакцины Вианвак® в организованном коллективе постоянного пребывания на эндемичной по брюшному тифу территории. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018;(S1):152–8. [Kovalenko AN, Ratnikov NN, Boreyko LO. Experience of use of typhoid vaccine Vianvac® in organized collective of constant stay in the territory, endemic on a typhoid. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(S1):152–8 (In Russ.)]
10. Коваленко АН, Иванов АМ, Одинаев НС, Рахманов МИ, Мурачев АА. Брюшной тиф: опыт последнего десятилетия. *Журнал инфектологии*. 2009;1(2/3):69–72. [Kovalenko AN, Ivanov AM, Odinaev NS, Rachmanov MI, Murachev AA. Typhoid fever: the experience of last decade. *Zhurnal infektologii = Journal Infectology*. 2009;1(2/3):69–72 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2009-1-2-3-69-72>
11. Plotkin SL, Plotkin SA. General aspects of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 6th ed. Saunders; 2013. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-49973-2>
12. Hejfec LB, Salmin LV, Lejtman MZ, Kuz'minova ML, Vasil'eva AV, Levina LA, et al. A controlled field trial and laboratory study of five typhoid vaccines in the USSR. *Bull World Health Organ*. 1966;34(3):321–39.
13. Лебедев СМ. К 100-летию введения в обязательном порядке профилактических прививок против брюшного тифа в войсках. *Военная медицина*. 2015;(4):152–4. [Lebedev SM. To 100 anniversary of introduction without fail preventive typhoid vaccinations in troops. *Voennaya meditsina = Military Medicine*. 2015;(4):152–4 (In Russ.)]
14. Степанов НН, Комиссаров НВ, Лошаков ОД, Савельев АП, Мисников ОП, Шевченко АИ. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики опасных инфекционных болезней в Вооруженных Силах Российской Федерации. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2018;(S1):191–5. [Stepanov NN, Komissarov NV, Loshakov OD, Savelyev AP, Misnikov OP, Shevchenko AI. Topical questions of vaccinal prevention of dangerous infectious diseases in Russian Federation Armed Forces. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii = Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018;(S1):191–5 (In Russ.)]
15. Stuhl L, Benda R, Frey N. A controlled field trial of the effectiveness of acetone-dried and inactivated and heat-phenol-inactivated typhoid vaccines in Yugoslavia. *Bull World Health Organ*. 1964;30(5):623–30.
16. Wong KH, Feeley JC, Northrup RS, Forlines ME. Vi antigen from *Salmonella typhosa* and immunity against typhoid fever I. Isolation and immunologic properties in animals. *Infect Immun*. 1974;9(2):348–53. <https://doi.org/10.1128/IAI.9.2.348-353.1974>
17. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Tacket CO, Germanier R. Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev Infect Dis*. 1989;11(Suppl3):S552–67. https://doi.org/10.1093/clinids/11.supplement_3.S552
18. Germanier R, Fiirer E. Isolation and characterization of Gal E mutant Ty21a of *Salmonella typhi*: a candidate for a live, oral typhoid vaccine. *J Infect Dis*. 1975;131(5):553–58. <https://doi.org/10.1093/infdis/131.5.553>
19. Levine MM, Black RE, Ferreccio C, Germanier R. Large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation. *Lancet*. 1987;329(8541):1049–52. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)90480-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)90480-6)
20. Levine MM, Ferreccio C, Abrego P, Martin OS, Ortiz E, Cryz S. Duration of efficacy of Ty21a, attenuated *Salmonella typhi* live oral vaccine. *Vaccine*. 1999;17(Suppl_2):S22–7. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(99\)00231-5](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00231-5)
21. Landy M, Gaines S, Seal JR, Whiteside JE. Antibody responses of man to three types of antityphoid immunizing agents: heat-phenol fluid vaccine, acetone-dehydrated vaccine, and isolated Vi and O antigens. *Am J Public Health*. 1954;44(12):1572–79. <https://doi.org/10.2105/ajph.44.12.1572>
22. Mitra M, Shah N, Ghosh A, Chatterjee S, Kaur I, Bhattacharya N, Basu S. Efficacy and safety of vi-tetanus toxoid conjugated typhoid vaccine (PedaTyph™) in Indian children: school based cluster randomized study. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(4):939–45. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2015.1117715>
23. Mohan VK, Varanasi V, Singh A, Pasetti MF, Levine MM, Venkatesan R, Ella KM. Safety and immunogenicity of a Vi polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine (Typbar-TCV) in healthy infants, children, and adults in typhoid endemic areas: a multicenter, 2-cohort, open-label, double-blind, randomized controlled phase 3 study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):393–402. <https://doi.org/10.1093/cid/civ295>
24. Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(3):307–22. <https://doi.org/10.1586/erv.11.8>
25. Haque A. Significance of Vi negative isolates of *Salmonella Enterica* serovar Typhi. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1052:9–18. https://doi.org/10.1007/978-981-10-7572-8_2
26. Micoli F, Adamo R, Costantino P. Protein carriers for glycoconjugate vaccines: history, selection criteria, characterization and new trends. *Molecules*. 2018;23(6):1451. <https://doi.org/10.3390/molecules23061451>
27. Syed AK, Saluja T, Cho H, Hsiao A, Shaikh H, Wartel TA, et al. Review on the recent advances on typhoid vaccine development and challenges ahead. *Clin Infect Dis*. 2020;71(Suppl2):S141–50. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa504>
28. Jin C, Gibani MM, Moore M, Juel HB, Jones E, Meiring J, et al. Efficacy and immunogenicity of a Vi-tetanus toxoid conjugate

- vaccine in the prevention of typhoid fever using a controlled human infection model of *Salmonella Typhi*: a randomised controlled, phase 2b trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2472–80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32149-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32149-9)
29. Voysey M, Pollard AJ. Seroefficacy of Vi-polysaccharide tetanus toxoid typhoid conjugate vaccine (Typbar TCV). *Clin Infect Dis*. 2018;67(1):18–24. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1145>
30. Milligan R, Paul M, Richardson M, Neuberger A. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(5):CD001261. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001261.pub4>
31. Lo NC, Gupta R, Stanaway JD, Garrett DO, Bogoch II, Luby SP, Andrews JR. Comparison of strategies and incidence thresholds for Vi conjugate vaccines against typhoid fever: a cost-effectiveness modeling study. *J Infect Dis*. 2018;218(Suppl4):S232–42. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix598>
32. Bilcke J, Antillón M, Pieters Z, Kuylén E, Abboud L, Neuzil KM, et al. Cost-effectiveness of routine and campaign use of typhoid Vi-conjugate vaccine in Gavi-eligible countries: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(7):728–39. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30804-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30804-1)
33. Ankudinov IV, Golovina ME, L'vov VL, Vaneeva NP, Verner IC, Yolkina SI, Aparin PG. Chromatographically purified Vi-capsular polysaccharide antigen for vaccination against Typhoid fever. *Med J Indones*. 1998;7(Suppl1):240–6. <https://doi.org/10.13181/mji.v7iSuppl1.1125>
34. Chinnasami B, Sadasivam K, Vivekanandhan A, Arunachalam P, Pasupathy S. A study on longevity of immune response after vaccination with *Salmonella Typhi* Vi conjugate vaccine (Pedatyph™) in children. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(5):SC01–3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13302.5903>
35. Vashishtha VM, Kalra A. The need & the issues related to new-generation typhoid conjugate vaccines in India. *Indian J Med Res*. 2020;151(1):22–34. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1890_17
36. Kundu R, Kandulna AK, Nayak U, Jangid SK, Babu TR, Vukkala R, et al. Immunogenicity and safety of typhoid conjugate vaccine in healthy Indian subjects: a randomized, active-controlled, comparative clinical trial. *Indian Pediatr*. 2020;57(7):625–30. <https://doi.org/10.1007/s13312-020-1890-y>
37. Thiem VD, Lin F-YC, Canh DG, Son NH, Anh DD, Mao ND, et al. The Vi conjugate typhoid vaccine is safe, elicits protective levels of IgG anti-Vi, and is compatible with routine infant vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(5):730–5. <https://doi.org/10.1128/CVI.00532-10>
38. Szu SC. Development of Vi conjugate — a new generation of typhoid vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(11):1273–86. <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.845529>
39. Sahastrabudde S, Saluja T. Overview of the typhoid conjugate vaccine pipeline: current status and future plans. *Clin Infect Dis*. 2019;68(Suppl_1):S22–6. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy884>
40. Capeding MR, Alberto E, Sil A, Saluja T, Teshome S, Kim DR, et al. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a Phase II trial of Vi-DT typhoid conjugate vaccine in healthy Filipino infants and toddlers: a preliminary report. *Vaccine*. 2020;38(28):4476–83. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.074>
41. Griffin TJ, Thanawastien A, Cartee RT, Mekalanos JJ, Killeen KP. *In vitro* characterization and preclinical immunogenicity of Typhax, a typhoid fever protein capsular matrix vaccine candidate. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(6):1310–16. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1599674>
42. Cartee RT, Thanawastien A, Griffin IV TJ, Mekalanos JJ, Bart S, Killeen KP. A phase 1 randomized safety, reactogenicity, and immunogenicity study of Typhax: a novel protein capsular matrix vaccine candidate for the prevention of typhoid fever. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(1):e0007912. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007912>
43. Saha MR, Ramamurthy T, Dutta P, Mitra U. Emergence of *Salmonella typhi* Vi antigen-negative strains in an epidemic of multidrug-resistant typhoid fever cases in Calcutta, India. *Natl Med J India*. 2000;13(3):164.
44. Mehta G, Arya SC. Capsular Vi polysaccharide antigen in *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates. *J Clin Microbiol*. 2002;40(3):1127–8. <https://doi.org/10.1128/jcm.40.2.1127-1128.2002>
45. Baker S, Sarwar Y, Aziz H, Haque A, Ali A, Dougan G, et al. Detection of Vi-negative *Salmonella enterica* serovar Typhi in the peripheral blood of patients with typhoid fever in the Faisalabad region of Pakistan. *J Clin Microbiol*. 2005;43(9):4418–25. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4418-4425.2005>
46. Howlader DR, Koley H, Sinha R, Maiti S, Bhaumik U, Mukherjee P, Dutta S. Development of a novel S. Typhi and Paratyphi A outer membrane vesicles based bivalent vaccine against enteric fever. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203631>
47. Das S, Chowdhury R, Pal A, Okamoto K, Das S. *Salmonella Typhi* outer membrane protein STIV is a potential candidate for vaccine development against typhoid and paratyphoid fever. *Immunobiology*. 2019;224(3):371–82. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.02.011>
48. Xiong K, Zhu C, Chen Z, Zheng C, Tan Y, Rao X, Cong Y. Vi Capsular polysaccharide produced by recombinant *Salmonella enterica* serovar Paratyphi A confers immunoprotection against infection by *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017;7:135. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00135>
49. Jaiswal AK, Tiwari S, Jamal SB, Barh D, Azevedo V, Soares SC. An *in silico* identification of common putative vaccine candidates against *Treponema pallidum*: a reverse vaccinology and subtractive genomics based approach. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):402. <https://doi.org/10.3390/ijms18020402>
50. Talukdar S, Bayan U, Saikia KrK. *In silico* identification of vaccine candidates against *Klebsiella oxytoca*. *Comput Biol Chem*. 2017;69:48–54. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2017.05.003>
51. Muruato LA, Tapia D, Hatcher CL, Kalita M, Brett PJ, Gregory AE, et al. Use of reverse vaccinology in the design and construction of nanoglycoconjugate vaccines against *Burkholderia pseudomallei*. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(11):e00206–17. <https://doi.org/10.1128/CVI.00206-17>
52. Esmailnia E, Amani J, Gargari SLM. Identification of novel vaccine candidate against *Salmonella enterica* serovar Typhi by reverse vaccinology method and evaluation of its immunization. *Genomics*. 2020;112(5):3374–81. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.06.022>

Об авторах / Authors

Абрамцева Марина Витальевна. Marina V. Abramtseva. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0714-1303>

Неманова Екатерина Олеговна. Ekaterina O. Nemanova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-6379>

Алехина Наталья Сергеевна. Natalia S. Alekhina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-4887>

Немировская Татьяна Ивановна, канд. мед. наук. Tatyana I. Nemirovskaya, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0848-7306>

Поступила 07.10.2020

После доработки 16.03.2021

Принята к публикации 10.06.2021

Received 7 October 2020

Revised 16 March 2021

Accepted 10 June 2021