

Федеральное бюджетное учреждение науки
Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека

На правах рукописи

КОРОЛЁВА

Мария Александровна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР
ЗА ГНОЙНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ
И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

3.2.2 – Эпидемиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
Акимкин Василий Геннадьевич
академик РАН, профессор

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1 Гнойные бактериальные менингиты в мире: риски и угрозы	21
1.1.1 Эпидемиология.....	21
1.1.2 Заболеваемость и смертность	25
1.1.3 Осложнения и последствия.....	28
1.2 Чувствительность основных возбудителей гнойного бактериального менингита к антимикробным препаратам	30
1.2.1 Чувствительность менингококка к антибактериальным препаратам	30
1.2.2 Чувствительность пневмококка к антибактериальным препаратам	43
1.2.3 Чувствительность <i>H. influenzae</i> к антибактериальным препаратам	50
1.3 Меры борьбы с менингитом и его последствиями.....	54
1.3.1 Профилактика и борьба с эпидемией	56
1.3.2 Диагностика и лечение	68
1.3.3 Эпидемиологический надзор	70
1.3.4 Оказание помощи и поддержки пострадавшим от менингита лицам	71
1.3.5 Информационно-просветительская работа и сотрудничество	73
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	77
Глава 3 ДИНАМИКА УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГНОЙНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	98
3.1 Общие данные	98

3.2 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом по федеральным округам Российской Федерации	103
3.3 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом по возрастным группам	108
3.4 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом по социальным группам	114
3.5 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом мужского и женского населения	117
3.6 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом городского и сельского населения	119
3.7 Сезонность случаев гнойного бактериального менингита.....	121
3.8 Летальность при гнойном бактериальном менингите	123
3.9 Смертность при гнойном бактериальном менингите	138
Глава 4 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВСПЫШКИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В Г. НОВОСИБИРСКЕ.....	151
Глава 5 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОСИТЕЛЬСТВА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ	165
5.1 Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства среди школьников	169
5.2 Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства среди студентов	173
5.3 Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства среди трудовых мигрантов	178
Глава 6 ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ....	198
6.1 Фенотипические свойства основных возбудителей гнойного бактериального менингита.....	198

6.1.1 Серогрупповая характеристика штаммов <i>Neisseria meningitidis</i>	198
6.1.2 Биохимическая активность и серотиповая характеристика пневмококка	209
6.1.3 Типирование и биотипирование гемофильной палочки.....	218
6.2 Чувствительность основных возбудителей гнойного бактериального менингита к антибактериальным препаратам.....	221
6.2.1 Чувствительность менингококка к антибактериальным препаратам	221
6.2.2 Чувствительность пневмококка к антибактериальным препаратам	229
6.2.3 Чувствительность гемофильной палочки к антибактериальным препаратам	237
 Глава 7 ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ МЕНИНГОКОККА, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	247
7.1 Генотипирование штаммов менингококка.....	251
7.2 Генетическая характеристика штаммов <i>N. meningitidis</i> ST-11 на основании полногеномных данных.....	258
7.3 Генетическая характеристика штаммов <i>N. meningitidis</i> ST-75 на основании полногеномных данных.....	265
7.4 Оценка активности В-вакцин в отношении российских штаммов на основании полногеномных данных и индекса MenDeVAR	269
 Глава 8 НАУЧНО-ОБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В СИСТЕМЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ГНОЙНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ.....	281

Глава 9 ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ МЕР ПО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	288
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	292
ВЫВОДЫ	300
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	303
ПЕРСПЕКТИВА ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	304
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	305
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	307

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Менингит является глобальной проблемой общественного здравоохранения и затрагивает людей всех возрастов во всех странах мира, развиваясь в виде отдельных случаев, вспышек и эпидемий. Это опасное для жизни заболевание, представленное воспалением оболочек, окружающих головной и спинной мозг, главным образом вызванное бактериями и вирусами [75]. Этиологическими причинами менингита могут быть грибы и паразиты, а также неинфекционные факторы, включая некоторые лекарства, рак и аутоиммунные заболевания [75].

Гнойный бактериальный менингит (ГБМ) является одной из самых смертоносных и наиболее инвалидизирующих форм этого заболевания [277], поскольку он может привести к смерти в течение 24 часов и оставить каждого пятого выжившего с инвалидностью на всю жизнь. Многие случаи и смерти от менингита в настоящее время можно предотвратить с помощью вакцин, но прогресс в борьбе с менингитом отстает от других вакциноуправляемых болезней [129]. Несмотря на значительный прогресс за последние 20 лет, в 2017 г. было зарегистрировано 5 миллионов новых случаев и 290 000 смертей от менингита [95]. Хотя менингит поражает лиц всех возрастов, наибольшему риску подвержены дети младшего возраста: около половины случаев заболевания и смерти происходят среди детей в возрасте до 5 лет. Сепсис, связанный с менингитом, может привести к тяжелым последствиям, таким как потеря слуха, нарушение зрения, физические и когнитивные нарушения и ампутация конечностей, которые оказывают значительное эмоциональное, социальное и финансовое воздействие на отдельных людей, семьи и сообщества [99; 122]. В 2017 г. более 20 миллионов лет здоровой жизни были оценены как потерянные (годы, потерянные из-за преждевременной смертности, добавленные к годам, потерянным из-за инвалидности) в результате менингита во всем мире [259].

Главными этиологическими агентами ГБМ у детей и взрослых являются пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*, *S. pneumoniae*), менингококк (*Neisseria meningitidis*, *N. meningitidis*), и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*, *H. influenzae*) [126]. В мае 2017 г. более 50 представителей правительств, глобальных организаций здравоохранения, органов общественного здравоохранения, научных кругов, частного сектора и гражданского общества предложили принять глобальную концепцию «победить менингит к 2030 году» [20]. В сентябре того же года 200 представителей из 26 стран так называемого «менингитного пояса» Африки усилили этот призыв и подчеркнули необходимость справедливого и постоянного доступа к вакцинам против менингита [282].

Первая глобальная дорожная карта по менингиту определяет путь для устранения основных причин острого бактериального менингита (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка и стрептококк группы В). Три цели дорожной карты состоят в том, чтобы: 1) ликвидировать эпидемии бактериального менингита; 2) уменьшить количество случаев и смертей от бактериального менингита, предупреждаемого с помощью вакцин; 3) снизить инвалидность и улучшить качество жизни после менингита. Для достижения целей определены пять основных направлений: профилактика и борьба с эпидемиями, диагностика и лечение, эпидемиологический надзор, поддержка и уход за людьми, перенесшими менингит, вовлечение в проблему общественности.

Что касается профилактики и борьбы с эпидемиями, то основным стимулом для действий является достижение более широкого охвата населения существующими вакцинами, разработка новых вакцин, улучшение стратегий профилактики и более эффективное реагирование на эпидемии. Цели диагностики и лечения направлены на скорейшее подтверждение менингита и оптимальную помощь. Также необходимо совершенствовать глобальный эпидемиологический надзор для руководства мерами по профилактике и борьбе с менингитом, документирования воздействия вакцин и улучшения оценки бремени болезней, включая последствия. В отношении ухода и поддержки людей, перенесших менингит, основное внимание уделяется раннему выявлению последствий

менингита и доступности медицинской помощи. И, наконец, важнейшим направлением является осведомление населения о менингите и его последствиях, а также о праве на профилактику и уход после перенесенного менингита.

В Российской Федерации (РФ) с 2010 г. налажен эпидемиологический мониторинг за ГБМ на базе российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами. Главным принципом системы эпидемиологического мониторинга явился персонифицированный учет каждого случая ГБМ, результативная лабораторная диагностика и характеристика штаммов *N. meningitidis* с помощью мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ). Предложенный комплекс организационных мер, направленных на повышение результативности лабораторной диагностики ГБМ, позволил повысить процент этиологического подтверждения диагноза практически в 2 раза, с 37% в 2010 г. до 63% в 2019 г. Это дало возможность комплексно изучить эпидемиологические особенности ГБМ в РФ. Было показано, что несмотря на введение вакцинопрофилактики против основных возбудителей ГБМ в РФ в 2001-2014 гг., показатели заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ) и пневмококковым менингитом (ПМ) повышаются, а заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой не имеет тенденции к снижению. Кроме того, определены высокие показатели летальности на уровне около 20%. Все вышеизложенное позволяет констатировать, что борьба с ГБМ в РФ ведется в незначительном объеме в результате того, что:

- ✓ отсутствовали данные по динамическим изменениям основных эпидемиологических параметров ГБМ;
- ✓ были ограничены и разрознены данные по динамическому наблюдению за фенотипическими свойствами российских штаммов менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, необходимые для оценки актуальности антигенного состава зарегистрированных в РФ вакцин;
- ✓ отсутствовали данные о чувствительности основных возбудителей ГБМ к антибактериальным препаратам (АБП), используемым с целью лечения и профилактики;

✓ не оценена необходимость расширения тактики вакцинопрофилактики против менингококковой, пневмококковой, гемофильной инфекции.

Цель исследования

Разработка научно-практических подходов по совершенствованию эпидемиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за гнойными бактериальными менингитами и оптимизация системы мер профилактики.

Задачи исследования

1. Изучить динамику уровня и структуры заболеваемости ГБМ в РФ.
2. Охарактеризовать эпидемиологические проявления вспышки МИ в РФ.
3. Выявить эпидемиологические особенности менингококкового носительства в индикаторных группах риска.
4. Изучить динамические изменения фенотипических свойств и чувствительности основных возбудителей ГБМ к АБП.
5. Выявить антигенные и генетические особенности штаммов менингококка, вовлеченных в эпидемический процесс на территории РФ.
6. Разработать научно-обоснованные подходы по совершенствованию эпидемиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ГБМ.
7. Научно обосновать предложения по оптимизации системы мер профилактики ГБМ в РФ.

Научная новизна исследования

Впервые выявлены неизвестные ранее эпидемиологические особенности ГФМИ, пневмококкового менингита и менингита, вызванного гемофильной палочкой в РФ за 10-летний период наблюдения. Показана необходимость оптимизации системы мер вакцинопрофилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций.

Впервые представлена оценка соответствия антигенного состава современных вакцин циркулирующим в стране инвазивным штаммам менингококка, пневмококка и гемофильной палочки. Сделан вывод о целесообразности их использования с целью вакцинопрофилактики ГБМ в РФ.

Впервые применен метод полногеномного секвенирования при проведении эпидемиологического мониторинга за МИ. Показана принципиальность его использования в целях расследования вспышек, установления взаимосвязей с мировыми штаммами, поиска новых клонов при изучении менингококкового носительства, а также оценки степени покрытия штаммов менингококка серогруппы В белковыми вакцинами.

Научно обоснованы подходы по совершенствованию эпидемиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ГБМ, что позволит оптимизировать систему мер профилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекций в РФ.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведенная оценка современной эпидемиологической ситуации по ГБМ позволила выявить признаки эпидемиологического неблагополучия по МИ в РФ и необходимость совершенствования системы мер профилактики ГБМ.

Установлена целесообразность использования зарегистрированных в РФ вакцин против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций путем оценки соответствия антигенного состава вакцин фенотипическим характеристикам циркулирующих в РФ инвазивных штаммов.

В работе представлены базовые данные чувствительности к АБП российских штаммов менингококка, пневмококка и гемофильной палочки, позволяющие сделать заключение об актуальности антимикробных препаратов, используемых с целью химиопрофилактики и лечения, а также необходимости проведения дальнейшего мониторинга.

Показана принципиальность использования метода полногеномного секвенирования в целях расследования вспышек, установления взаимосвязей с мировыми штаммами, поиска новых клонов при изучении менингококкового носительства, а также оценки степени покрытия штаммов менингококка серогруппы В белковыми вакцинами.

Подготовлены и изданы нормативно-методические и информационно-рекомендательные документы, способствующие расширению тактики вакцинопрофилактики МИ на территории РФ.

Предложены рекомендации для внесения изменений в тактику вакцинопрофилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции в Национальный календарь профилактических прививок РФ и в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям РФ.

Внедрение результатов

Результаты проведенных исследований использованы при разработке нормативно-методических документов, аналитических обзоров и научных исследований, посвящённых мониторингу возбудителей ГБМ, эпидемиологическому надзору за ГБМ, вакцинопрофилактике ГБМ. Результаты исследований были использованы при составлении следующих нормативных документов Роспотребнадзора:

1. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции».
2. Санитарные правила и нормы СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».
3. Методические рекомендации. Иммунизация взрослых. ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: 2020. – 248 с.
4. Методические рекомендации МР 4.2. 0160-19 «Определение чувствительности основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка) к антибактериальным препаратам диффузным методом Е-тестов».
5. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации». Москва: Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами при ФБУН «Центральном НИИ эпидемиологии». Одиннадцать выпусков за 2010-2020 гг.
6. Письмо Роспотребнадзора № 01/10303-12-32 от 12.09.2012 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации в 2011 г».
7. Письмо Роспотребнадзора № 01/7608-2018-32 от 13.06.2018 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации».
8. Приказ Роспотребнадзора № 636 от 24.07.2018 «О проведении регионального семинара для специалистов лабораторной сети по эпидемиологическому надзору и лабораторной диагностике гнойных

бактериальных менингитов» Региональный семинар для эпидемиологов и специалистов лабораторной сети 2-4 октября 2018 (Приволжский федеральный округ, г. Нижний Новгород).

9. Приказ Роспотребнадзора № 443 от 05.07.2019 «О проведении регионального семинара для специалистов лабораторной сети по эпидемиологическому надзору и лабораторной диагностике гнойных бактериальных менингитов» Региональный семинар для врачей-эпидемиологов и специалистов лабораторной сети 16-20 июля 2019 (Сибирский федеральный округ, г. Омск).

10. Приказ Роспотребнадзора № 811 от 18.10.2019 «О проведении регионального семинара для специалистов лабораторной сети по эпидемиологическому надзору и лабораторной диагностике гнойных бактериальных менингитов» Региональный семинар для врачей-эпидемиологов и специалистов лабораторной сети 6-8 ноября 2019 (Северо-Кавказский федеральный округ, г. Ставрополь).

11. Приказ Роспотребнадзора № 798 от 25.07.2014 «О совершенствовании эпидемиологического надзора и профилактики гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации».

12. Приказ Роспотребнадзора № 31 от 28.01.2019 «О совершенствовании эпидемиологического надзора и профилактики гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации».

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 95 научных работах, из которых 36 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Методология и методы исследования

Исследование носило многолетний и комплексный характер. В работе применены общенаучные подходы и специальные методы научного познания классической эпидемиологии (описательные и аналитические эпидемиологические методы), а также микробиологические, генетические и статистические методы. При проведении анализа использованы антигенные, генетические, микробиологические и эпидемиологические данные из международной базы данных Pubmlst, интегрирующей сведения об источниках и результатах генотипирования основных возбудителей ГБМ.

Положения, выносимые на защиту

1. Наряду с введением вакцинопрофилактики против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции в программы иммунизации РФ, заболеваемость ГБМ не снижается, что говорит о необходимости совершенствования существующих в РФ системы мер вакцинопрофилактики.

2. Необходимость принятия мер по расширению вакцинопрофилактики МИ многокомпонентными вакцинами обусловлена выявлением предвестников эпидемиологического неблагополучия в отношении МИ, в том числе возникновение вспышки МИ с групповой заболеваемостью, увеличение числа случаев МИ, вызванных штаммами менингококка серогруппы А и W, у которых методом полногеномного секвенирования выявлен эпидемический потенциал.

3. Возможности полногеномного секвенирования при изучении менингококкового носительства позволили обнаружить уникальные неинкапсулированные штаммы менингококка клонального комплекса ST-175 complex с высоким уровнем устойчивости к ципрофлоксацину и инвазивным потенциалом, что может способствовать неэффективности текущих режимов вакцинопрофилактики полисахаридными вакцинами и химиопрофилактики с использованием ципрофлоксацина в отношении ГФМИ, вызванной этими штаммами, и потребовать поиска новых антибактериальных и вакцинных препаратов в качестве защиты от МИ.

4. Покрытие циркулирующих в РФ штаммов менингококка многокомпонентной (ACWY) менингококковой вакциной оценено в показателе не менее 65-75%; штаммов пневмококка 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной – 68%; штаммов гемофильной палочки вакциной содержащей компонент гемофильной палочки типа b – 96%, что оправдывает необходимость активного применения вакцин против основных возбудителей ГБМ на территории РФ.

Степень достоверности и апробация результатов

О достоверности полученных результатов исследования свидетельствует репрезентативный объем проанализированных данных и их адекватный статистический анализ. Материалы диссертационного исследования были доложены, обсуждены и рекомендованы к защите на заседании Ученого совета ФБУН «Центрального НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора 28 сентября 2021 года, а также на заседании Аprobационного Совета ФБУН «Центрального НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора 12 октября 2021 года.

Результаты проведенных исследований представлены на следующих научно-практических мероприятиях: 10th meeting of European Meningococcal Disease Society (EMGM) (Манчестер, 2009); Всесоюзной научной конференции «Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций» (Санкт-Петербург, 2009); III Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2011); 11th meeting of the European meningococcal disease society (Любляна, 2011); X съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» (Москва, 2012); III Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы бактериальных и вирусных менингитов» (Москва, 2012); XVIII International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC) (Вюрцбург, 2012); V Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2013); 12th meeting of the European meningococcal disease society (Лойперсдорф, 2013); VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2015); 13th meeting of European Meningococcal Disease Society (EMGM) (Амстердам, 2015); Meningitis Research Foundation Conference (MRF) (Лондон, 2015); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная Диагностика» (Москва, 2017); IX Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2017); XI съезде Всероссийского научно-практического Общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов

(Москва, 2017); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017» (Москва, 2017); X Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2018); XX международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (Москва, 2018); X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная Диагностика» (Москва, 2018); XI Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2019); Научно-практическом семинаре для врачей-эпидемиологов и специалистов лабораторной сети по эпиднадзору и диагностике гнойных бактериальных менингитов (Омск, 2019); Научно-практическом семинаре для эпидемиологов и специалистов лабораторной сети по вопросам эпидемиологического надзора и диагностики гнойных бактериальных менингитов (Ставрополь, 2019); Первой национальной ассамблеи, посвященной вопросам иммуно- и вакцинопрофилактики детей в РФ «Защищенное поколение» (Москва, 2019); V Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение, профилактика» (Москва, 2019); X Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (Москва, 2019); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Нейроинфекции в детском возрасте» (Минск, 2019); Российской научно-практической конференции «Менингококковая инфекция – недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы» (Санкт-Петербург, 2020); XII конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»

(Москва, 2020); XII Ежегодном Всероссийском интернет-конгрессе по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2020); XII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора (Ростов-на-Дону, 2020); Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (Москва, 2020); XI Всероссийском ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2020); VI Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням в рамках симпозиума «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции в РФ в текущей ситуации» (Санкт-Петербург, 2020); Научно-практической конференции с международным участием «Нейроинфекции – современный взгляд на проблему» (Алма-ата, 2020); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященный 100-летию академика И.Н. Блохиной «Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы» (Нижний Новгород, 2021); XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы» (Москва, 2021); Российской научно-практической онлайн конференции «Управляемые и другие социальнозначимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2021); 4-м Евро-Азиатском Саммите специалистов по пневмококковой инфекции (Санкт-Петербург, 2020); Семинаре «Предотвращение дальнейшего развития устойчивости к противомикробным препаратам у изолятов *Streptococcus pneumoniae* в Северо-западной части России» (Копенгаген, 2021); VII Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение, профилактика» (Москва, 2021); 3-м заседании Клуба специалистов по пневмококковым инфекциям на тему «Обзор по проблеме пневмококковых инфекций и вакцинации» (Санкт-Петербург, 2021); 2-м Семинаре «Предотвращение дальнейшего развития устойчивости к

противомикробным препаратам у изолятов *Streptococcus pneumoniae* в Северо-западной части России» (Копенгаген, 2021); Научно-практическом семинаре «Иммунопрофилактика» (Москва, 2021).

Личный вклад автора

Автором проведен анализ российских и зарубежных источников литературы по теме исследования. Автором лично и при его непосредственном участии были выполнены эпидемиологические, лабораторные, математико-статистические, некоторые молекулярно-биологические исследования. Систематизированы и проанализированы результаты проведенных исследований. Создан пул данных по результатам изучения чувствительности основных возбудителей ГБМ к антимикробным препаратам.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 342 страницах машинописного текста, и состоит из: введения, 9 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 51 таблицей и 104 рисунками. Список литературы содержит 288 источников, из них отечественных – 15, иностранных – 273.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Гнойные бактериальные менингиты в мире: риски и угрозы

1.1.1 Эпидемиология

Число случаев менингита во всем мире увеличилось с 2,50 млн. (2,19-2,91) в 1990 г. до 2,82 млн. (2,46-3,31) в 2016 г. [131]. В то время как глобальная смертность от менингита снизилась на 21,0% с 1990 г. по 2016 г., общее бремя менингита остается высоким. Прогресс в снижении смертности и заболеваемости от этой группы инфекций существенно отстает от других заболеваний, предупреждаемых с помощью вакцин, таких как корь, столбняк и диарейные заболевания [76]. Многочисленные данные литературы указывают на эпидемиологическую значимость трех основных микроорганизмов, суммарно отвечающих за 80-90% от всех бактериологически подтвержденных случаев – это менингококк, пневмококк и гемофильная палочка (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристики основных трех патогенных микроорганизмов, вызывающих ГБМ [40; 47; 87; 99]

Патоген	<i>N.meningitidis</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>
Классификация	12 серогрупп, из которых А, В, С, W, X, Y вызывают инвазивную МИ	Как минимум 97 серотипов. Преобладающие серотипы, вызывающие заболевание, различаются в зависимости от региона	6 серотипов: тип b вызывает большинство случаев, изредка – тип a

Продолжение таблицы 1

Патоген	<i>N.meningitidis</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>H.influenzae</i>
Основное место локализации	Носоглотка человека	Носоглотка человека	Носоглотка человека
Механизм передачи	От человека к человеку через респираторные капли	От человека к человеку через респираторные капли	От человека к человеку через респираторные капли
Основные клинические диагнозы	Менингит, сепсис	Пневмония, менингит, сепсис	Менингит, пневмония, сепсис, эпиглоттит
Возрастные группы риска	Маленькие дети, подростки, взрослые	Маленькие дети, взрослые, особенно ВИЧ-инфицированные и пожилые	Дети в возрасте до 5 лет
Показатель летальности	5-20%	20-90% (дети до 5 лет)	7-30% (дети до 5 лет)
Эпидемический потенциал	Высокий	Умеренный	Низкий

1.1.1.1 Генерализованная форма менингококковой инфекции

Заболеваемость генерализованной формы менингококковой инфекции (ГФМИ) характеризуется пиками для младенцев и подростков. Менингококк передается от человека человеку через капли дыхательных или гортанных выделений от носителей. Курение, близкий и продолжительный контакт, включая поцелуи или кашель, проживание в тесных помещениях, способствуют распространению заболевания. Случаи и вспышки ГФМИ происходят во всех частях мира, наиболее значимо в так называемом «менингитном поясе» Африки, области к югу от Сахары с населением более 400 млн. человек, простирающимся

от Сенегала до Эфиопии. Для «менингитного пояса» характерны сезонные эпидемии в течение сухого сезона с декабря по июнь (годовые показатели заболеваемости часто составляют 10-100 случаев на 100 тыс. населения), а взрывные эпидемии происходят в 8-12-летних циклах, когда показатели заболеваемости могут превышать 1000 случаев на 100 тыс. населения. Риск эпидемий связан с климатом (низкая абсолютная влажность, пыль, высокие температуры) [134]. Исторически эпидемии в «менингитном поясе» были в основном связаны с менингококком серогруппы А. С момента введения в 2010 г. конъюгированной вакцины против МИ, вызванной штаммом серогруппы А (А-МИ), в программы вакцинации Африки, эпидемии, вызванные этой серогруппой, исчезли, хотя эпидемии, вызванные другими менингококковыми серогруппами, продолжают продолжаться [143].

Частота ГФМИ в других регионах варьируется во времени и в зависимости от серогруппы [261]. В некоторых странах за пределами «менингитного пояса» были периоды, в которых показатели заболеваемости превышали 4 на 100 тыс. населения, и продолжались в течение нескольких лет, но чаще всего они достигают 2 на 100 тыс. населения или менее [130; 138]. Самые низкие показатели зафиксированы в Азии [261].

Факторы риска ГФМИ включают скученность в семье, активное и пассивное курение, тесный контакт с больным ГФМИ, иммунодефицит (в результате ВИЧ-инфекция, асплении, недостаточности терминальных компонентов системы комплемента и др.) [173; 224]. Эпидемии, связанные с посещением паломничества хадж в Мекку, Саудовская Аравия, хорошо известны. Грипп и респираторно-синцитиальный вирус могут предрасполагать к ГФМИ [154; 220]. Высокая частота инфекций верхних дыхательных путей была связана с эпидемиями в «менингитном поясе» Африки [258].

1.1.1.2 Пневмококковый менингит

Хотя бремя ПМ у детей в возрасте до 5 лет снижается в странах, где были введены пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) [47], половина младенцев мира еще не охвачены вакцинацией. Кроме того, при снижении заболеваемости менингитом, вызванным вакцинно-ассоциированными серотипами пневмококка, наблюдалось увеличение заболеваемости ПМ, вызванным серотипами, которые не включены в антигенный состав вакцины [108]. В 2015 г. заболеваемость ПМ у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет глобально была оценена как 13 на 100 тыс. детей, при этом самый высокий показатель отмечен в Африке (21 на 100 тыс. детей) [47]. Наибольшее бремя ПМ в «менингитном поясе» наблюдалось у маленьких детей до введения ПКВ [197]. Вспышки, поражающие детей старшего возраста и взрослых, происходят в этом регионе даже после введения ПКВ, но реже, чем вспышки ГФМИ [27; 133; 249]. Факторы риска ПМ включают иммунодефицит (в том числе в результате ВИЧ, лечения злокачественных новообразований, асплении и др.), хронические заболевания, активное или пассивное курение, скученность в семье, наличие дневного ухода за больным [173] и предшествующую вирусную инфекцию, такую как грипп или респираторно-синцитиальный вирус [154].

1.1.1.3 Менингит, вызванный гемофильной палочкой

Бремя менингита, вызванного гемофильной палочкой (часто называемого Нib-менингит, поскольку тип b является основным типом, вызывающим заболевание) у детей в возрасте до 5 лет во всем мире снижается после введения вакцин против *H.influenzae* типа b [47]. В эпоху до вакцинации *H.influenzae* типа b был основной причиной бактериального менингита у детей в возрасте до пяти лет. Заболеваемость менингитом, вызванным *H.influenzae* типа b, снизилась почти на

50% с 1990 г. по 2016 г. [131], и в настоящее время является наименее распространенной причиной бактериального менингита. В 2015 г. заболеваемость была оценена как самая высокая в Азии и Западной части Тихого океана (8 и 11 на 100 тыс. населения соответственно) [47], возможно, из-за того, что некоторые страны в этих регионах не внедрили программы Hib-вакцинации. Факторы риска развития менингита, вызванного *H.influenzae* типа b, включают иммунодефициты, такие как ВИЧ-инфекция, пассивное курение, скученность в семье и посещение детских садов. До эры конъюгированных вакцин даже имели место вспышки менингита, вызванного *H.influenzae* типа b, в детских садах [173].

1.1.2 Заболеваемость и смертность

В 2015 г. число погибших от менингита во всех возрастах ВОЗ оценила на уровне около 290 000 человек (таблица 2).

Таблица 2 – Оценки глобальной смертности от бактериального менингита по возрастным группам, 2015 г. [127; 128]

Возраст	Показатель	Значение
Все возраста	Число летальных случаев	288 649
	Показатель смертности	3,9 на 100 тыс. населения
Дети до 5 лет	Число летальных случаев	94 883
	Показатель смертности	14,3 на 100 тыс. детей
Примечание – смертность от туберкулезного менингита не включена. Смертность от вирусного менингита также включена в возрасте 0-59 месяцев, но не в старших возрастных группах.		

По оценкам ВОЗ, в 2015 г. смертность от всех причин бактериального менингита (за исключением туберкулезного менингита) снизилась с 7,0 на 100 тыс. населения в 2000 г. до 3,9 на 100 тыс. населения. Заболеваемость

и смертность, по данным IHME (The Institute for Health Metrics and Evaluation – Институт показателей и оценки здоровья), также снизились в этот период с 40,7 на 100 тыс. населения до 37,8 на 100 тыс. населения и 6,1 на 100 тыс. населения до 4,4 на 100 тыс. населения соответственно. По оценкам IHME, в 2015 г. число случаев менингита, вызванных менингококком, пневмококком и гемофильной палочкой типа b, составило 1 607 200. Данные систематического обзора с интервалом поиска 1980-2010 гг. показали смертность от бактериального менингита во всем мире на уровне 14,4% (31,3% в Африканском регионе) [103].

По данным модели JHU (Johns Hopkins University – Институт Джона Хопкинса), заболеваемость и смертность от ПМ и менингита, вызванного *H.influenzae* типа b, среди детей до 5 лет снизились с 2000 г., и эта тенденция подтверждается в исследованиях эффективности вакцинации. Оценки, показывающие бремя ПМ и менингита, вызванного *H.influenzae* типа b, особенно у детей младшего возраста, в 2015 г. представлены в таблице 3. Оценки бремени МИ не были получены ни ВОЗ, ни JHU, но должны быть окончательно определены в JHU для детей до 5 лет в 2019 г.

Таблица 3 – Бремя ПМ и менингита, вызванного *H.influenzae* типа b, у детей до 5 лет, 2015 г. [47]

Показатели	Пневмококковый менингит	Менингит, вызванный <i>H.influenzae</i> типа b
Число случаев	83 900	31 400
Показатель заболеваемости	13 на 100 тыс. детей	5 на 100 тыс. детей
Число летальных случаев	37 900	7 200
Показатель смертности	5 на 100 тыс. детей	1 на 100 тыс. детей
Показатель летальности	44%	19%

IHME также оценила снижение заболеваемости ПМ и менингита, вызванного гемофильной палочкой, с течением времени, с относительно стабильной заболеваемостью ГФМИ и увеличивающейся заболеваемостью менингитом,

вызванным другим причинам. По оценкам ИММЕ, в 2015 г. отмечено немногим более 300 000 случаев ГФМИ у детей до 5 лет (показатель летальности 17,5%) с аналогичными цифрами для ПМ и менингита, вызванного гемофильной палочкой типа b, и 270 000 случаев менингита, вызванного другими бактериями и вирусами.

Показатели заболеваемости и смертности от ГБМ имеют региональные различия (таблица 4).

Таблица 4 – Случаи ГБМ по регионам ВОЗ, 2015 г.

Региональное бюро		Для стран Африки	Для стран Америки	Европейское	Для стран Восточного Средиземноморья	Для стран Юго-Восточной Азии	Для стран Западной части Тихого океана
Все случаи ГБМ							
Все возраста	число летальных случаев	193 871	6 546	4 658	25 683	46 543	11 179
	смертность на 100 тыс. населения	19,5	0,7	0,5	3,9	2,4	0,6
Дети до 5 лет	число летальных случаев	61 965	1 906	737	11 910	15 545	2 790
	смертность на 100 тыс. детей	39,2	2,6	1,3	15,0	9,0	2,3
Пневмококковый менингит							
Дети до 5 лет	число летальных случаев	20 400	600	600	4 200	10 200	1 900
	смертность на 100 тыс. детей	13	1	1	5	6	2
Менингит, вызванный <i>H.influenzae</i> типа b							
Дети до 5 лет	число летальных случаев	2 000	<100	<100	300	4 200	700
	смертность на 100 тыс. детей	1	0	0	0	2	1

В Африканском регионе ВОЗ более 60% всех случаев смерти вызвано менингитом. Подобное географическое распределение было замечено в глобальных оценках ИММЕ [131]. В Юго-Восточной Азии самая высокая смертность отмечена от менингита, вызванного *H.influenzae* типа b, а вторая по величине – от ПМ в возрастной группе до 5 лет. Что касается ГФМИ, то наибольшее бремя было отмечено в «менингитном поясе» Африки, с более низким уровнем заболеваемости в Европе и Северной Америке. Эпидемиологический надзор на большей части территории Южной Америки, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана неоднозначен, поэтому истинное бремя является неопределенным [138; 261].

1.1.3 Осложнения и последствия

У выживших после менингита наблюдается высокая степень инвалидизации (таблица 5).

Таблица 5 – Риск последствий по патогенам [123]

Риск осложнений от всех менингитов (Q ₃ -Q ₁)	Риск осложнений от менингококкового менингита (Q ₃ -Q ₁)	Риск осложнений от пневмококкового менингита (Q ₃ -Q ₁)	Риск осложнений от менингита, вызванного Нib (Q ₃ -Q ₁)
12,8% (7,1-21,1%)	7,2% (4,1-11%)	24,7% (16,2-35,4%)	9,5% (7,1-15,2%)
Примечание – последствия от туберкулеза и грибкового менингита не включены.			

Клиническое течение ГБМ часто осложняется неврологическими и системными осложнениями, включая инсульты, судороги и очаговые неврологические нарушения, такие как потеря слуха, проблемы со зрением, речью, языком и коммуникацией. Часто последствия менингита обрекают

на долгосрочную нетрудоспособность. Новорожденные относятся к группе повышенного риска с такими острыми осложнениями, как вентикулит, гидроцефалия и абсцесс мозга. Вероятно, у этих лиц будет много других последствий, таких как поведенческие изменения, которые не будут учтены в исследованиях в странах с низким и средним уровнем дохода, где детальная оценка может быть ограничена. Исследования среди детей, показали, что показатели интеллекта, обучаемости и нейропсихологических навыков у перенесших менингит ниже, чем у контрольных лиц, соответствующих возрасту и классу. Дополнительные последствия от менингококцемии включают в себя ампутации (пальцы рук, ног, конечности), рубцевание кожи и проблемы роста костей. Даже при отсутствии менингита бактериальный сепсис может вызвать задержки в обучении, плохую концентрацию и память, а также психологические проблемы [76].

Систематический обзор глобального и регионального риска последствий при ГБМ, проведенный в 2010 г., показал, что приблизительно 13% (медиана, IQR 7-21%) выживших испытывали тяжелые последствия [123]. Доля выживших с тяжелыми побочными эффектами варьировалась в зависимости от патогенных микроорганизмов, при этом наибольшая доля отмечалась при ПМ. Риск возникновения серьезных последствий в Африке и Юго-Восточной Азии был в два раза выше, чем в Европе, а риск возникновения осложнений у детей в возрасте до 5 лет был выше, чем у детей старшего возраста.

Последствия менингита могут оказать огромное влияние на семьи и население как в финансовом, так и в эмоциональном плане. В Великобритании были обнаружены значительные ухудшения качества жизни тех, кто ухаживает за инвалидами, пережившими менингит [178]. В условиях с низким уровнем дохода были описаны разрушительные издержки при уходе за переболевшими ГБМ для семей и населения [72; 73], иллюстрирующие, как профилактика менингита может способствовать достижению целей сокращения бедности.

1.2 Чувствительность основных возбудителей гнойного бактериального менингита к антимикробным препаратам

Глобальное широкое использование АБП привело к увеличению устойчивости к ним бактерий во всем мире. Положительный эффект конъюгированных вакцин в снижении использования антибиотиков и антимикробной резистентности хорошо известен как в отношении гемофильной палочки, так и в отношении пневмококка. Хотя менингококк все еще чувствителен к большинству АБП, используемых для лечения и профилактики ГФМИ, их сниженная восприимчивость и, в некоторых случаях, резистентность, вызывает растущую обеспокоенность тем, что штаммы с устойчивостью к АБП могут широко появиться в будущем.

1.2.1 Чувствительность менингококка к антибактериальным препаратам

Химиопрофилактика АБП для искоренения носоглоточного носительства менингококка на протяжении многих десятилетий является ключевым подходом в борьбе с МИ [235]. Ципрофлоксацин, цефтриаксон и рифампицин являются наиболее эффективными немедленными профилактическими мерами [30].

Определение чувствительности *N. meningitidis* к АБП осложняется отсутствием консенсуса в отношении наилучших методов использования и контрольных точек минимальных подаляющих концентраций (МПК) препарата. МПК – это самая низкая концентрация АБП, которая может ингибировать *in vitro* видимую культуру исследуемого штамма в течение определенного периода времени. МИК выражается в мг/л или мкг/мл. Чувствительность бактерий к конкретному АБП интерпретируется на основе значения МПК следующим образом: чувствительный (susceptible, S) – микроорганизм подавляется

концентрацией препарата в сыворотке, которая достигается при использовании обычной дозировки; умеренно чувствительный (intermediately susceptible, I) – микроорганизм подавляется только максимальной рекомендованной дозировкой; и устойчивый (resistant, R) – микроорганизм устойчив к обычно достижимым уровням препарата в сыворотке.

Европейской группой по мониторингу за менингококком (European Monitoring Group on Meningococci, EMGM) рекомендован метод серийных разведений в агаре и диффузный метод Е-тестов, объединяющий в себе диско-диффузионный метод и метод серийных разведений. Метод микроразведений в бульоне и диско-диффузионный метод для определения чувствительности *N. meningitidis* к АБП не используются в Европе.

Менингококк в отношении увеличения МПК **бензилпенициллина** следует той же эволюции, что и гонококк. Постепенное увеличение резистентности *N. gonorrhoeae* произошло в результате отсутствия надлежащего мониторинга за чувствительностью к АБП [106]. Исчезновение пенициллина как эффективного средства лечения гонореи связано с накоплением нескольких хромосомных детерминант устойчивости к АБП [275]. Будучи близкородственными патогенами, сценарий устойчивости гонококков к пенициллину (или другим АБП) может быть воспроизведен и у *N. meningitidis* [287].

Устойчивость к пенициллину, вызванная плазмид-опосредованной продукцией фермента β-лактамазы, у *N. meningitidis* выявляется редко [208]. Снижение восприимчивости *N. meningitidis* к пенициллину связано с изменениями в структуре пенициллин-связывающего белка РВР2 (penicillin binding protein), кодируемого геном *penA* [71; 215; 253]. Модификация РВР2 привела к снижению сродства РВР2 к пенициллину, а также к модификациям структуры пептидогликана клеточной стенки бактерий [238]. Устойчивость к этому препарату у *N. meningitidis* по-прежнему встречается редко, однако исследователи из Австралии, Италии, Бельгии, Индии недавно сообщили о полностью устойчивых к пенициллину изолятах (МПК \geq 0,5 мкг/мл) [23; 106; 146; 213].

Недавние исследования в странах Африки к югу от Сахары выявили преобладание штаммов *N. meningitidis* со средней чувствительностью к пенициллину. В Камеруне уровень резистентности *N. meningitidis* вызывает тревогу. Около 80% культивируемых штаммов (20 из 40) были устойчивыми (МПК \geq 0,25 мкг/л) [43].

В Европе штаммы, устойчивые к пенициллину, наблюдаются реже, чем в странах Африки к югу от Сахары. В Бельгии при изучении чувствительности 1 933 штаммов *N. meningitidis* к АБП за период 2000-2010 гг. 273 штамма (14%) имели пониженную чувствительность (МПК=0,125-0,25 мкг/мл), а 23 изолята (1%) продемонстрировали полную резистентность к пенициллину (МПК \geq 0,5 мкг/мл). Распространенность нечувствительных к пенициллину изолятов увеличивалась с годами и была выше среди штаммов *N. meningitidis* серогруппы W (56,3%) и C (21,7%), чем среди штаммов серогруппы B (11,7%). Если в 2000 г. уровень нечувствительных к пенициллину *N. meningitidis* составлял 4,8% то к 2010 г. он увеличился до 40,9%. Среди изолятов с пониженной чувствительностью был идентифицирован 41 различный аллель гена *penA*. Наиболее частыми аллелями в популяции были *penA9* (29,1%), *penA14* (20,3%), *penA12* (10,1%), *penA13* (8,8%) и *penA1* (7,1%). Аллель *penA9* присутствовал в изолятах с различными фенотипами и генотипами, тогда как *penA14* был обнаружен в основном в изолятах сиквенс-типов ST-22 и в ST-41/44 [106].

За 11 лет (2006-2016 гг.) наблюдения за МИ в Италии в результате оценки чувствительности к АБП 866 инвазивных изолята менингококка, был продемонстрирован широкий диапазон чувствительности к используемым для лечения и химиопрофилактики АБП [200]. Однако, начиная с 2012 г. наблюдается увеличение доли нечувствительных к пенициллину штаммов. Уровень умеренно чувствительных штаммов за весь период наблюдения составил 45% (МПК=0,094-0,25 мкг/мл). Также обнаружено 6 штаммов, устойчивых к пенициллину (МПК=0,38-0,5 мкг/мл). Вероятно, это увеличение связано с распространением гипервирулентного штамма *N. meningitidis* серогруппы C клонального комплекса cc11. Аллель гена *penA248* был преобладающим аллелем

[116]. Интересно, что 3 умеренно устойчивых к пенициллину штамма, несущие другой аллель *penA327*, показали повышенную МИК к цефотаксиму, хотя они находились в категории чувствительности. Два из них были выделены от больных менингококкцемией мужчин, практикующих секс с мужчинами (МСМ). Об этом случае уже сообщали другие авторы [77], указывая на то, что сходство между *penA327 N. meningitidis* и *penA-XXXIV N. gonorrhoeae* может определять генетический обмен между двумя видами *Neisseria spp.* в уретре [77; 285].

Исследователи в Греции в 2008 г. описали уникальный случай развития менингита, вызванного резистентным к пенициллину *N. lactamica*, у 5-летнего мальчика [39]. *Neisseria lactamica* является частью комменсальной бактериальной флоры человека. Заражение этим микроорганизмом происходит редко из-за его низкой вирулентности. Однако зарегистрировано несколько случаев, в основном у младенцев и новорожденных [45; 78; 132; 137]. Ранее описанные случаи лечили пенициллином, к которому были полностью восприимчивы штаммы *N. lactamica* [78]. Изолят от нового случая оказался устойчив к пенициллину (МПК=8 мкг/мл). Было показано, что устойчивость к пенициллину обусловлена продуцированием измененных форм РВР2, которые возникли в результате замены части гена *penA N. lactamica* на соответствующий участок *penA N. flavescens* [36; 212]. Как и другие виды *Neisseria*, *N. lactamica* поддается естественной трансформации и, в свою очередь, может передавать элементы устойчивости к АБП близкородственным бактериям, включая патогенные виды *Neisseria*, такие как *N. meningitidis*.

Во Франции в 2012 г. из 357 инвазивных изолятов *N. meningitidis* 95 изолятов (27%) показали МПК пенициллина от 0,125 до 0,5 мкг/мл. Эти изоляты содержали несколько измененных аллелей *penA327*. Гетерогенные аллели возникли в результате межвидовой рекомбинации с другими видами рода *Neisseria*, такими как *Neisseria perflava*, *Neisseria mucosa*, *Neisseria cinerea* и *Neisseria flavescens*, что привело к мозаичным аллелям *penA* [97; 149; 234; 253]. По данным МЛСТ, все изоляты, несущие аллель *penA327*, принадлежали к клональному комплексу cc11 и к серогруппам В и С. Они показали одинаковые маркеры типирования *PogA* (P1.5-1, 10-8) и *FetA* (F3-6), что указывает на клональное расширение и, возможно,

переключение капсулы с В на С. Анализ последовательности показал, что аллель *penA327* идентичен аллелю в *Neisseria gonorrhoeae* (*penAXXXIV*), который, как было описано ранее, связан со сниженной восприимчивостью к цефалоспорином третьего поколения. Несколько изолятов менингококка с аллелем *penA327* были получены в результате вспышки МИ среди МСМ, которая была описана во Франции и Германии [107]. Интересно, что изоляты, аналогичные таковым во время этой вспышки, также были зарегистрированы при менингококковом уретрите, что свидетельствует о передаче *N. meningitidis* половым путем и их адаптации к гонококковому «образу жизни». В течение периода 2012-2015 гг. было получено 13 изолятов *N. meningitidis* серогруппы С, выделенных при уретрите. Из них 9 изолятов имели аллель *penA327* и показали значения МПК цефалоспоринов третьего поколения в диапазоне от 0,064 до 0,125 мкг/мл. Таким образом, аллели *penA*, обеспечивающие устойчивость к цефалоспорином третьего поколения, могут поставить под угрозу использование этих антибиотиков при лечении МИ.

Наконец, в Европе рекомендуется химиопрофилактика контактных лиц с использованием однократной дозы цефтриаксона 250 мг [227]. Эта профилактика может не искоренить носительство и передачу изолятов с пониженной чувствительностью к цефалоспорином третьего поколения [77]. В Хорватии из 50 клинических изолятов *N. meningitidis* 2009-2014 гг. 38,9% исследованных штаммов показали умеренную чувствительность к пенициллину (МПК=0,094-0,25 мкг/мл; МПК₉₀ 0,125 мкг/мл; МПК₅₀ 0,032 мкг/мл); большинство из них имели серогруппу В [188].

В годовом отчете по Надзору за МИ в Австралии (Australian Meningococcal Surveillance Programme, AMSP) сообщается, что устойчивость инвазивных *N. meningitidis* к пенициллину снизилась в 2018 г. по сравнению с 2016 г. и 2017 г. Распространенность резистентных к пенициллину у *N. meningitidis* в Австралии составляла менее 1% в год для изолятов, протестированных в 1996-2014 гг. К 2016 г. и 2017 г. эта доля увеличилась до 5,8% и 5,1% соответственно, а в 2018 г. устойчивыми оказались лишь 1,4% изолятов менингококка (МПК \geq 1 мкг/мл). Доля умеренно устойчивых изолятов в последние годы увеличивается. Эти доли

колебались от 62% до 75% в 1996-2006 гг. до 90% в 2016-2017 гг., а в 2018 г. уровень умеренно устойчивых к пенициллину *N. meningitidis* составил 94%. Большинство резистентных к пенициллину изолятов менингококка относятся к серогруппе W [171]. При изучении 19 штаммов *N. meningitidis* серогруппы W клонального комплекса cc11, выделенных в период 2013-2016 гг., было показано, что все изоляты были чувствительны к ципрофлоксацину (МПК<0,03 мкг/кл), цефтриаксону (МПК<0,12 мкг/мл) и рифампицину (МПК<0,5 мкг/мл) [65]. Однако наблюдались различия в чувствительности к пенициллину: 8 были чувствительными (МПК<0,06 мкг/мл), 2 были умеренно устойчивыми (МПК 0,12-0,25 мкг/мл) и 9 были устойчивыми (МПК>0,5 мкг/мл). Все изоляты, умеренно чувствительные или устойчивые к пенициллину, были идентифицированы в 2016 г. Все изоляты имели аллель penA59 и penA253. Аллель penA253 был идентифицирован в изолятах *N. meningitidis* серогруппы B клонального комплекса cc32 в Европе в начале 2012 г. База данных PubMLST содержит 5 инвазивных изолятов *N. meningitidis* серогруппы W клонального комплекса cc11, несущих этот аллель, все были выделены в Европе в 2016 г.: 2 из Франции, 1 из Швеции, 1 из Великобритании и 1 из Нидерландов.

В Бразилии изучены 2 888 инвазивных изолятов *N. meningitidis*, собранных во всех 27 штатах с 2009 по 2016 гг. За 8-летний период доля штаммов, демонстрирующих пониженную чувствительность к пенициллину, значительно увеличилась с 13,0% в 2010 г. до 57% в 2016 г. Резистентных к пенициллину штаммов не выделено, однако МПК₅₀ к пенициллину (0,06 мкг/мл) была выше, чем установленная ранее (0,03 мкг/мл), что свидетельствует о тенденции к повышению МПК этого препарата. Исследователи сообщают, что с пониженной чувствительностью к пенициллину были преимущественно связаны штаммы серогруппы B [251].

В целом устойчивость менингококков к **цефтриаксону** во всем мире встречается редко. В исследовании на носительство среди детей начальной школы в г. Гондэр на северо-западе Эфиопии в 2019 г. высокая устойчивость *N. meningitidis* была отмечена к цефотаксиму (35,8%), ципрофлоксацину (45,3%) и

триметоприм-сульфаметоксазолу (73,6%). Большинство изолятов были идентифицированы как мультирезистентные [50]. Ранее, в 2017 г., при исследовании на носительство среди школьников в столице Эфиопии г. Аддис-Абеба изучено 49 штаммов менингококка. Устойчивость к цефтриаксону составила 69,4%. Изоляты преимущественно были высокочувствительны к ципрофлоксацину (83,7%) и демонстрировали нечувствительность к пенициллину: промежуточную устойчивость 83,3% изолятов и полную устойчивость – 12,2%. Множественная лекарственная устойчивость была зарегистрирована для 14,3% изолятов [24]. Оба исследования были проведены диско-диффузионным методом с оценкой результатов по критериям CLSI.

Исследование, недавно проведенное во Франции, показало, что 2% всех инвазивных изолятов менингококка 2012-2015 гг. имели пониженную чувствительность к цефалоспорином третьего поколения ($MPK_{90}=0,125$ мкг/мл). Все изоляты несут новый аллель *penA327*, который связан со сниженной восприимчивостью к цефалоспорином третьего поколения и ранее был описан у *N. gonorrhoeae* [52; 77].

Ципрофлоксацин – один из трех антибиотиков, рекомендуемых для химиопрофилактики МИ во всем мире [30]. С 1992 г. в некоторых странах появился ряд устойчивых к ципрофлоксацину изолятов менингококка [29; 61; 89; 144; 247], хотя в других странах они остаются редкими. Устойчивость в основном обусловлена точечными мутациями в области, определяющей устойчивость к хинолонам гена *gyrA*, который кодирует субъединицу А ДНК-гиразы [254].

Фторхинолоны, включая ципрофлоксацин и норфлоксацин, рекомендованы для химиопрофилактики МИ в Китае с 2005 г. у взрослых, находящихся в тесном контакте с больными. Однако фторхинолоны широко используются для лечения других инфекционных состояний, включая инфекционную диарею, инфекции мочевыводящих путей и дыхательных путей, начиная с 1986 г. [244]. В период 2001-2010 гг. потребление фторхинолона стало третьим по потреблению АБП в Китае [124]. Нечувствительные к ципрофлоксацину штаммы в г. Шанхае были обнаружены с гораздо большей частотой в эпоху хинолонов (2005-2013 гг.), чем в

эпоху до их использования (1965-1985 гг.). Среди инвазивных штаммов уровень нечувствительности к ципрофлоксацину составил 84%, среди носительских – 47%. Большинство изолятов были связаны с двумя эпидемическими китайскими клонами cc4821 и cc5, циркулирующими в г. Шанхае с 2005 г. Штаммы приобрели устойчивость разными способами: через точечную мутацию в гене *gyrA* и горизонтальный перенос гена от других видов *Neisseria* [244]. Устойчивость к ципрофлоксацину была высокораспространенной (71%, 12/17) у изолятов *N. meningitidis* серогруппы W в провинции Аньхой Китая в 2012-2013 гг. [199]. В отчете Китайского центра контроля заболеваний, опубликованном в 2014 г., уровень нечувствительности к ципрофлоксацину составил 73% [114]. В исследовании было показано, что высокая доля устойчивости к ципрофлоксацину у *N. meningitidis* связана с определенными сиквенс-типами. Распространенность некоторых сиквенс-типов, которые имеют высокую долю устойчивости к ципрофлоксацину, может способствовать распространению устойчивости к ципрофлоксацину.

Исследователи в Корее в 2016 г. сообщили о первом случае выделения *N. meningitidis* с пониженной чувствительностью к ципрофлоксацину (МПК=0,06 мкг/мл). Это был изолят менингококка серогруппы B был выделен от женщины 20 лет с менингококкцемией [237].

В Индии сообщается об устойчивом к ципрофлоксацину (МПК=0,5 мкг/мл) изоляте *N. meningitidis* серогруппы B, который был выделен от больного ГФМИ ребенка 1 года [23]. Из 25 штаммов *N. meningitidis* серогруппы A, собранных в крупнейших госпиталях г. Дели во время вспышки в 2005-2006 гг. 23 показали пониженную чувствительность к ципрофлоксацину (МПК=0,125-0,5 мкг/мл) [61; 94]. За вспышку был ответственен штамм ST-4789, который впоследствии в 2008 г. зарегистрирован в Израиле [239], Италии [144] и Канаде [62].

Из 75 клинических изолятов, собранных в 3 крупнейших больницах Сингапура за период 2000-2008 гг., 2 (3%) были устойчивы к ципрофлоксацину (МПК=0,25 мкг/мл). Изолят 2008 г. был идентифицирован как ST-4821, а изолят 2002 г. имел новый сиквенс-тип. Сходство в механизме устойчивости к хинолонам

у штаммов менингококка и гонококка говорит о том, что устойчивость будет расти до уровня, отражающего устойчивость гонококка. Устойчивость к хинолонам среди *N. gonorrhoeae* в настоящее время настолько распространена, что Центры США по контролю и профилактике заболеваний больше не рекомендуют использование ципрофлоксацина для лечения гонореи. В Сингапуре резистентность гонококка к ципрофлоксацину достигла тревожных 62% в 2006 г. и 74% в 2008 г. Несмотря на то, что ципрофлоксацин в Сингапуре отпускается только по рецепту, его употребление широко распространено [203].

В 2017 г. в Японии выявили первый случай ГФМИ, вызванный устойчивым к ципрофлоксацину *N. meningitidis* серогруппы C ST-4821 [152]. Примечательно, что это был первый завозной случай МИ, вызванный штаммом ST-4821: девочка 4 лет заразилась МИ, не выезжая за границу. С момента первой идентификации ST-4821 в 2003 г. эта клональная линия не была обнаружена в других странах. Единственное исключение составили два завозных из Китая случая в Канаде, один в 2013 г., другой в 2014 г. [62], и 1 случай в Сингапуре [203].

В Италии описан случай ГФМИ, вызванный устойчивым к ципрофлоксацину изолятом *N. meningitidis* серогруппы B, принадлежащим к ST-7926 в Италии, который является, по всей вероятности, завозным. 1 июля 2018 г. гражданин России, который до своего приезда в Италию ранее ездил в Грузию, был госпитализирован с МИ в отделение неотложной помощи больницы Римини (Италия). Изолят *N. meningitidis* серогруппы B был устойчив к ципрофлоксацину (МПК=0,25 мкг/мл) и умеренно чувствителен к пенициллину (МИК=0,125 мкг/мл). ST-7926 принадлежит к еще не обозначенному клональному комплексу и был впервые зарегистрирован в Италии. У изолята идентифицированы новый аллель *gyrA* (*gyrA*-212), несущий аминокислотную замену T91I, связанную с устойчивостью к фторхинолонам, а также новый аллель *penA* (*penA*-787), демонстрирующий две аминокислотные замены (F504L и A510V) среди пяти, ответственный за фенотип с умеренной чувствительностью к пенициллину. Аллель *penA*-787 ранее был зарегистрирован в инвазивном штамме менингококка серогруппы W, изолированном в России в 2017 г. (как сообщалось на веб-сайте

<https://pubmlst.org/>; последний доступ 28 июня 2019 г.). В генах *parC*, *parE* и *mtrR* мутаций не обнаружено [153]. Исследование в Хорватии показало, что из 50 клинических изолятов *N. meningitidis*, собранных за период 2009-2014 гг., 1 (2%) оказался устойчивым к ципрофлоксацину (МПК=0,25 мкг/мл) [188].

При исследовании 1 933 изолятов в Бельгии не наблюдалось устойчивости или промежуточной устойчивости к фторхинолонам. Примечательно, что в Бельгии использование хинолонов для лечения МИ ограничено, поскольку хинолоны не одобрены для повседневного применения в педиатрии [106].

В январе 2020 г. изолят *N. meningitidis* серогруппы Y, продуцирующий β-лактамазу и устойчивый к пенициллину и ципрофлоксацину, был выделен у жителя Мэриленда с МИ (Детская национальная больница, Вашингтон, округ Колумбия, США). После того, как в феврале 2020 г. Департамент здравоохранения штата Мэриленд сообщил о втором случае инфицирования изолятом *N. meningitidis* серогруппы Y, продуцирующим β-лактамазу, устойчивым к ципрофлоксацину, был проведен систематический анализ изолятов *N. meningitidis* в Соединенных Штатах. Полногеномное секвенирование было выполнено на всех доступных изолятах *N. meningitidis* от случаев ГФМИ в США, имевших место в 2011-2020 гг. В общей сложности 2 097 изолятов *N. meningitidis* прошли полногеномное секвенирование; 372 из этих изолятов были *N. meningitidis* серогруппы Y. Анализ данных выявил 11 изолятов серогруппы Y, которые содержали ген β-лактамазы *blaROB-1* и мутацию T91I *gyrA*, связанную с устойчивостью к ципрофлоксацину. Еще 22 изолята содержали *blaROB-1*, но не имели мутаций, связанных с устойчивостью к ципрофлоксацину; 21 из этих изолятов относился к серогруппе Y, в то время как один был неинкапсулированный. Все 33 изолята, содержащие β-лактамазу, входили в клональный комплекс cc23; 30, включая все 11 с мутациями устойчивости к ципрофлоксацину, относились к типу последовательности ST-3587; два были ST-15379; и один был ST-13034. Тестирование на чувствительность к АБП было проведено на 11 изолятах с мутациями устойчивости к ципрофлоксацину; было подтверждено, что все они продуцируют β-лактамазу и обладают устойчивостью к пенициллину и ципрофлоксацину, но чувствительны к

цефалоспорином третьего поколения, рифампицину и азитромицину. Большинство случаев МИ, вызванной изолятами, содержащими blaROB-1, произошло у детей раннего возраста и пожилых людей. Примечательно, что несмотря на отсутствие известных эпидемиологических связей между 33 случаями, 22 случая (67%) произошли у латиноамериканцев, включая восемь из 11 случаев с изолятами, устойчивыми к ципрофлоксацину [79].

Три случая ГФМИ, вызванной устойчивым к ципрофлоксацину *N. meningitidis* серогруппы В (МПК=0,06-0,25 мг/л), были зарегистрированы в Северной Дакоте и Миннесоте с января 2007 г. по январь 2008 г., что составляет 9% от общего числа 33 подтвержденных случаев, зарегистрированных в этих штатах за этот период [89].

В Канаде устойчивость к ципрофлоксацину была обнаружена у двух изолятов *N. meningitidis* серогруппы С (МПК=0,38 мкг/мл). Оба они были типированы как последовательность ST-4821. Этот клон является уникальным в Китае, что позволяет предположить, что оба изолята могут быть завезены в Канаду. Кроме того, три изолята серогруппы А ST-4789 были устойчивы к ципрофлоксацину в том же канадском исследовании (МПК=0,19-0,25 мкг/мл). Предположительно, что оба штамма были завозными. Последующие исследования не показали их местного распространения [62].

Служба общественного здравоохранения Англии в 2019 г. опубликовала важное сообщение – появление в Великобритании трех случаев МИ, вызванных негруппируемым штаммом *N. meningitidis*, и связанных с недавним посещением г. Мекки, Саудовская Аравия [288]. Двое из них заболели конъюнктивитом через несколько дней после возвращения из паломничества. У третьего человека, который тесно контактировал с одним заболевшим, но не ездил в г. Мекку, развилась ГФМИ. Изоляты *N. meningitidis* от всех трех человек имели одинаковый фенотип (NG; NT; P1.15); они были устойчивы к ципрофлоксацину и умеренно чувствительны к пенициллину. Министерство здравоохранения Саудовской Аравии предписывает профилактику ципрофлоксацином паломников из стран с поясом менингита [236]. За последнее десятилетие паломникам было введено

1,5 миллиона профилактических доз ципрофлоксацина, и это, вероятно, способствовало появлению устойчивых к ципрофлоксацину *N. meningitidis* [202]. Авторы недавнего крупного исследования паломников хаджа рекомендовали пересмотреть использование ципрофлоксацина для профилактики [262].

В Бразилии в течение 2009-2016 гг. при исследовании 2 888 инвазивных штаммов *N. meningitidis* обнаружено два изолята 2012 г. и 2013 г., устойчивых к ципрофлоксацину (МПК \geq 0,125 мкг/мл). Они принадлежали к клональным комплексам ST-103 и ST-11. Оба штамма имели мутацию гена *gyrA* [91].

В Кокрейновском систематическом обзоре «Антибиотики для профилактики менингококковой инфекции» действие **рифампицина** с целью химиопрофилактики определено по сравнению с другими АБП как самое быстрое и длительное: рифампицин был эффективен по сравнению с плацебо до четырех недель после лечения [30]. Этот антибиотик снижает скорость носительства до 75-98% за 1 неделю, что снижает риск инвазивной инфекции и дальнейшего распространения менингококка. В течение последних 10 лет вторичные случаи после химиопрофилактики рифампицином имели частоту менее 2%. Показатели устойчивости к рифампицину в *N. meningitidis* очень низкие. Устойчивость возникает в результате мутаций гена *groB*. Этот ген кодирует РНК-полимеразу. При анализе 392 штаммов, выделенных из клинических образцов в 13 странах в течение 25 лет установлены четыре неактивных мутации в гене *groB* (D542, H552, S548 и S557), которые приводят к устойчивости к рифампицину [175].

В Венгрии первый случай устойчивости *N. meningitidis* к рифампицину был зарегистрирован в 2017 г. (МПК $>$ 32 мкг/мл). Исследователи предположили, что эта устойчивость может быть результатом химиопрофилактики контактных этим антибиотиком [111].

Во Франции рифампицин является антибиотиком первой линии, рекомендованным для химиопрофилактики при тесном контакте с больными ГФМИ. В исследовании 2 308 штаммов *N. meningitidis*, изолированных от инвазивных случаев ГФМИ в период с 2006 по 2010 гг., обнаружено только три устойчивых к рифампицину штамма серогруппы C [175]. В другом французском

исследовании 2012 г. обозначен кластер из двух менингококковых изолятов серогруппы С с устойчивостью к рифампицину. Изоляты выделены от студентов с ГФМИ. Определена их принадлежность к клональному комплексу cc11 [16].

Только один случай устойчивости к рифампицину (МПК=8 мкг/мл) был обнаружен в Бельгии в 2007 г. при изучении чувствительности 1933 штаммов *N. meningitidis* к АБП за период 2000-2010 гг. Устойчивость была вызвана точечной мутацией гена *groV* (аллель *groV36*) [106].

В Бразилии исследование показало, что 0,2% штаммов менингококка 2006-2008 гг. показали высокую устойчивость к рифампицину (МИК>256 мкг/мл), а 0,5% из них – умеренную чувствительность (МИК=0,25-2 мкг/мл) [251].

Изоляты, устойчивые к рифампицину, также были редкостью в Уругвае: только два резистентных штамма были зарегистрированы в 2010 г. (МПК \geq 32 мкг/мл) [80].

В Австралии в 2016 г. был зарегистрирован один изолят, устойчивый к рифампицину (МПК=1 мкг/мл) [171].

Таким образом, подобно *Neisseria gonorrhoeae*, штаммы *N. meningitidis* становятся все менее восприимчивыми к пенициллину и другим антибиотикам. К счастью, резистентность к лечебным или профилактическим антибиотикам остается редкостью в мире. Однако микробиологи не должны игнорировать появление новых устойчивых к АБП штаммов менингококка в течение последнего десятилетия, что может стать тревожным явлением в будущем. Чтобы ограничить распространение таких штаммов, целесообразно воспользоваться мировым опытом лечения гонококковых инфекций путем реализации расширенного плана фенотипического и генотипического надзора за *N. meningitidis*. Стратегии вакцинации против МИ следует продвигать как оптимальную профилактику во избежание распространения этих изолятов.

1.2.2 Чувствительность пневмококка к антибактериальным препаратам

Пневмококк были чувствителен к пенициллину с момента появления этого АБП в начале 1940-х гг. до 1967 г., когда впервые был зарегистрирован устойчивый

изолят [35; 270]. Цефтриаксон, цефотаксим и карбапенемы являются наиболее активными в отношении пневмококковой инфекции [74].

В 1967 г. первый опубликованный случай нечувствительного к пенициллину штамма *S. pneumoniae* был изолирован у ребенка, получавшего терапию **пенициллином** в Австралии [136]. Чрезмерное использование бета-лактамов способствовало появлению устойчивых к пенициллину *S. pneumoniae*.

В исследовании PROTEKT US (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin in the US – Перспективный анализ устойчивых организмов и эпидемиология кетолида телитромицина в США) была проанализирована чувствительность к АБП 20 142 изолятов пневмококка, вызвавших инфекции дыхательных путей, собранных во всем мире в 2001-2004 гг. Самые высокие показатели нечувствительности к пенициллину были обнаружены в Южной Африке (74%), на Дальнем Востоке (63%) и на Ближнем Востоке (54%). В странах Южной Европы показатели были выше, чем в странах Северной Европы. Самые высокие показатели промежуточных и устойчивых изолятов пневмококка были обнаружены во Франции (40,4% и 15,9%), Греции (42,0% и 15,9%) и Испании (29,4% и 13,1%) [110]. В семи странах Латинской Америки исследование 1 561 изолята пневмококка, собранных с 1997 по 2001 гг., показало, что глобальный уровень устойчивых к пенициллину штаммов пневмококка составляет 30,7%, от 25% в Мексике до 2,8% в Венесуэле. Устойчивость к пенициллину (МИК=2 мг/л) и цефотаксиму (МИК=4 мг/л) была обнаружена у 11,9% и 0,4% изолятов соответственно [34]. Южные и восточные страны Средиземноморского региона сообщили, что 26% (335) из 1 298 изученных инвазивных изолятов были устойчивы к пенициллину, причем самые высокие доли были зарегистрированы в Алжире (44%) и Ливане (40%) [223].

Европейская система надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (European Antimicrobial Resistance Surveillance System, EARSS), которая собирает данные о тестировании на чувствительность к АБП инвазивных изолятов *S. pneumoniae* с 1999 г., также сообщила, что в большинстве стран Северной Европы уровни устойчивых к пенициллину штаммов ниже 5%, тогда как

в странах Южной и Восточной Европы они превышали 25% [84]. В 2008 г. 1 152 (10%) из 11 584 инвазивных изолятов *S. pneumoniae*, сообщенных в EARSS из 32 стран, были устойчивы к пенициллину. Среди стран Северной Европы только в Финляндии и Ирландии частота таких штаммов значительно выросла с 2005 по 2008 гг. (7% (37/525) против 11% (71/642) и 11% (43/397) против 23% (101/441) соответственно). Напротив, четыре страны с наивысшими уровнями устойчивости к пенициллину в начале 2000-х гг. (Франция, Испания, Бельгия и Израиль) продемонстрировали значительное снижение показателей резистентности к пенициллину в последующие годы.

Согласно отчету 2013 г., опубликованному Центрами по контролю и профилактике заболеваний, лекарственно-устойчивый *S. pneumoniae* представляет собой серьезную угрозу для США [31]. По оценкам, более 1,2 миллиона инфекций в год вызываются резистентными штаммами *S. pneumoniae*, которые, следовательно, являются причиной более 7 000 смертей в США, несмотря на доступность противомикробных химиотерапевтических препаратов и пневмококковых вакцин. Контрольные точки чувствительности к противомикробным препаратам различны для неменингеальных и менингеальных пневмококковых инфекций. С годами МПК пенициллина начали расти, и появилось все больше сообщений о штаммах *S. pneumoniae*, промежуточных и устойчивых к пенициллину. Использование пенициллина в качестве терапевтического варианта начало терять популярность, несмотря на тот факт, что клинические исходы пневмококковой пневмонии, вызванной нечувствительными штаммами и чувствительными штаммами, не различались [281].

Фенотипическое проявление устойчивости к пенициллину является результатом генетической структурной модификации одного или нескольких пенициллин-связывающих белков (РВР), что снижает синтез пептидогликана. Это снижение аффинности ослабляет целостность стенки бактериальной клетки, что может привести к лизису и гибели клеток. Шесть РВР описаны у *S. pneumoniae*. Большая часть устойчивости к бета-лактамам, по-видимому, связана со следующими 3 изменениями РВР: РВР2а, 2х и 2b. РВР2а был связан со сниженной

восприимчивостью и более высокими значениями МИК в отличие от RVP2b и RVP2x, которые придают устойчивость к бета-лактамам. Пневмококк способен приобретать горизонтально новые черты, включая генетическую информацию, которые придают устойчивость со стороны других штаммов пневмококка и других близкородственных видов комменсальных бактерий в процессе естественной трансформации [70].

Пневмококки, устойчивые к **макролидам**, были впервые обнаружены в 1967 г. в Канаде, но показатели устойчивости к макролидам среди штаммов пневмококка оставались низкими во всем мире (<5%) в течение 1970-х годов [169]. К началу 1980-х гг. самая высокая распространенность устойчивых к эритромицину штаммов была обнаружена среди выделенных от госпитальных носителей в Южной Африке (63%), тогда как среди инвазивных изолятов распространенность резистентности составляла 8,3% в 1983 г. Эти штаммы показали множественную лекарственную устойчивость. Во Франции показатели устойчивости к макролидам резко возросли с 0% в 1976 г. до пика в 26% в 1985 г. среди клинических изолятов в двух больницах Парижа [48]. В Испании уровень резистентности увеличился с 0% в 1979-1980 гг. до 9,4% в 1990 г. в больнице Барселоны [272]. После этого наблюдалось быстрое увеличение распространенности резистентности к макролидам во всем мире, связанное с увеличением потребления макролидов, особенно макролидов длительного действия, таких как кларитромицин и азитромицин [32; 83; 110; 147].

Глобальные исследования показали, что в 1990-е гг. уровень устойчивости к макролидам увеличился. В рамках проекта Alexander Project глобальный уровень устойчивости к макролидам составил 16,5-21,9% в 1996-1997 гг., увеличившись до 24,6% в 1998-2000 гг. [257]. В PROTEKT US было показано, что общий показатель вырос с 31,0% в 1999-2000 гг., до 37,2% в 2003-2004 гг., но при этом наблюдалась заметная географическая изменчивость [157]. Самый высокий уровень (80%) был зарегистрирован среди изолятов, собранных на Дальнем Востоке, за ним следовали Южная Африка (54%) и Южная Европа (37%), тогда как устойчивость была самой низкой в Латинской Америке (15%), Австралии (18%) и Северной Европе (18%).

Устойчивость к макролидам в Европе была особенно высокой у изолятов, собранных из Бельгии (31,5%), Испании (33,5%), Венгрии (39,4%), Италии (40,8%), Греции (51,4%) и Франции (55,6%).

Отчет EARSS за 2008 г. показывает высокую изменчивость доли устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в Европе. В то время как страны Северной Европы, Чехия и Болгария сообщили о показателях устойчивости ниже 5%, Италия, Турция, Франция, Венгрия и Кипр сообщили о показателях резистентности выше 25% [84]. Механизмы устойчивости к макролидам включают изменение мишени для АБП у бактерии, изменение транспорта АБП и его модификацию.

В Испании общий уровень резистентности к макролидам среди инвазивных штаммов пневмококка, полученных в Испанской справочной лаборатории пневмококков, оставался ниже 5% до 1986 г., но затем увеличился до 28% в 2001 г. и снизился до 21,8% в 2008 году [256]. После введения вакцины 7-валентной ПКВ (ПКВ7) для детей в июне 2001 г. в Испании наблюдалось значительное снижение устойчивости к макролидам среди инвазивных изолятов, выделенных у детей (42,9% в 2003 г. по сравнению с 20,8% в 2006 г.) [86; 147]. Напротив, частота резистентности к эритромицину среди инвазивных штаммов пневмококка, выделенных от взрослых пациентов, оставалась стабильной с 1997 г. по 2008 г., колеблясь от 21% до 25% [256].

В 1998 г. только 18% изолятов пневмококка в США были устойчивы к макролидам. С 1998 г. по 2011 г. наблюдалось устойчивое повышение показателей устойчивости. Интересно, что более высокие показатели наблюдались на юго-востоке и северо-западе [156]. В настоящее время уровни устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам в США колеблются от 20% до 40% [204]. Существует 2 основных механизма устойчивости: (1) отток препарата из бактерий и (2) изменение рибосомальной мишени. Первый механизм устойчивости обычно кодируется геном *mefA*. Исторически это обычно давало низкий уровень устойчивости (МИК₉₀=4-8 мг/мл). Изменение рибосомной мишени рибосомной метилазой кодируется геном *ermB*. Это приводит к высокому уровню устойчивости

(МИК₉₀=32 мг/мл) [204]. Хотя резистентность к макролидам, опосредованная *ermB*, преобладает во всем мире, доминирующим генотипом резистентного пневмококка в США является *mefA* [190]. Изоляты *S. pneumoniae* с обоими генами также были зарегистрированы в США. Процент изолятов, несущих оба типа устойчивости, увеличился с 2000 г. по 2004 г. с 9,7% до 18,4% и имеет тенденцию проявлять множественную лекарственную устойчивость. Оба гена, а также детерминанта устойчивости к тетрациклину (*tetM*) были связаны с составным элементом Tn2010, который присутствует в большинстве изолятов с множественной лекарственной устойчивостью серотипа 19А клонального комплекса 320 [88; 264].

В течение 1990-х гг. наблюдалось увеличение доли пневмококковых изолятов с **комбинированной нечувствительностью к пенициллину и эритромицину**. Это увеличение было связано с распространением классических устойчивых к пенициллину клонов, которые приобрели детерминанты устойчивости к макролидам, в основном переносимые транспозонами семейства Tn916 [189; 243]. Данные проекта Alexander Project показали резкое увеличение распространенности комбинированной резистентности с 1,8% в 1992 г. до 32,7% в 2001 г. во Франции, с 3,7% до 17,0% в Испании и с 3,2% до 15,3% в США [257].

В последнем отчете EARSS отмечалось, что общий уровень комбинированной нечувствительности в 2008 г. в Европе оставался ниже 5%. Хотя страны Северной Европы сообщили о самых низких уровнях двойной невосприимчивости, снижение ее уровня с 2005 г. по 2008 г. наблюдалось в Бельгии (9% против 6%) и Франции (32% против 25%). Вызывает беспокойство рост, наблюдаемый за последние 4 года в уровне комбинированной нечувствительности в Ирландии (с 3% до 12%), Венгрии (с 13% до 21%) и Турции (с 10% до 23%) [84].

Впервые произведенный в 1967 г., **клиндамицин** в настоящее время является единственным противомикробным средством в своем классе лекарств (линкозамиды), используемым в клинической практике [31]. Хотя клиндамицин структурно отличается от макролидов, аналогичный механизм устойчивости приводит к устойчивости *S. pneumoniae* к клиндамицину через перекрывающиеся мишени. Устойчивость возникает за счет приобретения гена *ermB*, который

кодирует 23S РНК-метиразу, участвующую в посттранскрипционном метилировании 23S рРНК по нуклеотиду A2058, что приводит к высокому уровню устойчивости [70; 230]. Уровень устойчивости к клиндамицину *S. pneumoniae* составляет 9,4% с региональными вариациями от 5% до 10% в США. Обновленная информация, включенная в 2011 г. из программы Sentry Program, демонстрирует тенденцию к снижению: 78% изолятов чувствительны к клиндамицину [70; 276]. Поскольку наблюдалась резистентность к клиндамицину, вызванная макролидами, эмпирическую монотерапию клиндамицином не следует применять при тяжелых пневмококковых инфекциях до тех пор, пока не будет доказана чувствительность штаммов [148].

Повышение устойчивости *S. pneumoniae* к антибиотикам во всем мире связано с распространением нескольких серотипов пневмококков (6А, 6В, 9V, 14, 15А, 19F, 19А и 23F), так называемых «детских серотипов». В США эпидемиологический надзор Центра по контролю и профилактике заболеваний США (The Centers for Disease Control and Prevention, CDC) сообщил, что 24% из 3 475 инвазивных изолятов пневмококка, собранных в 1998 г., были устойчивы к пенициллину. На семь серотипов (6А, 6В, 9V, 14, 19А, 19F и 23F) приходился 91% всех таких штаммов [147]. После внедрения ПКВ7 в США в 2000 г. наблюдалось резкое снижение заболеваемости инвазивными пневмококковыми заболеваниями у детей в возрасте старше 5 лет и взрослых в возрасте 65 лет, что было связано с уменьшением числа случаев, вызванных пневмококком серотипов, включенных в ПКВ7 [86; 252]. Однако рост числа инвазивных пневмококковых заболеваний, вызванных ПКВ7-неассоциированным серотипом 19А, наблюдалось во всех возрастных группах: с 2,6% в 1998-1999 гг. до 47,2% в 2006-2007 гг. у детей в возрасте до 5 лет; от 2,9% до 16,6% у взрослых в возрасте 18-64 лет; и от 3,7% до 14,9% у взрослых в возрасте 65 лет [252].

В Испании увеличение распространенности комбинированной устойчивости к пенициллину и эритромицину среди инвазивных штаммов пневмококка было связано с потреблением антибиотиков в 1980-х и 1990-х гг. [256]. Данные Испанской справочной лаборатории по пневмококкам показали, что это

увеличение связано с ростом распространенности серотипов ПКВ7 6В, 9V, 14, 19F и 23F, составляющих 76,6% устойчивых к пенициллину штаммов в 1979-1985 гг. и 88% таких штаммов в 1998-2000 гг. Высокая распространенность устойчивости к пенициллину (36,1%), наблюдаемая среди 5 697 инвазивных изолятов пневмококка, собранных в Испании в период до введения ПКВ7 (1997-2001 гг.) снизилась до 22,4% в 2007-2008 годах (n=5465), когда охват ПКВ7 увеличился. При сравнении этих двух периодов доля четырех серотипов значительно снизилась среди штаммов, устойчивых к пенициллину – серотипов 6В (16,7% против 0%), 9V (15,4% против 9,1%), 19F (13,7% против 7,3%) и 23F (12,6% против 3,8%), тогда как доля серотипа 14 была одинаковой в оба периода (29,6-26,4%). Доля серотипов, не относящихся к серотипам из ПКВ7, среди устойчивых к пенициллину штаммов увеличилась с 12,0% в 1997-2001 гг. до 49,5% в 2007-2008 гг., в частности, благодаря значительному увеличению доли серотипов 19А (3,3-24,5%) и 24F (0,1-7,6%) [256].

Наиболее важными клонами пневмококка, участвовавших в глобальном распространении устойчивости к АБП в 1980-х и 1990-х годах, были Испания (серотип 23F, ST-81; 6В, ST-90; 9V, ST-156), Англия (серотип 14, ST-9), Тайвань (серотип 19F, ST-236; 23F, ST-242), Польша (серотип 6В, ST-315), Швеция (серотип 15А, ST-63) и Колумбия (серотип 23F, ST-338). Широкая распространенность испанских клонов серотипа 23F сиквенс-типа ST-81 и 6В сиквенс-типа ST-90 в 1980-х и 1990-х годах снизилась после введения ПКВ7 [98; 286]. Распространенность английского клона серотипа 14 сиквенс-типа ST-9, связанного с распространением устойчивости к макролидам (ген *mefA*) в 1990-х годах в США, Канаде, Великобритании, Германии, Норвегии, Греции и Италии, значительно снизилась после введения ПКВ7 [17; 66; 100; 105]. Высокий уровень устойчивости к пенициллину и макролидам, обнаруженный в Азии и США, частично связан с распространением тайваньского клона серотипа 19F сиквенс-типа ST-236 [64; 174]. Растущая распространенность серотипа 19А с множественной лекарственной устойчивостью, наблюдаемая в США, связана с распространением штамма

клонального комплекса cc320 [218]. Этот клон серотипа 19А также был зарегистрирован в Азии и Европе [88; 248].

Таким образом, возникновение устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину и последующая эволюция устойчивости к нескольким классам антибиотиков стали серьезной клинической проблемой и проблемой общественного здравоохранения. Из-за пониженной восприимчивости к часто используемым антибиотикам необходимо изучить альтернативные методы лечения пневмококковой инфекции. Сокращение ненадлежащего использования антибиотиков, уменьшение количества антибиотиков при наличии показаний, усиление программ вакцинации против пневмококковой инфекции и разработка других терапевтических возможностей должны быть в центре внимания [31]. Постоянный надзор за устойчивостью к АБП, серотипами и генотипами имеет решающее значение для получения информации о появлении клонов с множественной устойчивостью. Эти данные также важны для разработки соответствующих руководств по эмпирической терапии ПМ и для включения новых серотипов в новое поколение конъюгированных вакцин [55].

1.2.3 Чувствительность H. influenzae к антибактериальным препаратам

До недавнего времени амоксициллин и ампициллин являлись самыми эффективными средствами лечения гемофильной инфекции [229]. Впервые о появлении ампициллин-резистентных штаммов сообщено в 1972 г., и с тех пор у *H. influenzae* развилась резистентность к нескольким АБП [245; 269].

Нечувствительность штаммов к **ампициллину** явилась результатом двух механизмов резистентности [58; 176]. Первый механизм заключается в ферментном гидролизе беталактама ферментом бета-лактамазой (БЛ); в вариациях TEM-1 БЛ или ROB-1 БЛ в зависимости от наличия у штамма кодирующего гена blaTEM или blaROB. Такие штаммы, резистентные к ампициллину и продуцирующие БЛ, называются VLPAR. Фермент БЛ расщепляет бета-лактамное

кольцо амоксициллина/ампициллина и делает препарат неспособным уничтожить бактериальный патоген [229]. Другой механизм связан со снижением аффинности бета-лактама к пенициллин-связывающему белку 3 (РВР3) в результате изменения в кодирующем его гене *ftsI* [56; 115; 205; 273]. Номенклатура такой резистентности *H. influenzae* достаточно сложна. Для устойчивых к ампициллину штаммов *H. influenzae*, не продуцирующих БЛ, обычно используется термин BLNAR [194]. Резистентность у таких штаммов связана только с мутациями в гене *ftsI*. Для штаммов, продуцирующих БЛ, устойчивых к амоксиклаву, используется термин VLPACR. В таких штаммах обнаружены два механизма резистентности: БЛ и мутации гена *ftsI* [82]. Штаммы с низким уровнем РВР3-опосредованной резистентности (low-rРВР3) обладают заменами R517H (группа 1) или N526K (группа 2), в то время как штаммы с высоким уровнем ПСБЗ-опосредованной резистентности (high-rРВР3) обусловлены дополнительной заменой S385T [37; 273]. Различие эпидемиологически и клинически важно, так как штаммы с высоким уровнем ПСБЗ-опосредованной резистентности проявляют более выраженную резистентность к цефалоспорином широкого спектра действия [90; 113; 205; 273; 274]. Штаммы группы 2 low-rРВР3 являются преобладающим генотипом в Австралии [222], Европе [63; 90] и Северной Америке [151; 274], в то время как high-rРВР3 штаммы характерны для Японии и Кореи [113; 274]. В настоящее время изменения в РВР3 по сравнению с продукцией БЛ является более распространенным механизмом ампициллин-резистентности *H. influenzae* в нескольких географических регионах. Достоверное обнаружение таких штаммов с уточнением уровня их чувствительности становится чрезвычайно важным.

В рамках европейского проекта TEST (The Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial – глобальное исследование активности тигециклина и ряда других АБП в отношении клинически значимых грамотрицательных микроорганизмов, выделенных с 2004 г. по 2012 г. у пациентов 1-17 лет) изучено 4 166 штаммов *H. influenzae* [165]. Штаммы относились как к инвазивным, так и не инвазивным. Исследована их чувствительность к амоксиклаву, ампициллину, цефепиму, цефтриаксону, левофлоксацину, имипенему, меропенему, тигециклину. Отмечены

высокие уровни чувствительности *H. influenzae* ко всем АБП, за исключением ампициллина, чувствительность к которому варьировалась от 60% (Азия, Тихоокеанский регион) до 90% (Африка), а в Европе и Северной Америке – от 70 до 92%. Глобальный показатель продукции БЛ составил 22%. В рамках TEST указано об отсутствии статистически существенных различий в показателях чувствительности *H. influenzae*, выделенных от больных разных возрастных групп.

Инвазивные штаммы *H. influenzae* представляют наибольший интерес из-за тяжелых форм гемофильной инфекции, которую они вызывают. По данным итальянских исследователей, устойчивые к ампициллину инвазивные штаммы составили 10,2% с МИК=8→256 мкг/мл, все они продуцировали БЛ [33]. С течением времени доля ампициллин-резистентных штаммов увеличивалась с 6,9% в 1998-1999 годах, 15,4% в 2000-2001 годах до 19% в 2002-2003 годах. Такие штаммы выявлены среди *H. influenzae* типа b (12%), нетипируемой *H. influenzae* (8,4%), а среди других серотипов не встречались. Штаммы из ликвора чаще обладали резистентностью к ампициллину, чем штаммы, выделенные из других стерильных в норме жидкостей. Продукция БЛ не влияла на чувствительность штаммов к цефотаксиму и имипенему, все штаммы оказались чувствительными к данным АБП.

В испанском исследовании инвазивных *H. influenzae* уровень VLPAR составил 24,2% [28].

По данным исследования, проведенного в Швейцарии (2009-2014 гг.) из 32 инвазивных штаммов 7 (21,9%) были VLPAR, 5 (15,6%) – VLNAR. Не было обнаружено штаммов VLPACR [25].

В немецком исследовании среди 706 штаммов *H. influenzae* 2009-2012 гг. 549 (77,8%) оказались нетипируемые, а 157 штаммов (22,2%) были капсулированы и имели серотип. Из них 36 (22,9%) имели серотип b. Большинство штаммов (624 штаммов – 88,4%) были чувствительными к ампициллину, резистентными оказались 82 штамма (11,6%). Доли резистентных штаммов, выделенных от пациентов старше и моложе 60 лет не отличались. Продукция БЛ была отмечена у 65 ампициллин-резистентных штаммов (79%). Все эти штаммы продуцировали TEM-1 БЛ, в то время как ROB-1 БЛ не была выявлена. За 4 года исследования

повышения доли BLNAR в Германии не отмечено. Из 65 ампициллин-резистентных штаммов 6 были резистентными к амоксиклаву (BLPACR). Остальные 17 резистентных к ампициллину штаммов (20,7%) не продуцировали БЛ (BLNAR) [28].

По данным Setchanova et al., в Болгарии доля инвазивных устойчивых к ампициллину штаммов *H. influenzae* в 2013 г. составила 22% [242].

Ученые Великобритании сообщают, что среди штаммов *H. influenzae*, выделенных из ликвора и крови в 2008 г., резистентными к ампициллину оказались 16,2% [54].

Проведенное в Японии исследование тенденции развития лекарственной резистентности у *H. influenzae* за 10-летний период показало быстрое развитие устойчивости к ампициллину к 2004 г. в результате широкого использования цефалоспоринов. Уровень резистентности составил 60% и оставался неизменным в последующие годы. Японские исследователи считают введение в 2010 г. в Японии вакцинации против Hib-инфекции большим вкладом в значительное снижение инвазивной гемофильной инфекции. По их мнению, существует настоятельная необходимость в дальнейшем распространении Hib-вакцины. Ученые считают, что крайне важно сфокусироваться на использовании АБП должным образом. Важно понимать степень развития лекарственной устойчивости посредством проведения постоянного мониторинга и пропаганды правильного использования АБП [196].

Таким образом, мониторинг фенотипических свойств и чувствительности к АБП всех серотипов *H. influenzae*, выделенных из стерильных в норме жидкостей человека, чрезвычайно важен как компонент в системе надзора за инвазивной гемофильной инфекцией для оптимизации тактики лечения и эпидемиологического маркирования возбудителя.

1.3 Меры борьбы с менингитом и его последствиями

Как уже было сказано, первая глобальная дорожная карта по менингиту [75] определяет путь для устранения основных причин острого бактериального менингита (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка и стрептококк группы В). Тремя целями дорожной карты являются: 1) ликвидация эпидемий бактериального менингита; 2) уменьшение количества случаев и смертей от бактериального менингита, предупреждаемого с помощью вакцин; 3) снижение инвалидности и улучшение качества жизни после перенесенного менингита. Для достижения этих целей ключевые виды деятельности и основные этапы изложены в пяти основных направлениях: профилактика и борьба с эпидемиями, диагностика и лечение, эпидемиологический надзор, оказание помощи и поддержки пострадавшим от менингита лицам; информационно-просветительская работа и сотрудничество. В рамках каждого компонента сформулированы стратегические цели, основные направления деятельности и конкретные ключевые этапы, которые должны быть реализованы в интересах достижения указанных конечных целей. Пять компонентов призваны задавать направления для действий, но очевидным образом связаны между собой: диагностика осуществляется в тесной связи с эпидемиологическим надзором; данные эпидемиологического надзора учитываются в ходе профилактической работы и борьбы с эпидемиями; оказание помощи и поддержки пациентам и членам их семей должно начинаться на этапе лечения сразу после проведения диагностики; а информационно просветительская работа и сотрудничество необходимы для достижения успеха в рамках всех компонентов (рисунок 1).



Рисунок 1 – Перекрывающиеся компоненты дорожной карты для победы над менингитом

Дорожная карта по борьбе с менингитом была выбрана в качестве одной из основных четырех глобальных стратегий профилактики высокоопасных инфекционных угроз в рамках Тринадцатой общей программы работы на 2019-2023 гг. Она направлена на укрепление и интеграцию с более широкими инициативами, касающимися совершенства первичной медико-санитарной помощи и систем здравоохранения, расширения охвата иммунизацией, глобальной безопасности в области здравоохранения, борьбы с устойчивостью к АБП, обеспечения прав инвалидов и интеграции. Дорожная карта дополнит другие глобальные стратегии борьбы, такие как борьба с сепсисом, пневмонией, туберкулезом и ВИЧ.

Реализация дорожной карты будет задачей для всех стран мира, но особенно для тех, где бремя ГБМ является самым большим. Необходимы глобальные действия для реализации этой стратегии и достижения амбициозных целей по борьбе с

менингитом. Твердые обязательства стран будут иметь решающее значение для успеха. Рассмотрим 5 компонентов дорожной карты более подробно.

1.3.1 Профилактика и борьба с эпидемией

Профилактика менингита – самый важный способ уменьшить бремя и воздействие болезни. Для обеспечения долговременной защиты необходимы подходящие, доступные, безопасные и эффективные вакцины. Комплексный подход к программам плановой вакцинации и вакцинации по эпидемическим показаниям может привести к устойчивому снижению бремени болезни. Антибиотики также используются в качестве профилактики, чтобы помочь предотвратить инфекцию у лиц с высоким риском ГФМИ, в то время как борьба с эпидемиями МИ зависит как от вакцинации, так и от введения химиопрофилактики АБП.

Конъюгированные вакцины значительно снижают глобальное бремя инфекций, вызываемых менингококком, пневмококком, гемофильной палочкой типа b, однако они должны применяться более масштабно и эффективно. Кроме того, данные вакцины охватывают не все серогруппы/типы возбудителей. В настоящее время в системах общественного здравоохранения ряда стран с высоким уровнем дохода применяются новые вакцины против В-МИ на основе белков. Также заканчивается разработка нескольких конъюгированных вакцин против МИ и пневмококковой инфекции, в том числе мультивалентных вакцин, охватывающих более широкий спектр серогрупп/типов по сравнению с существующими вакцинами. Помимо этого, на различных стадиях разработки находятся перспективные белковые вакцины против МИ и пневмококковой инфекции. Следует также отметить, что, поскольку применение высоких доз антибиотиков при лечении случаев с подозрением на менингит может привести к формированию устойчивости к АБП, все большее значение в рамках стратегий

уменьшения отрицательных последствий этого явления будут иметь более эффективные и стабильные программы вакцинации, разрабатываемые в настоящее время в соответствии с Программой действий в области иммунизации на период до 2030 г. В рамках национальных планов вакцинация должна быть ключевым стратегическим приоритетом и первой линией защиты от устойчивости возбудителей менингита к противомикробным препаратам.

Метод химиопрофилактики обычно применяется для защиты близких контактов больных ГФМИ, но требует дальнейшего изучения, особенно в контексте эпидемий в «менингитном поясе» Африки.

Цели данного компонента заключаются в следующем: достижение и поддержание широкого охвата зарегистрированными/преквалифицированными ВОЗ вакцинами против менингококка, пневмококка, гемофильной палочки типа b при обеспечении равноправного доступа к вакцинации во всех странах и внедрение этих вакцин в еще не применяющих их странах согласно рекомендациям ВОЗ; внедрение новых, эффективных, недорогих и прошедших преквалификацию ВОЗ вакцин против менингококка, пневмококка, гемофильной палочки типа b; разработка научно обоснованных рекомендаций в отношении стратегий вакцинации против менингококка, пневмококка, гемофильной палочки типа b, позволяющих в итоге сформировать оптимальную защиту на индивидуальном и, по возможности, коллективном уровне; разработка и совершенствование стратегий предупреждения эпидемий и борьбы с ними, в том числе за счет вакцинации, химиопрофилактики, мер инфекционного контроля и информирования о рисках, в частности, в контексте массовых мероприятий и чрезвычайных ситуаций гуманитарного характера.

1.3.1.1 Менингококковые вакцины

Первые полисахаридные вакцины против МИ были разработаны в 1940-х гг. [279], а затем в 1990-х гг. – более эффективные конъюгированные вакцины. Конъюгированные вакцины в настоящее время используются в странах с высоким уровнем дохода как компонент национальных программ иммунизации моновалентных (против МИ, вызванных серогруппами А, С) или поливалентных составов (АС, АСУ, АСW, АСУW). Конъюгированные вакцины также используются для поддержки требований путешествия/паломничества хадж. Полисахаридные вакцины продолжают использовать для реагирования на вспышки. Кроме того, в некоторых странах используются полисахаридные вакцины в плановых программах иммунизации для групп риска. Следует отметить, что квалифицированных ВОЗ полисахаридных менингококковых вакцин на рынке не существует. Новые вакцины на основе белка против В-МИ в настоящее время используются в масштабах общественного здравоохранения в некоторых странах.

Некоторые из текущих проблем и/или пробелов в разработке менингококковых вакцин включают в себя:

- отсутствие вакцины против менингококка серогруппы X (в стадии разработки);
- отсутствие качественных полисахаридных продуктов;
- отсутствие доступных по цене конъюгированных поливалентных вакцин и белковых вакцин для стран с низким уровнем дохода; многие страны выбрали целевую группу высокого риска как подход к менингококковым вакцинным программам или использование вакцин только в ответ на вспышки;
- дальнейшая разработка глобальной политики оптимального использования, включая стратегии реагирования на эпидемии и оптимальный график вакцинации;
- дальнейшее документирование воздействия вакцины на менингококковое носительство.

Краткое описание лицензированных поливалентных (четырёхвалентных и пятивалентных) менингококковых конъюгированных вакцин, лицензированных, а

также на стадии клинических испытаний представлены в таблицах 6, 7, а в таблице 8 представлен менингококковые В-вакцины. Несколько составов моно-, двух- и трехвалентных конъюгированных менингококковых вакцин также лицензированы или на стадии клинических испытаний, включая лицензированную и предварительно квалифицированную ВОЗ моновалентную конъюгированную вакцину А с учетом нужд стран «менингитного пояса» Африки.

Таблица 6 – Лицензированные четырехвалентные/пятивалентные конъюгированные менингококковые вакцины, по состоянию на июль 2018 г.

Компания-производитель	Коммерческое название	Активные составляющие	Применение
Sanofi Pasteur	Menactra®	Полисахариды ACWY, конъюгированные с дифтерийным токсидом	2 дозы в возрасте 9-23 месяцев 1 доза в возрасте 2-55 лет
GSK	Menveo®	Полисахариды ACWY, конъюгированные с белком CRM197	2 дозы в возрасте 7-23 месяца 1 доза в возрасте 2-55 лет
Pfizer	Nimenrix®	Полисахариды ACWY, конъюгированные со столбнячным токсидом	1 доза в возрасте 12 месяцев включительно

Конъюгированные вакцины предпочтительнее полисахаридных вакцин, поскольку они оказывают благоприятное воздействие на прямую и косвенную защиту организма.

Таблица 7 – Четырехвалентные/пятивалентные конъюгированные менингококковые вакцины, находящиеся в стадии клинической разработки, по состоянию на июль 2018 г.

Компания-производитель	Фаза	Активные составляющие
Sanofi Pasteur	3	Полисахариды ACWY, конъюгированные со столбнячным токсидом
Serum Institute of India Pvt. Ltd.	2	Полисахариды ACWY, конъюгированные со столбнячным токсидом и белком CRM
Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd.	3	Конъюгированные полисахариды ACWY
CNBG (Lanzhou)	3	Конъюгированные полисахариды ACWY
Tianjin CanSino Biotechnology Inc.	3	Конъюгированные полисахариды ACWY
Chongqing Zhifei Biological Products Co. Ltd.	1	Конъюгированные полисахариды ACWY

Таблица 8 – Лицензированные вакцины против В-МИ, по состоянию на июль 2018

г.

Компания-производитель	Коммерческое название	Активные составляющие	Применение
GSK	Vexsero®	Белковая вакцина (В NHBA гибридный белок, В NadA белок, В fHbp гибридный белок и OMV В штамм NZ98/254 PorA B:4:P1.7-2,4)	3 дозы в возрасте 2-5 месяцев 2 дозы в возрасте 6 месяцев – 50 лет
Pfizer	Trumenba®	Белковая вакцина (В fHbp подсемейство А и В fHbp подсемейство В)	2 или 3 doses в возрасте от 10 лет включительно
Finlay Institute of Cuba	VA-MENGOC-BC®	Бивалентная полисахаридная С и белковая В (штамм CU385 B:4:P1.19,15:L3,7,9) вакцина	2 дозы в возрасте от 3 месяцев до 24 лет

Политика вакцинации значительно варьируется от страны к стране. На рисунке 2 ниже представлено количество национальных программ (финансируемых на национальном уровне) с использованием различных типов вакцин для младенцев, детей и подростков, а также специальных групп, включая конкретные группы риска, например, военные, определенные части страны.

Vaccine	AFRO	AMRO	EMRO	EURO	SEARO	WPRO	Total
Infant children systematic vaccination programmes	6	5	6	23		3	43
MenA cj	6		1				7
MenA Ps						1	1
MenC cj		2		14			16
MenAC cj			1				1
MenAC Ps						1	1
Hib-MenC cj				2		1	3
MenACWY cj		2	3	3			8
MenACWY Ps			1				1
MenB				4			4
MenBC		1					1
Adolescents systematic vaccination programmes		4	1	8		1	14
MenC cj		1		3		1	5
MenAC cj			1				1
MenACWY cj		3		5			8
Special groups vaccination programmes		1	12	9	2	4	28
MenA cj			2				2
MenACWY cj			7	6	2	3	18
MenACWY Ps			3	2			5
MenB				1		1	2
MenBC		1					1

Примечание – vaccine – вакцина; Infant children systematic vaccination programmes – Программы систематической вакцинации детей грудного возраста; Adolescents systematic vaccination programmes – Программы систематической вакцинации подростков; Special groups vaccination programmes – Программы вакцинации специальных групп; ps – полисахаридная вакцина; cj – конъюгированная вакцина; AFRO – Африканский регион; AMRO – Регион Америки; SEARO – Регион Юго-Восточной Азии; EURO – Европейский регион; EMRO – Регион Восточного Средиземноморья; WPRO – Регион Западной части Тихого океана.

Рисунок 2 – Политика в отношении менингококковой вакцины по регионам:
количество национальных программ, использующих каждую
из соответствующих вакцин, по состоянию на 31.12.2017

С декабря 2017 г. дальнейшее внедрение программы вакцинации включило: вакцинацию против В-МИ в Литве и на юге Австралии; введение вакцинации против А-МИ в Кот-д'Ивуаре и переход с моновалентной вакцины против С-МИ на поливалентную MenACWY для детей в возрасте 12 месяцев в Австралии.

Барьерами для введения вакцинации являются высокая стоимость вакцин, отсутствие данных в качестве доказательства необходимости разработки и пропаганды политики вакцинации, а также конкуренция с другими вакцинами, необходимыми для внедрения на уровне страны. Для преодоления этих барьеров необходима более высокая полнота и качество данных наблюдений; введение в рутинную программу вакцинации доступных поливалентных АСУW и АСУWX конъюгированных вакцин для достижения популяционной защиты; оптимизация графиков по мере развития болезни; разработка новых улучшенных вакцин против В-МИ.

В зависимости от бремени болезни ВОЗ рекомендует:

1. Масштабную вакцинацию

- в странах, испытывающих высокий (>10 случаев на 100 000 населения в год) или промежуточный (2-10 случаев на 100 000 населения в год) эндемический уровень инвазивного менингококкового заболевания;
- в странах с частыми эпидемиями.

К этому пункту относится, например, введение конъюгированной вакцины против А-МИ в странах «менингитного пояса» (кампании, ориентированные на детей в возрасте от 1 до 29 лет, и введение в график плановой иммунизации);

2. Вакцинация, нацеленная на определенные группы риска.

1.3.1.2 Пневмококковые вакцины

Пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) снижают глобальное бремя пневмококковой инфекции. Однако в нынешних вакцинах все еще есть пробелы.

1. Охват серотипов и их замена: хотя существующие ПКВ охватывают штаммы, вызывающие большую часть болезней, замена серотипа означает, что существует значительное остаточное бремя болезни.

2. Стоимость: более 9 долларов США за три требуемые в настоящее время дозы ПКВ. Высокая стоимость обусловлена в первую очередь сложностью производства ПКВ. Это проблема для стран со средним и низким уровнем дохода.

В результате этих пробелов необходимы более доступные пневмококковые вакцины и более широкий охват. В таблицах 9, 10 соответственно представлены поливалентные пневмококковые конъюгированные вакцины, лицензированные и находящиеся на поздней стадии разработки, по состоянию на июль 2018 г.

Таблица 9 – Лицензированные пневмококковые конъюгированные вакцины, по состоянию на июль 2018 г.

Компания-производитель	Коммерческое название	Активные составляющие	Применение
Pfizer	Prevenar 13®	13-валентная вакцина: полисахариды серотипов 1,3,4,5,6A,6B,7F,9V,14,18C,19A, 19F,23F, конъюгированные с белком CRM197	Младенцы: 3 дозы либо по схеме 3+0 (6,10,14 недели) либо 2+1 (6,14 недели и бустер в возрасте 9-12 месяцев)
GSK	Synflorix®	10-валентная вакцина: полисахариды серотипов 1,4,5,6B, 7F,9V,14,18C,19F,23F,	Младенцы: 3 дозы либо по схеме 3+0 (6,10,14 недели) либо 2+1 (6,14 недели
GSK	Synflorix®	конъюгированные с белком D из нетипируемой <i>Haemophilus influenzae</i> , 18C (со столбнячным токсидом) and 23F (дифтерийным токсидом)	и бустер в возрасте 9-12 месяцев)

Таблица 10 – Поливалентные пневмококковые конъюгированные вакцины на поздней стадии разработки, по состоянию на июль 2018 г.

Компания-производитель	Коммерческое название	Активные составляющие	Фаза
Merck	–	15	3
Pfizer	–	20	2
Serum Institute of India	Pneumosil®	10	3
Walvax	–	13	Лицензирование
SK Chemicals	SKYPneumo®	13	Лицензирована в Республике Корея
SK Chemicals	–	12	2
Biological E	–	14	2
LG Chemicals	–	14	2
CNBG (Lanzhou)	–	13	2
Finlay	–	7	3

Кроме того, в разработке находятся многочисленные кандидаты пневмококковой белковой вакцины, но пока ни одна из них не продвинулась дальше испытания фазы 2. Будущее самого продвинутого кандидата (до недавнего времени разрабатываемого GSK) неясно, учитывая, что недавние результаты показали, что эффективность против острого среднего отита или носительства не продемонстрирована. Вакцина, полученная из цельных бактерий, оценивалась в Кении, но дальнейшие исследования не проводились после обнаружения избыточных респираторных заболеваний у иммунизированных детей ясельного возраста.

По состоянию на декабрь 2017 г. программы вакцинации против пневмококковой инфекции были внедрены в 140 из 194 стран (72%), включая пять (Индия, Индонезия, Монголия, Нигерия и Филиппины), которые внедрили вакцину лишь частично.

ВОЗ рекомендует уделять приоритетное внимание включению ПКВ в программы иммунизации детей во всем мире, используя один из двух следующих графиков:

- 3 первичных дозы (график 3p+0);

- 2 первичные дозы плюс ревакцинация (схема 2p+1).

В рекомендации ВОЗ упоминается, что наверстывающая вакцинация, как часть внедрения, ускорит развитие популяционного иммунитета и, следовательно, влияние ПКВ на болезни и носительство. Документ с изложением позиции ВОЗ пересматривается, и его обновленная версия должна быть опубликована в 2019 г.

1.3.1.3 Вакцины против гемофильной инфекции

Все вакцины, которые в настоящее время лицензированы для использования против гемофильной инфекции, вызванной гемофильной палочкой типа b (Hib-инфекция), являются конъюгированными. Были разработаны четыре конъюгированных Hib-вакцины с использованием различных белков-носителей, размера полисахаридных компонентов и способа конъюгирования. Было разработано несколько составов моновалентных вакцин или комбинированных вакцин против дифтерии, столбняка и коклюша с компонентами Hib и/или гепатит В и/или инактивированный полиомиелита, которые широко используются для упрощения и повышения соответствия календарю иммунизации детей. Также доступна комбинированная вакцина Hib-MenCY. Текущие активные области исследований и разработок вакцин в основном сосредоточены на разработке большего количества комбинированных вакцин и ранней стадии разработки вакцин-кандидатов для нетипируемой гемофильной палочки, а также гемофильной палочки типа a, учитывая ограниченные сообщения о повышении уровня инвазивных заболеваний.

По состоянию на май 2018 г. вакцина против Hib была внедрена в 191 стране (98%). Он еще не внедрен в Китае, Российской Федерации или Таиланде.

ВОЗ рекомендует включать конъюгированные вакцины против Hib во все программы иммунизации младенцев в соответствии с одним из следующих графиков:

- 3 первичные дозы без ревакцинации (3p);

- 2 первичные дозы плюс ревакцинация (2р+1);
- 3 первичных дозы с ревакцинацией (3р+1).

1.3.1.4 Химиопрофилактика

Риск МИ увеличивается в 400-800 раз у лиц, находящихся в тесном контакте с больным [186]. В мета-анализе Кокрейн было показано, что пероральный рифампицин, инъекционный цефтриаксон и пероральный ципрофлоксацин эффективны для устранения носоглоточного носительства менингококка в течение одной недели, при этом рифампицин и ципрофлоксацин также эффективны в течение 1-2 недель [30]. Мета-анализ также показал, что химиопрофилактика значительно снижает риск ГФМИ в следующем месяце [60]. Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ESCMID) рекомендует химиопрофилактику одним из трех вышеуказанных агентов для близко-контактных с ГФМИ лиц [101]. Под близкими контактами понимаются члены семьи, контактные лица детского сада и все, кто непосредственно подвергается воздействию выделений из ротовой полости. CDC США рекомендует химиопрофилактику для близких (не определенных) контактов с больным ГФМИ, а также для членов семьи (особенно тех, кто находится в группе риска) случаев менингита, вызванного гемофильной палочкой типа b.

Вне эпидемических периодов ВОЗ рекомендует профилактику тесных контактов с однократной дозой ципрофлоксацина или однократной дозой цефтриаксона, если ципрофлоксацин противопоказан. Во время эпидемий химиопрофилактика в настоящее время не рекомендуется [179]; тем не менее, испытание в Нигере в 2017 г. показало 60% снижение частоты вспышек в деревнях, получавших однократную дозу ципрофлоксацина для всей деревни в течение 72 часов после уведомления о первом случае [246]. Группа экспертов ВОЗ

предположила, что необходимы дополнительные доказательства, прежде чем изменять текущие рекомендации [69], и этот вопрос требует пересмотра [168; 177; 179].

1.3.1.5 Контроль над эпидемиями

Контроль над эпидемиями МИ в «менингитном поясе» Африки основан на эффективном эпидемиологическом надзоре, быстром обнаружении еженедельных показателей заболеваемости в районах, которые пересекают эпидемический порог, и быстрой массовой вакцинации там, где это показано [179]. Использование полисахаридных вакцин для массовой вакцинации признано несовершенной стратегией, поскольку вакцинация часто проводится на поздних стадиях вспышки, и эти вакцины не приводят к долговременной и популяционной защите. Доступные конъюгированные вакцины широкого применения срочно необходимы Африке и другим странам для борьбы с эпидемиями.

Вспышки ПМ менее распространены, но задокументированы в странах Африки к югу от Сахары в пределах и за пределами традиционного «менингитного пояса». На сегодняшний день не существует рекомендаций по использованию пневмококковых вакцин для предотвращения вспышек ПМ или реагирования на них. Для определения наилучших подходов к предотвращению таких вспышек и реагированию на них необходимо моделирование и дальнейший анализ.

Вспышки Hib-менингита после широко применяемой вакцинопрофилактики регистрируются редко.

1.3.2 Диагностика и лечение

Данное направление достигается путем совершенствования диагностики на всех уровнях системы здравоохранения, обучения медицинского персонала, а также своевременного и эффективного ведения случаев.

Лабораторное подтверждение инфицирования основными бактериальными возбудителями осуществляется при помощи ряда хорошо разработанных методов, из которых «золотым стандартом» являются бакпосев и метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР) (таблица 11).

Таблица 11 – Широко доступные лабораторные тесты для диагностики менингита

Тесты	Менингококк	Пневмококк	Гемофильная палочка
Быстрые диагностические тесты	Мультиплексная ПЦР – одновременное обнаружение патогенов на уровне видов (Nm/Sp /Hi) из одного образца; не определяют серотип или серогруппу		
	Реакция латекс-агглютинации – определение видов возбудителей бактериального менингита (Nm/Sp /Hi); Hi серотипа b и отдельных серогрупп менингококка		
	определение менингококковых серогрупп A, C, W, X и Y в спинномозговой жидкости	определяет Spn в спинномозговой жидкости и моче (неспецифический анализ мочи у детей)	–
Бактериальная культура	Прямое культивирование из образца (СМЖ) (или флакона для культивирования крови) на чашках с кровяным агаром или чашке с шоколадным агаром	Прямое культивирование из образца (СМЖ) (или флакона для культивирования крови) на ВАР или САР	Прямое культивирование из образца (СМЖ) (или флакона для культивирования крови) на чашке с шоколадным агаром с геминном и никотинамид-аденин-динуклеотидом

Продолжение таблицы 11

Тесты	Менингококк	Пневмококк	Гемофильная палочка
Бактериальная культура	ПЦР в реальном времени: видоспецифичные (ctrA, sodC); геногруппировка ABCWXY	Обычные анализы ПЦР и ПЦР в реальном времени: видоспецифичные (lytA, psaA, ply); мультиплексные анализы серотипирования на основе географической распространенности	ПЦР в реальном времени: видоспецифичные (hpd); серотипирование a – f
Полногеномное секвенирование	капсульное генотипирование, молекулярное типирование, прогнозы МПК	серотип капсулы, молекулярное типирование и прогнозы МПК	капсульное генотипирование и молекулярное типирование
Устойчивость к АБП	Диско-диффузионный скрининг для тестирования чувствительности к АБП Определение МПК с помощью полосок с градиентом АБП Молекулярное тестирование генетических мутаций, связанных с устойчивостью к АБП Прогнозы МПК WGS, включая типирование RBP2x, для обнаружения пониженной чувствительности к бета-лактамам		

Вместе с тем медицинские работники не всегда обладают необходимой подготовкой или лабораторными возможностями для выявления случаев менингита. В ходе диагностики нередко не производится взятие проб спинномозговой жидкости, при этом в странах с низким и средним уровнем дохода часто не имеется достаточной лабораторной базы. Существует необходимость разработки новых, быстродействующих и высокоэффективных диагностических методов, которые отличались бы ценовой доступностью, точностью и быстротой получения результатов при диагностике бактериального менингита в соответствии с целями их применения, воздействием, целевой группой населения и уровнем квалификации персонала, а в идеале позволяли бы определять чувствительность к антибиотикам. Это имеет значение потому, что в неофициальном секторе пациент может начать прием антибиотиков еще до обращения за медицинской помощью, а в медицинских учреждениях они могут назначаться еще до взятия образцов, соответственно, тесты должны позволять распознавать возбудителя заболевания на

фоне начатого приема антибиотиков. Несмотря на наличие зарекомендовавших себя схем лечения антибиотиками, в настоящее время не имеется рекомендаций ВОЗ по лечению взрослых с бактериальным менингитом, а рекомендуемые антибиотики не всегда являются доступными в некоторых ситуациях. Необходимо также изучить роль методов адьювантной терапии, проводимых в странах с низким и средним уровнем дохода. Цели данного компонента заключаются в следующем: повышение эффективности диагностики менингита на всех уровнях оказания медицинской помощи; разработка диагностических методов, позволяющих расширить масштабы подтверждающей диагностики менингита, и обеспечение их доступности на всех уровнях оказания медицинской помощи; разработка и внедрение надлежащих, учитывающих местные условия и гарантированно эффективных рекомендаций и методик лечения и проведения вспомогательных процедур для снижения риска смертности, осложнений и устойчивости к АБП.

1.3.3 Эпидемиологический надзор

Направление основано на ведении эпидемиологического надзора за всеми основными причинами ГБМ и их последствиями в целях разработки мер политики по борьбе с менингитом и пристального отслеживания прогресса в достижении целей.

Стандарты ВОЗ в отношении эпидемиологического надзора за вакциноконтролируемыми инфекциями охватывают три основных бактериальных возбудителя менингита. Вместе с тем рекомендации по национальному эпидемиологическому надзору за возбудителями менингита осуществляются в различной степени. Во многих странах своевременное выявление эпидемий и проведение противоэпидемических мероприятий затрудняется слабостью систем эпидемиологического надзора, которые не позволяют получать полный

комплекс данных, необходимых для принятия решений о внедрении вакцин. Для обеспечения эффективного эпидемиологического надзора требуется укрепление лабораторной базы диагностических исследований, включая молекулярные исследования и исследования на устойчивость к АБП, при поддержке международных сетей лабораторий и программ внешней оценки качества.

Во многих странах мира не имеется точных данных о бремени менингита. Для укрепления глобального эпидемиологического надзора необходим сбор отчетных данных о заболеваниях на международном уровне и формирование хранилищ полных нуклеотидных последовательностей. Имеется дефицит данных о долговременных последствиях менингита, а также рекомендаций по проведению исследований и опросов в отношении остаточных явлений, например для количественной оценки распространенности глухоты. Совершенствование эпидемиологического надзора имеет ключевое значение для получения данных об исходной ситуации и оценки прогресса в направлении целевых показателей дорожной карты.

Цели данного компонента заключаются в следующем: формирование в каждой стране эффективных систем эпидемиологического надзора за менингитом и выявления основных возбудителей менингита; подготовка и проведение опросов и исследований для определения бремени остаточных явлений.

1.3.4 Оказание помощи и поддержки пострадавшим от менингита лицам

Осуществляется путем создания возможностей для своевременного выявления и лечения остаточных явлений менингита в учреждениях системы здравоохранения, в том числе по месту проживания пациентов, и обеспечения доступа затронутых менингитом пациентов, семей и ухаживающих лиц к надлежащим и отвечающим их потребностям услугам по оказанию помощи и уходу.

Долгосрочные последствия возникают, как правило, у каждого пятого пациента, перенесшего эпизод бактериального менингита. К наиболее распространенным остаточным явлениям относятся судороги, потеря слуха и зрения, когнитивные нарушения, нервно-мышечные заболевания, нарушения памяти и поведения, а также образование рубцов и ампутация конечностей в результате менингококкового сепсиса. У многих пациентов возникает также целый ряд менее серьезных и не всегда очевидных последствий, таких как расстройства эмоциональной сферы. В силу дороговизны реабилитационно-восстановительных услуг семьи пациентов не всегда в состоянии их оплачивать. Правила и схемы оказания услуг по оценке тяжести и лечению остаточных явлений, реабилитации и последующему наблюдению, в том числе по месту жительства пациентов, нередко отсутствуют либо имеются в недостаточном объеме и отличаются неравномерным покрытием, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Медицинские специалисты и общинные медико-санитарные работники редко проходят надлежащее обучение по вопросам своевременного выявления и лечения инвалидизирующих последствий и оказанию психологической поддержки, в результате чего на всех уровнях оказания помощи, от первичной до больничной помощи, ощущается нехватка квалифицированного персонала. Ввиду глобальной распространенности менингита крайне важно наращивать возможности систем здравоохранения по обеспечению всех нуждающихся необходимой помощью и системно организованной поддержкой. Необходимо укреплять потенциал образовательных учреждений, выстраивая их связи со службами здравоохранения в интересах обеспечения подготовки медицинских специалистов и представителей местных сообществ по вопросам раннего выявления последствий менингита для развития организма, психосоциальной и когнитивной сфер.

Данный компонент относится к менингиту любой этиологии. Его цели заключаются в следующем: укрепление системы раннего выявления и ведения остаточных явлений после перенесенного менингита в условиях медицинских учреждений и по месту жительства; повышение объема и доступности

необходимых услуг по оказанию помощи и поддержки затронутым менингитом пациентам, семьям и ухаживающим лицам.

1.3.5 Информационно-просветительская работа и сотрудничество

Информационно-просветительская работа нередко способствует долгосрочным изменениям и помогает обосновать их необходимость. В области борьбы с менингитом информационно-просветительская работа преследует такие цели, как укрепление защиты от менингита, повышение эффективности диагностики, лечения, поддержки и реабилитационно-восстановительных услуг для лиц, перенесших менингит, а также их семей. Распространение общей информации о менингите среди широкой общественности и групп риска, совершенствование образования и подготовки медицинских работников и предоставление специальных сведений лицам, непосредственно затронутым проблемой менингита, их семьям и окружающим людям может играть важную роль в достижении целей по борьбе с менингитом, но нередко осуществляется в недостаточном объеме. Информирование о менингите затрудняется рядом специфических факторов. Быстрое развитие болезни требует принятия решений в крайне сжатые сроки, и это повышает актуальность точного информирования различных целевых аудиторий о профилактике и своевременном лечении менингита, а также об остаточных явлениях. Нередко менингит неверно диагностируется как другое фебрильное заболевание, например малярия, а иногда развивается по типу сепсиса и энцефалита, что повышает требования к обеспечению медицинского персонала необходимыми ресурсами и подготовкой. Поскольку перенесенный менингит нередко приводит к пожизненной инвалидности, решающее значение имеет информация о требованиях к оказанию реабилитационно-восстановительных услуг. Эффективное информирование о признаках и симптомах менингита может повышать осведомленность людей о

необходимости обращения за помощью и стимулировать спрос на услуги вакцинации и реабилитации со стороны соответствующих групп населения.

Цели информационно-просветительской работы по проблеме менингита должны достигаться наряду с другими приоритетными для стран целями в области обеспечения всеобщего охвата услугами здравоохранения, в том числе в таких областях, как обеспечение безопасности в области здравоохранения, содействие равному обращению с лицами с инвалидностью и обеспечение равенства возможностей, а также снижение устойчивости к противомикробным препаратам.

Цели данного компонента заключаются в следующем: информирование финансовых структур и директивных органов национального, регионального и глобального уровней о приоритетном характере дорожной карты по достижению целей в области борьбы с менингитом в целях ее интеграции в планы стран на всех уровнях; обеспечение осведомленности всех групп населения о симптомах, признаках и последствиях менингита и о необходимости обращения за надлежащей медицинской помощью; ознакомление и углубленное информирование местных сообществ о последствиях менингита и имеющихся формах поддержки лиц, перенесших менингит; пропаганда, повышение заметности и востребованности услуг по вакцинации против менингита, других видов профилактики и мер поддержки после перенесенного менингита среди отдельных людей и местных сообществ; поддержание высокого уровня доверия к вакцинации.

РЕЗЮМЕ

Бремя менингита в мире остается недопустимо высоким, несмотря на свидетельства того, что кампании вакцинации могут эффективно предотвратить многие причины менингита. Подробная оценка бремени менингита по конкретной стране является важнейшим инструментом улучшения показателей вакцинации,

разработки и доступности быстрых диагностических тестов, а также включения соответствующих АБП для наиболее распространенных причин менингита в список основных лекарственных средств. Высокий уровень инвалидности от менингита подчеркивает необходимость укрепления систем здравоохранения для предоставления дополнительной образовательной поддержки, помощи и терапии проблем со зрением и слухом, а также адаптации искусственной среды для людей с проблемами мобильности. Надежные данные эпидемиологического надзора улучшат будущие оценки менингита и помогут предотвратить летальные исходы или инвалидизацию большего количества людей, выживших после менингита [131].

В РФ на сегодняшний день существует две системы учета ГБМ. Официальный учет ГФМИ и специальная, углубленная, форма учета, представляющая из себя эпидемиологический мониторинг за ГБМ, вызванными различными микроорганизмами, организованный на базе Российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ) ЦНИИЭ Роспотребнадзора в 2010 г. Проведение мониторинга регламентировано Информационным письмом Роспотребнадзора № 01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами». На основании Письма в РЦБМ поступают отчетные формы с персонифицированными данными обо всех выявленных за год случаях ГБМ со всех территориальных образований страны (85 регионов), а также биоматериал от больных. Накопленные за 10-летний период наблюдения данные позволят изучить уровень, динамику и структуру заболеваемости, летальности и смертности при ГБМ в РФ, а также определить возрастные и специальные группы риска. До настоящего времени информация об антимикробной резистентности основных возбудителей ГБМ в РФ была фрагментарна или полностью отсутствовала, что не позволяло оценить чувствительность микроорганизмов к АБП, используемым с целью лечения и профилактики, а также проследить динамику резистентности и механизмы, которые за нее отвечают. Учитывая строгую серогрупп-, серотип-специфичность

вакцин, используемых для профилактики ГБМ, чрезвычайно важно динамическое наблюдение за свойствами российских штаммов менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, для оценки актуальности антигенного состава зарегистрированных в РФ вакцин, а также внесения предложений по разработке отечественных вакцин. Полученные данные послужат наработке научно-обоснованных подходов по совершенствованию эпидемиологического надзора за ГБМ, а также оптимизации системы мер профилактики.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило многолетний и комплексный характер. Для решения поставленных задач использовали комплекс эпидемиологических, микробиологических, генетических методов, обобщенно представленных в таблице (таблица 12).

Исследование проводилось на базе российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ) Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Эпидемиологические методы. В работе использованы традиционные описательно-оценочные эпидемиологические методы: ретроспективный и оперативный анализ, а также аналитические методы. С 2002 г. в РЦБМ налажена углубленная персонифицированная система учета случаев гнойных бактериальных менингитов (ГБМ), включающих генерализованную форму менингококковой инфекции (ГФМИ) и гнойный бактериальный менингит неменингококковой и неясной этиологии (ГБМНМиНЭ). Система мониторинга регламентирована информационным письмом Роспотребнадзора № 01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами» и основана на данных отчетных форм 1 (ГФМИ) и 2 (ГБМНМиНЭ), ежегодно пересылаемых в РЦБМ из Управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ и Федеральных бюджетных учреждений здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте РФ» (таблица 13). В систему мониторинга включены все территории РФ (2010-2015 гг. – 83 региона, 2016-2019 гг. – 85 регионов). За период 2010-2019 гг. в центр поступила персонифицированная информация о 26 372 случаях ГБМ.

Таблица 12 – Материал и методы исследования

Направление исследования	Характеристика материалов	Годы	Количество	Типы и методы исследования
Изучение динамики уровня и структуры заболеваемости ГБМ в РФ	Формы персонифицированного учета случаев заболеваний ГБМ (ГФМИ – форма 1 и ГБМНМиНЭ – форма 2)	2010-2019	838 форм 26 372 случаев заболеваний	Эпидемиологический (Ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование) Статистические (Microsoft Excel, SPSS)
Изучение динамических изменения фенотипических свойств основных возбудителей ГБМ	Биоматериал от больных ГБМ из различных регионов РФ (47 регионов, 8 ФО)	2010-2020	3 821 больной с диагнозом ГФМИ или ГБМНМиНЭ	Бактериологический Молекулярно-генетические (ПЦР, МЛСТ, полногеномное секвенирование)
Серотипирование <i>S.pneumoniae</i>	Штаммы <i>S.pneumoniae</i> , выделенные из спинномозговой жидкости и крови из 7 ФО РФ	2006-2021	300	Бактериологический
Серотипирование <i>H.influenzae</i>	Штаммы <i>H.influenzae</i> , выделенные из спинномозговой жидкости и крови из 7 ФО РФ	2004-2019	102	Бактериологический
Изучение скрытого звена эпидемического процесса МИ	Мазки из носоглотки на исследование носительства <i>N. meningitidis</i>	2018-2020	1 366	Эпидемиологический (Оперативный эпиданализ) Бактериологический Молекулярно-генетические (ПЦР, МЛСТ, полногеномное секвенирование) Статистические (Microsoft Excel, SPSS)

Продолжение таблицы 12

Направление исследования	Характеристика материалов	Годы	Количество	Типы и методы исследования
Изучение чувствительности <i>N meningitidis</i> к АБП	Штаммы <i>N.meningitidis</i> , выделенные из спинномозговой жидкости, крови и носоглотки от больных и носителей из 7 ФО РФ	2006-2020	225	Бактериологический (Диффузный метод Е-тестов)
Изучение чувствительности <i>S.pneumoniae</i> к АБП	Штаммы <i>S.pneumoniae</i> , выделенные из спинномозговой жидкости, крови от больных ПМ из 7 ФО РФ	2010-2021	206	Бактериологический (Диффузный метод Е-тестов)
Изучение чувствительности <i>H.influenzae</i> к АБП	Штаммы <i>H.influenzae</i> выделенные из спинномозговой жидкости и крови от больных ГМ из 7 ФО РФ	2004-2019	103	Бактериологический (Диффузный метод Е-тестов)
Изучение генетических и антигенных характеристик <i>N meningitidis</i>	Образцы менингококка на МЛСТ и WGS; данные БД Pubmlst	2010-2020	262	МЛСТ Полногеномное секвенирование Microreact SplitsTree
Изучение антигенных характеристик <i>N. meningitidis</i> серогруппы В для оценки соответствия антигенному составу 4- и 2-компонентным белковым В-вакцина	Данные Pubmlst по российским штаммам менингококка серогруппы В	1988, 1989, 2018-2019	16	Индекс MenDeVar на платформе PubMLST

Таблица 13 – Отчетные персонифицированные формы учета случаев ГФМИ и ГБМНМиНЭ

Форма 1. Больные генерализованной формой менингококковой инфекции

Регион	Номер КЭС	Дата получения КЭС	ФИО	Пол	Возраст	Адрес	Социальное положение	Дата заболевания	Дата обращения	Дата госпитализации	Первичный диагноз	Окончательный диагноз	Лабораторная диагностика		Исход
													Ликвор	Кровь	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Название (края, обл., АО, респ.)	135	12.03.02	Ковалев А.А.	М	2	Населенный пункт	У	11.03.02	12.03.02	12.03.02	ОРЗ	Ми мкц мт	NMA	NMA	В
Название (края, обл., АО, респ.)	143	22.04.02	Семенова О.К.	Ж	11м	Населенный пункт	Н/О	22.04.02	22.04.02	22.04.02	Менингит н/э	МИ мт	NMB	-	В

Форма 2. Больные гнойными бактериальными менингитами неменингококковой и неясной этиологии

Регион	ФИО	Пол	Возраст	Адрес	Социальный статус	Дата заболевания	Дата обращения	Дата госпитализации	Первичный диагноз	Окончательный диагноз	Выделен возбудитель	Исход
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Название (края, обл., АО, респ.)	Иванова Д.Г.	Ж	45	Населенный пункт	Р	20.02.02	22.02.02	22.02.02	Синусит	ГБМ	S.pneumoniae	В
Название (края, обл., АО, респ.)	Ветров Г.В.	М	22	Населенный пункт	С	18.01.02	21.02.02	22.02.02	Отит	ГБМ н/э	н/о	В
<p>Примечание – Номер КЭС: номер карты экстренного сообщения; Пол: – мужской – м, – женский – ж; Возраст : <1мес – дни (пример: 15 д), <1 года – месяцы (пример: 7 м), >1 год – число без букв (пример: 23); Адрес: населенный пункт, где зарегистрирован случай заболевания; Социальный статус: – Рабочий – Р, – Служащий – С, – Учащийся – У, – Организованный (ребенок) – О, – Не организованный (ребенок) – Н/О, – Пенсионер – П, – Не работающий – Н/Р, – Не известно – Н/И; Первичный диагноз: диагноз установленный в ЛПУ; Окончательный диагноз: – менингококковая инф., менингит – ми мт, – менингококковая инф., менингококкцемия – ми мкц, – менингококковая инф., менингококкцемия, менингит – ми мкц мт; – Гнойный бактериальный менингит – ГБМ, – Гнойный бактериальный менингит не ясной этиологии – ГБМ н/э; Выделен возбудитель: – Вид выделенного микроорганизма (пример: S.aureus), – Не определен – н/о; – Материал не исследовался – Х; Лабораторная диагностика: В столбиках «Ликвор», «Кровь», «Носоглотка» указать: 1) серогруппу менингококка (NMA, NMB, NMC, NMX ... и т.д.), в том числе из ликвора, крови – для генерализованных форм; из носоглотки – для локализованных форм, 2) не агглютинируемый штамм – NM н/аг, 3) штамм не исследовался (серогруппирование не проводили) – NM н/и, 4) возбудитель не выделен – отр, 5) материал не исследовался – Х; Исход заболевания: 1) выздоровление – В, 2) смерть – С, 3) не известен – НИ.</p>												

Данные, полученные на основании персонифицированных форм учета случаев, уточнены и дополнены результатами осуществляемой в РЦБМ работы по тестированию и ретестированию биоматериала от больных ГФМИ и ГБМНМиНЭ из регионов РФ. Биоматериал поступает в Центр на основании указанного выше информационного письма Роспотребнадзора № 01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами» и СП 1.2.036 95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности» (таблица 14). Помимо подтверждения результата лабораторной диагностики, проведенной в регионах в рамках оперативной работы, биоматериал использовали в РЦБМ с целью серогруппирования менингококка, серотипирования пневмококка, типирования гемофильной палочки, изучения чувствительности микроорганизмов к АБП, пробоподготовку для проведения мультилокусного секвенирования-типирования, а также полногеномного секвенирования. За 10-летний период наблюдения в РЦБМ поступил биоматериал от 3 821 больных ГФМИ и ГБМ из 76 регионов. Для выполнения исследования биоматериала организовано направление выделенных на территориях культур (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка), а также клинического (ликвор, кровь) и аутопсийного (ликвор, мозг, мозговые оболочки, надпочечники, селезенка) материала. Культуры направляли в одном из трех вариантов: в пробирке на скошенном питательном агаре, в транспортной среде «Amies» (БиоМерье, Франция) или в виде микробной взвеси в стерильном 0,9% NaCl. В работе использованы бактериологические и молекулярно-генетические методы исследования.

Таблица 14 – Инструкция по хранению и условиям транспортировки штаммов возбудителей ГБМ и клинического материала

№	Объекты исследования	Условия хранения	Температура	Срок хранения в лаборатории	Условия транспортировки
Клинический материал					
1.	Ликвор	0,5 мл в пробирке типа «Эпендорф»	-5° до +5 °С	до 10 дней	В термоконтейнере с охлаждающим элементом, при температуре 2-8 °С
2.	Сыворотка крови	1-2 мл в пробирке типа «Эпендорф»	-5° до +5 °С	до 10 дней	
Секционный материал:					
3.	Ликвор	0,5 мл в пробирке типа «Эпендорф»	-20 °С	до 30 дней	В термоконтейнере с охлаждающими элементами или термосе со льдом в замороженном виде
4.	Мозговые оболочки	2-3 кусочка в одноразовые пробирки объемом 50 мл с завинчивающимися крышками емкости	-20 °С	до 30 дней	
5.	Мозг	2-3 кусочка в одноразовые стерильной емкости	-20 °С	до 30 дней	
6.	Селезенка	2-3 кусочка в одноразовые стерильной емкости	-20 °С	до 30 дней	
7.	Надпочечники	2-3 кусочка в одноразовые стерильной емкости	-20 °С	до 30 дней	
Культуры возбудителей бактериальных менингитов*:					
8.	Штамм менингококка	а) в пробирке, на скошенном сывороточном агаре	+37 °С	до 7 дней, с последующим пересевом	Не ниже +22 °С
		или			
		в транспортной среде «Amies»	от 0° до +5 °С	до 5 дней	В термоконтейнере с охлаждающим элементом, при температуре 2-8 °С

Продолжение таблицы 14

№	Объекты исследования	Условия хранения	Температура	Срок хранения в лаборатории	Условия транспортировки
8.	Штамм менингококка	б) взвесь культуры в 1 мл стерильного 0,9% раствора NaCl	-5° до -20 °С	до 30 дней	В термоконтейнере с охлаждающим элементом, при температуре 2-8°С .
9.	Штамм пневмококка	а) в пробирке скошенном «шоколадном» агаре	+37 °С	до 7 дней, с последующим пересевом	Не ниже +22 °С
		или			
		в транспортной среде «Amies»	от 0° до +5 °С	до 5 дней	В термоконтейнере с охлаждающим элементом, при температуре 2-8 °С
		б) взвесь культуры в 1 мл стерильного 0,9% раствора NaCl	-5° до -20 °С	до 30 дней	В термоконтейнере с охлаждающим элементом, при температуре 2-8 °С
10.	Штамм гемофильной палочки тип b	а) в пробирке, на скошенном «шоколадном» агаре	+37 °С	до 7 дней, с последующим пересевом	Не ниже +22 °С
		или			
		в транспортной среде «Amis»	от 0° до +5 °С	до 5 дней	В термоконтейнере с охлаждающим элементом, при температуре 2-8 °С
		б) взвесь культуры в 1 мл стерильного 0,9% раствора NaCl	-5° до -20 °С	до 30 дней	В термоконтейнере с охлаждающим элементом, при температуре 2-8 °С
Примечание – * – работы со штаммами проводятся в соответствии с СП 1.2.036 95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I-IV групп патогенности» от 28.08.95 г. № 14.					

Бактериологический метод. Культуры *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* из пробирок со скошенным питательным агаром, а также из среды «Amies» пересеивали на питательные среды для идентификации – «шоколадный» агар на основе триптиказо-соевого агара с добавлением дефибринированной крови барана. Инкубация пересевов осуществлялась в течение 24 часов при 37 °С в присутствии 5% CO₂. Окончательное заключение по росту культуры давалось через 48 часов. Рост культуры в виде нежных полупрозрачных сероватых колоний с идеально ровными краями, с блестящей поверхностью, с маслянистой консистенцией свидетельствовал о подозрении на *N. meningitidis*. Рост культуры в виде серых, слизистых, блестящих колоний с ровными краями, сопровождающийся резким «мышинным» запахом (запах индола) свидетельствовал о подозрении на *H. influenzae*. Рост культуры в виде мелких прозрачных колоний, окруженных зоной желто-зеленого альфа-гемолиза, а также на чашках с кровяным агаром в виде мелких плоских прозрачных колоний, окруженных зеленеющей зоной альфа-гемолиза, свидетельствовал о подозрении на *S. pneumoniae*.

Выросшие культуры были идентифицированы в ходе бактериоскопического исследования. Для приготовления мазка на середину чистого предметного стекла наносили небольшую каплю стерильного 0,9% NaCl и в нее из чашки стерильной петлей брали немного материала, остаток культуры в петле сжигали над пламенем горелки. Остывшей петлей размешивали культуру в капле, распределяя смесь равномерно на площади примерно в одну треть предметного стекла. После этого препарат высушивался при комнатной температуре на воздухе. Затем проводилась фиксация над пламенем горелки и окраска приготовленного мазка по Граму. Культуральный мазок просматривали под иммерсией при большом увеличении. В мазке из свежей культуры, микроорганизмы, схожие с менингококком, имели вид лежащих беспорядочно полиморфных (по величине и окраске) грамтрицательных кокков (эффект «рассыпанного гороха»). Микроорганизмы, схожие с пневмококком, имели вид грамположительных кокков, лежащих либо поодиночке, либо попарно, либо формирующих короткие цепочки. Микроорганизмы, схожие с гемофильной палочкой, имели вид лежащих беспорядочно полиморфных (по

величине) грамотрицательных палочек или коккобацилл, иногда образующих короткие и длинные цепочки.

Важнейшим этапом идентификации *N. meningitidis*, позволяющим дать окончательное заключение о данной видовой принадлежности, является определение метоболической и ферментативной активности культуры. Все штаммы идентифицированы согласно нормативно-методическим документам в стационарах и реидентифицированы в Референс-центре с использованием стандартных методик. Для уточнения биохимических свойств использовали коммерческую тест-систему, разрешенную к применению в РФ, API NH (БиоМерье, Франция). Данная тест-система позволяет в течение двух часов определить видовую принадлежность возбудителя. Для проведения идентификации в лунки вносили взвесь 18-20-часовой культуры, доведенной до мутности стандарта 4McFarland. Затем, после двухчасовой инкубации в термостате при 37 °С отмечали изменение цвета в лунках и определения индолообразования, а также ферментов пролинариламидазы (ProA) и гаммаглутамилтрансферазы (GGT) после внесения соответствующих реагентов. Серогруппирование *N.meningitidis* проводили в реакции агглютинации с использованием менингококковых группоспецифических сывороток «Менгрувид» (производство Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток, Россия). Серогруппирование в реакции агглютинации с использованием менингококковых группоспецифических сывороток проводили с чистой культурой менингококка. На предметные стекло, разделенное маркером на три части, наносили физиологический раствор (по капле на каждую часть). Далее аппликатором с поверхности агара снимали культуру менингококка и тщательно растворяли в каплях физиологического раствора на стекле. После этого, если не выявлялась спонтанная агглютинация с физиологическим раствором, в три подготовленные части добавляли антисыворотки к менингококку серогрупп А, В, С (по капле) и перемешивали. Учет реакции проводили через 1-2 минуты. Образование крупных хлопьев на фоне полного просветления агглютинационного поля указывал на положительную реакцию специфического взаимодействия

антигена и антитела и позволяло определить серогруппу менингококка. Отсутствие реакции с одной из основных серогрупповых антисывороток указывал на необходимость продолжения проведения аналогичных исследований с другими специфическими антисыворотками (X, Y, W, E, Z).

Биохимическая активность *S. pneumoniae* во многом совпадает с активностью других зеленящих стрептококков. Все штаммы идентифицированы как род *Streptococcus*, вид *pneumoniae*, серотипированы согласно нормативно-методическим документам в стационарах и реидентифицированы в Референс-центре с использованием стандартных методик. Принадлежность штаммов к *S. pneumoniae* устанавливали с помощью набора SLIDEX pneumo-Kit (БиоМерье, Франция). Для дифференциальной диагностики следует использовать пробу с оптохином и тесты на чувствительность к желчным кислотам. Для проведения пробы с оптохином на чашку с кровяным агаром засеивали исследуемую культуру, и на поверхность помещали диск, содержащий 5 мкг оптохина ОРТО-F (БиоМерье, Франция). После инкубации при 37 °С в течение 18-24 часов вокруг диска образовывалась зона ингибиции роста >16 мм. Чувствительность к желчным кислотам определялась с помощью желчного теста: на выросшую культуру накладывали бумажный диск, содержащий 20% раствор желчи крупного рогатого скота (ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Санкт-Петербург). Чашку инкубировали в термостате 1-2 часа при температуре 37 °С. Появление вокруг диска с желчью зоны лизиса колоний (1-2 мм) свидетельствовала о принадлежности культуры к *S. pneumoniae*.

С целью определения серотиповой характеристики пневмококка исследованы 300 штаммов, выделенных при ПМ в РФ за период 2006-2021 гг. в реакции латекс-агглютинации с применением набора ImmuLex™ Pneumotest Kit (Statens Serum Institut, Дания). Набор включает в себя 14 сывороток, позволяющих определять следующие серогруппы: 1, 2, 3, 4, 5, 6 (6А, 6В, 6С), 7 (7F, 7А, 7В, 7С), 8, 9 (9А, 9L, 9N, 9V), 10 (10F, 10А, 10В, 10С), 11 (11F, 11А, 11В, 11С, 11D), 12 (12F, 12А, 12В), 14, 15 (15F, 15А, 15В, 15С), 17 (17F, 17А), 18 (18F, 18А, 18В, 18С), 19 (19F, 19А, 19В, 19С), 20, 22 (22F, 22А), 23 (23F, 23А, 23В), 33 (33F, 33А, 33В, 33С,

33D), а также некоторые другие серогруппы, не входящие в состав существующих вакцин. Для дифференциации серотипов внутри определяемых серогрупп использовали набор факторных антисывороток (Statens Serum Institut, Дания).

Окончательное заключение о принадлежности возбудителя к *Haemophilus influenzae* основано на определении метаболической и ферментативной активности культуры. Все штаммы идентифицированы согласно нормативно-методическим документам в стационарах и реидентифицированы в Референс-центре с использованием стандартных методик. Для уточнения биохимических свойств, как и в случае идентификации менингококка, использовали коммерческую тест-систему, разрешенную к применению в РФ, API NH (БиоМерье, Франция). С целью типирования гемофильной палочки изучены 89 штаммов, выделенных из спинномозговой жидкости больных ГБМ за период 2004-2016 гг. Типирование проводили в реакции латекс-агглютинации с использованием набора «Slidex meningite Kit-5» (БиоМерье, Франция). Биотипирование 103 штаммов гемофильной палочки проводили с использованием набора реагентов API NH (БиоМерье, Франция).

Молекулярно-биологические методы. При выделении ДНК из культур использовались бактериальные смывы, приготовленные следующим образом: стерильным ватным тампоном с поверхности агара собиралась бактериальная культура, тампон помещался в стерильную пробирку эппендорфа, содержащую стерильный физиологический раствор, и содержимое ампулы перемешивалось. При выделении ДНК использовали нативные спинномозговую жидкость и кровь, а аутопсийный материал для проведения исследования суспензировали. Выделение ДНК проводилось с использованием набора реагентов «РИБО-преп» («АмплиСенс»). Для подтверждения присутствия ДНК возбудителя ГБМ в клинических образцах использовался набор реагентов, основанный на ПЦР-РРВ, «АмплиСенс N. Meningitides / H. influenza / S. pneumoniae – FL» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/12380 от 25 ноября 2011 года), исследования проводили согласно соответствующим инструкциям.

Серогруппирование *N. meningitidis* проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс® NmABCW-FL» [8] и методики для определения серогрупп Y и X [211] с незначительными модификациями.

Антигенные и генетические характеристики устанавливали согласно международным требованиям к типированию бактерий вида *Neisseria meningitidis* [112]. Бактериальная ДНК была секвенирована методом Сэнгера с использованием реагентов и оборудования фирмы «Applied Biosystems» (США) согласно инструкции производителя. Определяли 3 поверхностных переменных фрагмента белков наружной мембраны PorA и FetA, аллельный профиль, сиквенс-тип и принадлежность (или ее отсутствие) к известным клональным комплексам [10]. При обозначении номеров аллелей, сиквенс-типов и клональных комплексов существует единая номенклатура, доступ к которой осуществляется через соответствующие Интернет-ресурсы. После обработки первичных данных секвенирования с помощью специализированного программного обеспечения на первом этапе анализа нуклеотидным последовательностям присваиваются номера аллелей. Для известных последовательностей и аллельных профилей, уже депонированных в базу данных, для которых номера аллелей и сиквенс-типов уже были включены в номенклатуру, присвоение номеров аллелей проводилось автоматически через программные возможности Интернет-ресурсов [160; 162]. Для новых аллелей или их комбинаций номера аллелей и сиквенс-типов присваивались кураторами соответствующих баз данных и, после этого, интегрировались с существующими данными.

База данных <http://pubmlst.org/neisseria/> содержит информацию о сиквенс-типах *N. meningitidis* в совокупности с результатами антигенной характеристики различных антигенов бактерии, данными о чувствительности к антибиотикам, результатами характеристики методом мультилокусного энзимэлектрофореза и генотипирования другими методами (данные параметры указаны не для всех изолятов).

Антигенная характеристика переменных фрагментов белков наружной мембраны *N. meningitidis* проведена на основании секвенирования нуклеотидных

последовательностей, соответствующих варибельным фрагментам VR1 и VR2 белка PorA и на основании секвенирования нуклеотидных последовательностей, соответствующих варибельному фрагменту VR белка FetA. Анализ аллелей VR1 и VR2 (PorA) проводился с использованием базы данных <http://pubmlst.org/neisseria/PorA/> [219], анализ аллелей VR (FetA) – с использованием базы данных <http://pubmlst.org/neisseria/FetA/> [268]. После обработки результатов секвенирования проводилось обозначение аллелей с помощью соответствующих программных ресурсов, доступных через соответствующие ресурсы <http://pubmlst.org/neisseria/PorA/> и <http://pubmlst.org/neisseria/FetA/>. Присвоение номеров аллелей для впервые обнаруженных последовательностей осуществлялось в процессе работы кураторами соответствующих Интернет-ресурсов.

Часть штаммов, антигенные свойства которых не удалось охарактеризовать в полной мере и для которых были получены полногеномные нуклеотидные последовательности с помощью массового параллельного (высокопроизводительного) секвенирования (WGS) на платформе «HiSeq1500» («Illumina», США) анализировались с использованием биоинформационных возможностей Интернет-ресурса PubMLST.org совместно с сотрудниками Центра Молекулярной Диагностики Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Для проведения МЛСТ-анализа по «основному геному» (core genome MLST – cgMLST) использованы программные возможности Интернет-ресурса PubMLST.org [161]. Генетические взаимоотношения изученных штаммов визуализированы с использованием программы SplitsTree (версии 4.14.6 и версия 4.16.2) [141]. С целью визуализации геномной эпидемиологии и филогеографии использовали инструмент визуальной аналитики MicroReact [187].

Определение чувствительности менингококка, пневмококка, гемофильной палочки к АБП проводили диффузным методом Е-тестов (БиоМерье, Франция) с определением минимальной подавляющей концентрации (МПК) препарата. Изучена чувствительность 225 штаммов менингококка

(183 инвазивных, 43 носительских) 2006-2020 гг. к шести АБП: бензилпенициллину, цефтриаксону, рифампицину, тетрациклину, ципрофлоксацину и хлорамфениколу. Чувствительность пневмококка определяли у 206 штаммов 2010-2021 гг. к семи АБП: бензилпенициллину, цефтриаксону, эритромицину, клиндамицину, левофлоксацину, триметоприм-сульфаметоксазолу, тетрациклину. Изучена чувствительность 103 штаммов гемофильной палочки 2004-2019 гг. к 3 АБП: ампициллину, цефтриаксону и хлорамфениколу. Дополнительно изучали чувствительность *H. influenzae* к широкой панели АБП (ампициллину, амоксиклаву, цефалотину, тетрациклину, офлоксацину, триметоприм-сульфаметоксазолу, рифампицину, хлорамфениколу, цефуроксиму, цефаклору и цефтаксиму) с помощью системы АТВ НАЕМО (БиоМерье, Франция).

Методика Е-теста комбинирует метод разведений и принципы диффузии при определении чувствительности, являясь количественным методом определения антимикробной чувствительности грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий, в том числе прихотливых *Neisseria*, *Streptococcus* и *Haemophilus*. Система состоит из стандартного градиента АБП, который используется для определения МПК, выраженной в $\mu\text{г/мл}$, посредством культивирования на питательном агаре в течение 18-24 часов. Используя стандартный, стабильный и постоянный градиент концентрации АБП, с помощью Е-теста можно получить более точные и воспроизводимые значения МПК, чем результаты, полученные при традиционном методе, основанном на прерывистом двукратном серийном разведении. Стрип Е-теста представляет собой тонкую, инертную, непористую пластиковую тест-полоску (рисунок 3). На одну сторону тест-полоски (А) нанесена шкала МПК в $\mu\text{г/мл}$ и двух- или трехбуквенный код вверху для обозначения наименования антибиотика. На другой стороне тест-полоски (В) зафиксирован стандартный экспоненциальный градиент антибиотика в сухом и стабилизированном виде с максимальной концентрацией в точке а и минимальной в точке b (рисунок 3).

Градиент покрывает непрерывный диапазон концентрации в пределах 15 двукратных разведений традиционного метода МПК. Когда тест-полоска с

градиентом накладывается на поверхность засеянного агара, подготовленный градиент АБП сразу и эффективно попадает с несущей пластиковой поверхности в агаровую матрицу.

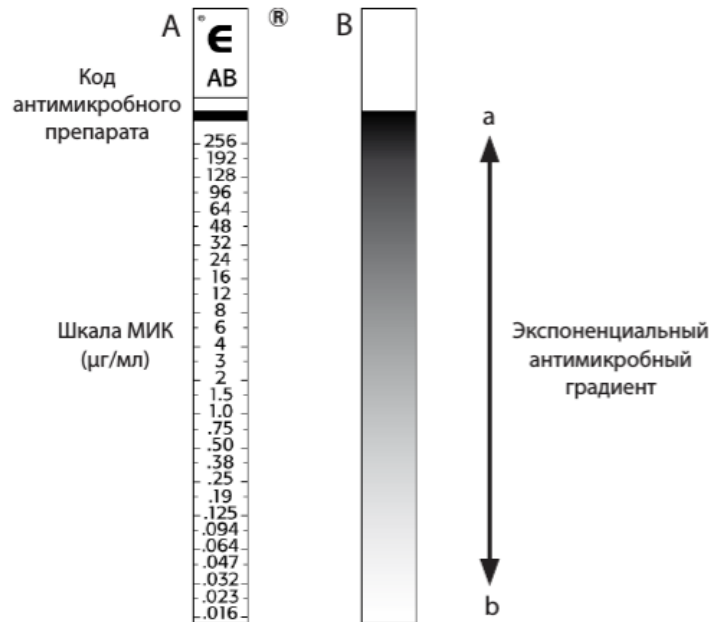


Рисунок 3 – Конфигурация градиента E-теста

Стабильный, постоянный экспоненциальный градиент концентраций АБП формируется непосредственно под тест-полоской. После инкубации, в результате которой бактериальный рост становится видимым, вдоль тест-полоски можно увидеть симметричный эллипс ингибирования. В месте пересечения заостренного конца эллипса с тест-полоской считываются значения МПК в µг/мл.

Интерпретация результатов оценки антибиотикочувствительности микроорганизма к АБП заключается в отнесении его к одной из трех категорий¹: чувствительный, умеренно чувствительный, устойчивый в соответствии с критериями, разработанными для данного вида бактерий. Интерпретация проводится путем сопоставления величин МПК, полученных в результате исследования, с пограничными значениями этих параметров для чувствительных, промежуточных и устойчивых культур изучаемого вида возбудителя.

¹ МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

В настоящее время теоретически наиболее обоснованным представляется комплекс подходов к оценке чувствительности и интерпретации результатов, предлагаемый Европейским комитетом по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST). Метод последовательных микроразведений в повседневной практике микробиологических лабораторий не применяется из-за значительной трудоемкости. Относительно этого метода «калибруются» как наиболее распространенный в практике диско-диффузионный метод, так и различные коммерческие методы. Результаты оценки антибиотикочувствительности бактерий, полученные с помощью референтного метода, используют для обоснования микробиологических и клинических критериев чувствительности. Для определения клинической чувствительности/устойчивости EUCAST предлагает следующие категории:

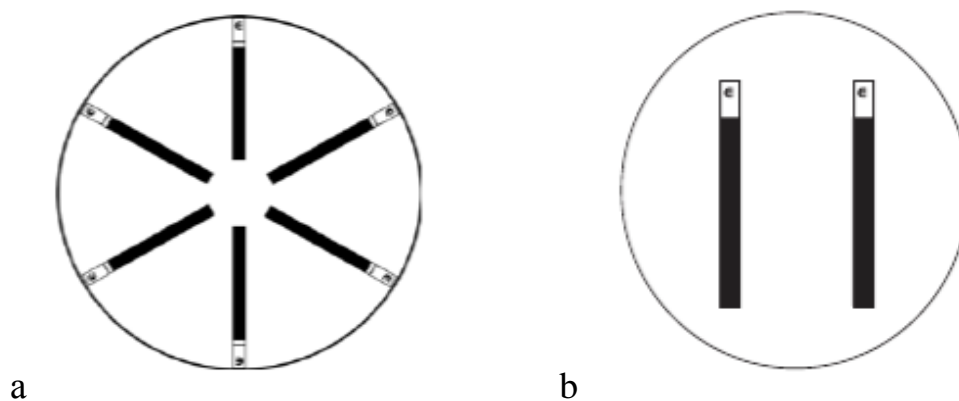
- микроорганизм оценивается как чувствительный к АБП, если уровень активности последнего позволяет предположить высокую вероятность эффективности терапии;
- микроорганизм оценивается как умеренно чувствительный, если уровень активности АБП позволяет предположить высокую вероятность эффективности терапии, но только в случае использования более высоких (по сравнению с обычными) доз или для лечения инфекций в локусах, где создаются высокие концентрации антибиотика;
- микроорганизм оценивается как резистентный (устойчивый) к АБП, если уровень активности последнего позволяет предположить высокий риск неэффективности терапии.

Испытуемые изоляты пересеивали на чашку с шоколадным агаром и инкубировали в атмосфере с повышенным содержанием CO₂ (5% CO₂ в CO₂-инкубаторе или эксикаторе) при температуре 35±2 °С в течение 20-24 часов до испытания. Используя стерильный ватный аппликатор, снимали с поверхности среды от одной до четырех морфологически идентичных изолированных колоний. Погружали аппликатор в пробирку, содержащую физиологический раствор/бульон

Мюллера-Хинтона для суспензирования. Прижав аппликатор к внутренней стенке пробирки, удаляли лишнюю жидкость. Извлекали аппликатор. Закрывали пробирку и перемешивали для образования суспензии, стараясь не образовывать пены или пузырьков. Регулировали уровень мутности инокулята до 0,5 по шкале МакФарланда. Суспензию использовали в течение 15 минут. Погружали стерильный ватный аппликатор в отрегулированный инокулят. Удаляли лишнюю жидкость, прижав кончик аппликатора к внутренней части пробирки. Инокулировали всю поверхность агара среды для определения чувствительности к АБП три раза одним и тем же аппликатором инокулята, поворачивая чашку на 60 градусов после каждой инокуляции, чтобы обеспечить равномерное распределение инокулята и рост скоплений бактерий.

Предварительно согревали до комнатной температуры (25 °С) градиентные полоски, которые использовали в серии испытаний. Для тестирования градиентной полоски использовали 150-мм или 90-мм чашки Петри, в зависимости от количества тест-полосок с АБП. Две разные градиентные полосы размещали в противоположных направлениях градиента на 90-миллиметровой чашке (рисунок 4, б). На 150-миллиметровой чашке использовали шесть градиентных полос (рисунок 4, а).

Когда поверхность инокулированной чашки подсохла, на агар помещали градиентные полоски с помощью обеззараженного пинцета. Инкубировали чашки в перевернутом положении в атмосфере с 5% CO₂ в течение 18±2 часов при 35±1 °С. Учет МПК отмечается в той точке, где зона подавления пересекает шкалу МПК на полосе. Градации на полоске соответствуют стандартным 2-кратным концентрациям разбавления для метода серийных разведений. Если точка МПК лежит между двумя стандартными значениями, выбирали значение с большей концентрацией АБП.



а – образец для 6 тест-полосок в 150-мм чашке;

б – образец для 2 тест-полосок в 90-мм чашке.

Рисунок 4 – Размещение тест-полосок на чашках Петри

Результаты интерпретировали на основании клинических рекомендаций «Определение чувствительности микроорганизмов к antimикробным препаратам», Версия-2018-03, 2018, основанных на стандартах EUCAST 2018.

Для определения **уровня носительства менингококка**, серогруппового пейзажа носительских штаммов менингококка, изучения биологических свойств штаммов менингококка, и оценки степени активности течения скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции совместно с Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве (руководитель Андреева Е.Е.) проведены 3 исследования:

1) В коллективе подростков школ Восточного округа города Москвы. Исследование проведено в феврале-марте 2018 года в двух средних школах (№ 1637 и № 1269) на территории Восточного административного округа г. Москвы. Всего обследовано 448 лиц 13-17 лет, при этом в школе № 1637 – 233 лиц, а в школе № 1269 – 215 лиц.

2) В коллективе студентов медицинского ВУЗа города Москвы. Исследование проведено в декабре 2019 года в ФГБОУ ВО МГМСУ им.

А.И. Евдокимова Минздрава России в г. Москве. Всего обследовано 566 студентов 17-36 лет.

3) Среди мигрантов, прибывших в Москву с целью получения миграционного патента и осуществления профессиональной деятельности. Исследование проведено в марте 2020 года на базе Многофункционального миграционного центра г. Москвы. Пробы носоглоточной слизи взяты у 352 человек в возрасте 18-64 лет.

Забор назофарингеальной слизи с задней стенки глотки осуществляли стерильным ватным тампоном. Тампон с содержимым помещали в готовую транспортную среду «Amies» (БиоМерье, Франция). Биологический материал в течении 2 часов доставляли в бактериологическую лабораторию в контейнерах, способных поддерживать температуру 37 °С. Высев материала проводили на селективный питательный шоколадный агар со смесью факторов роста PolyViteX и VCAT3 для селективного выделения менингококка (БиоМерье, Франция). Инкубацию посевов осуществляли в течение 24 часов при 37 °С в присутствии 5% CO₂. Окончательное заключение по росту культуры принимали через 48 часов. Видовую принадлежность определяли по метаболической и ферментативной активности культуры с использованием набора реагентов API NH (БиоМерье, Франция). Для получения антигенной и генетической характеристики штаммов, а также подтверждения результата бактериологического исследования, использовали полный комплекс указанных выше молекулярно-генетических методов исследования.

Методы статистического анализа. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2011. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных

данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера p более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение p менее 0,05 – об их наличии. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов, определяемый как отношение вероятности наступления события в группе, подвергнутой воздействию фактора риска, к вероятности наступления события в контрольной группе. С целью проецирования полученных значений ОШ на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Силу связи между двумя категориальными полями измеряли с помощью критерия V Крамера.

Выполнение фрагмента диссертационной работы по изучению менингококкового носительства, а также чувствительности менингококка к АБП, проводилось совместно с аспирантом лаборатории эпидемиологии МИ и ГБМ Грицай М.И.

Глава 3

ДИНАМИКА УРОВНЯ И СТРУКТУРЫ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГНОЙНЫМИ БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

3.1 Общие данные

За десятилетний период наблюдения в РФ зарегистрировано 26 372 случая ГБМ, из которых 10 119 – генерализованная форма менингококковой инфекции (ГФМИ), а 16 256 были отнесены к бактериальным менингитам неменингококковой или неясной этиологии (ГБМНМиНЭ). Абсолютное число случаев, включая летальные, ГБМ, ГФМИ и ГБМНМиНЭ, представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели заболеваемости ГБМ

Годы	ГБМ		ГФМИ		ГБМНМиНЭ	
	число заб-ших	число умерших	число заб-ших	число умерших	число заб-ших	число умерших
2010	3 176	412	1 413	221	1 763	191
2011	3 222	413	1 480	209	1 742	204
2012	3 132	376	1 295	191	1 837	185
2013	2 904	387	1 156	164	1 748	223
2014	2 556	380	880	132	1 676	248
2015	2 452	373	868	137	1 584	236
2016	2 219	312	658	120	1 561	192
2017	2 217	353	704	135	1 513	218
2018	2 217	371	790	169	1 427	202
2019	2 280	313	875	122	1 405	191
Итого	26 375	3 690	10 119	1 600	16 256	2 090

Заболеваемость ГБМ, ГФМИ и ГБМНМиНЭ имеет тенденцию к снижению. Однако с 2016 г. отмечен рост показателя заболеваемости ГФМИ со средним

приростом в 10,4% ежегодно и абсолютным приростом 0,15 на 100 тыс. населения (рисунок 5).

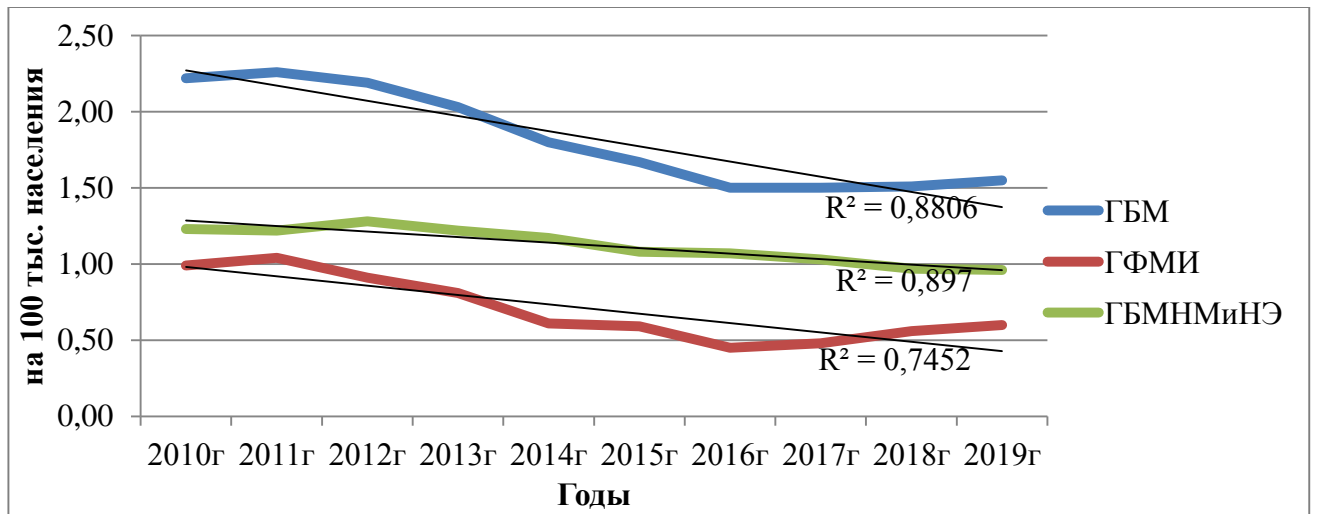


Рисунок 5 – Динамика заболеваемости ГБМ, ГФМИ и ГБМНИНЭ в РФ за период 2010-2019 гг. ($\Gamma^0/0000$)

За 10 лет в РФ от ГБМ умерли 3 690 человек, общий показатель летальности составил 14%. Несмотря на снижение заболеваемости, смертность и летальность при ГФМИ и ГБМНИНЭ не имела тенденции к снижению (рисунки 6, 7).

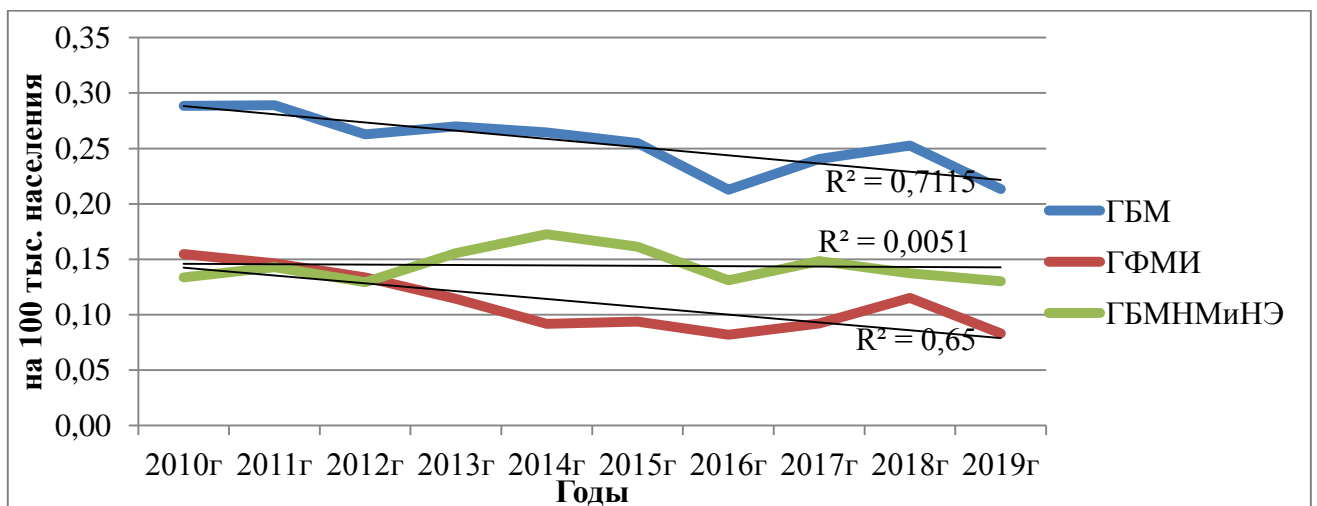


Рисунок 6 – Динамика смертности при ГБМ, ГФМИ и ГБМНИНЭ в РФ за период 2010-2019 гг. ($\Gamma^0/0000$)

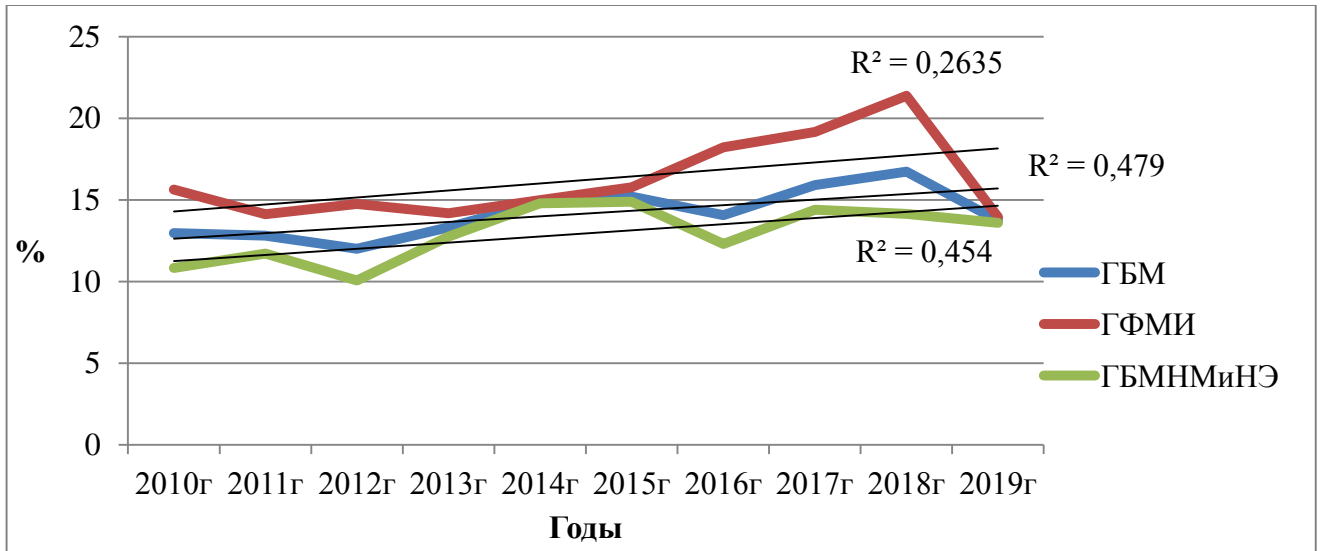


Рисунок 7 – Динамика летальности при ГБМ, ГФМИ и ГБМНМиНЭ в РФ за период 2010-2019 гг.

Половина всех случаев (13 689; 52%) ГБМ пришлась на детей (0-14 лет), половина – на взрослых (126 363; 48%). Доля детей в структуре ГФМИ составила 67% (6 739 детей), взрослых – 33% (3 363 человека). ГБМНМиНЭ в 43% отмечены у детей (6 950 случаев), 57% – у взрослых (9 273 случая) (рисунок 8).

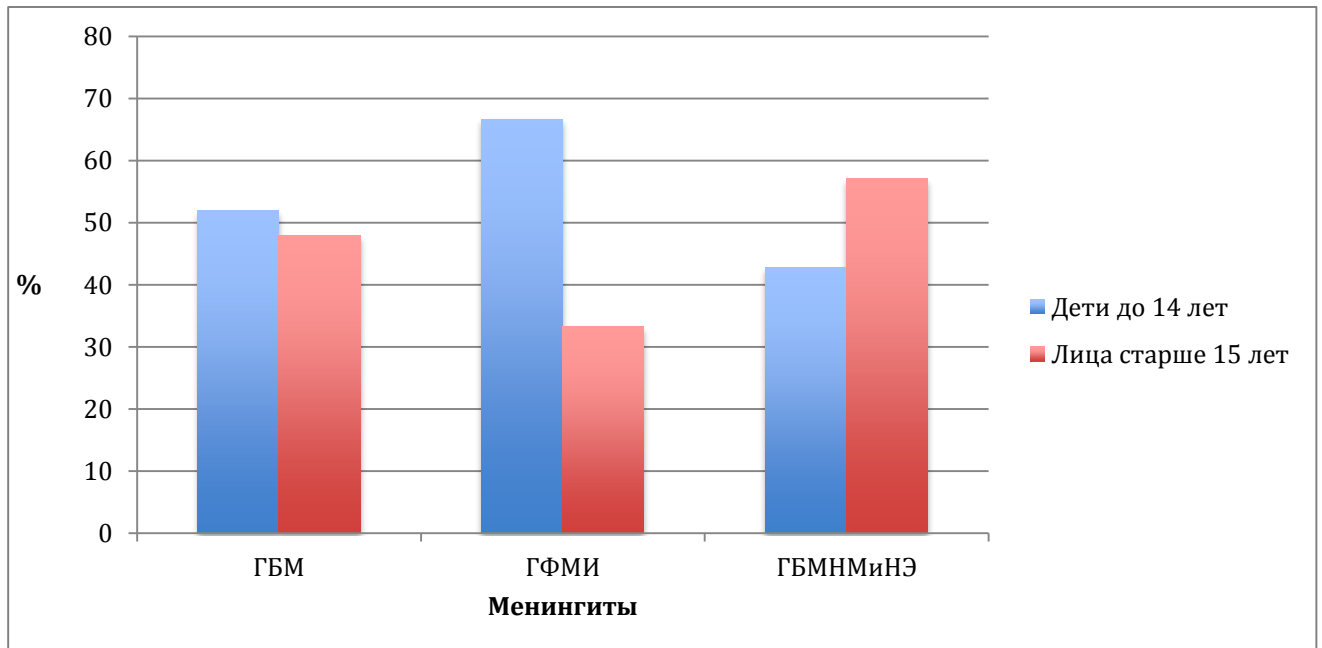


Рисунок 8 – Долевое соотношение детей и взрослых в структуре ГБМ, ГФМИ и ГБМНМиНЭ

Лабораторное подтверждение из 26 375 случаев ГФМИ и ГБМ получили 48% (12 664 случая). Сведения о результативности лабораторных исследований показали, что процент лабораторного подтверждения диагноза ГБМ за 10 лет повысился в 1,7 раз (с 37% до 63%), ГФМИ – в 1,9 раз (с 43% до 81%), а ГБМ неменингококковой этиологии – в 1,5 раз (с 33% до 49%) (рисунок 9).

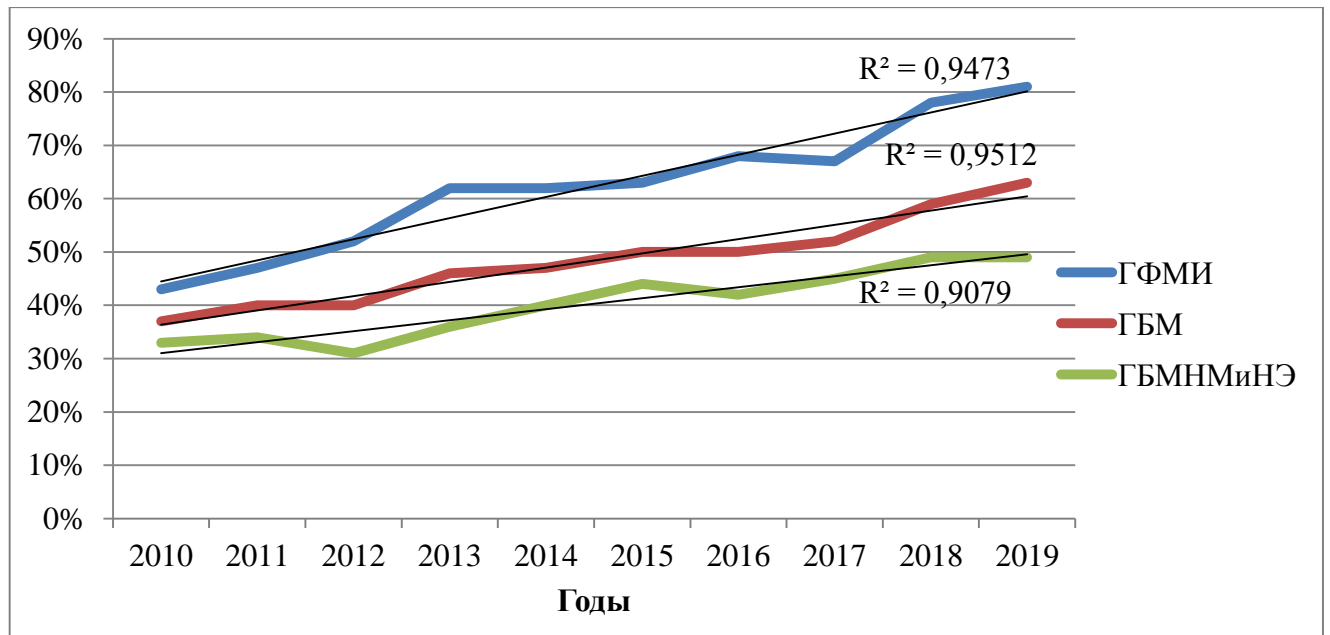


Рисунок 9 – Лабораторное подтверждение диагноза ГБМ, ГФМИ, ГБМНМиНЭ в РФ за период 2010-2019 гг.

Почти половину из числа лабораторно-расшифрованных случаев вызвал менингококк (6 114 случаев; 48%), четверть – пневмококк (3 187 случая; 25%), гемофильная палочка – 10% (1 278 случаев). На долю прочих микроорганизмов пришлось 17% (2 085 случаев). Полученное соотношение основных возбудителей по годам сохранялось в течение десятилетнего периода (рисунок 10).

Как было сказано выше, заболеваемость ГФМИ имеет тенденцию к снижению с повышением показателя заболеваемости в конце изучаемого периода. Заболеваемость ПМ имеет тенденцию к росту, а заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, не имеет тенденции к росту или снижению (рисунок 11).

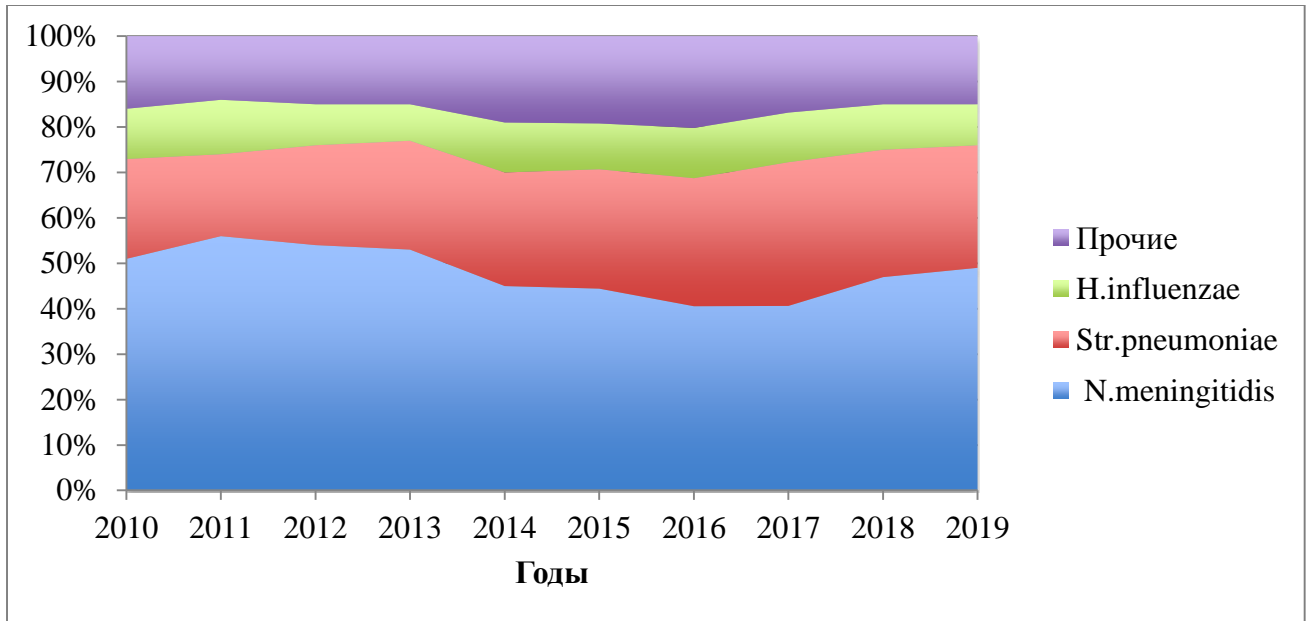


Рисунок 10 – Этиологическая структура ГБМ в РФ за период 2010-2019 г.

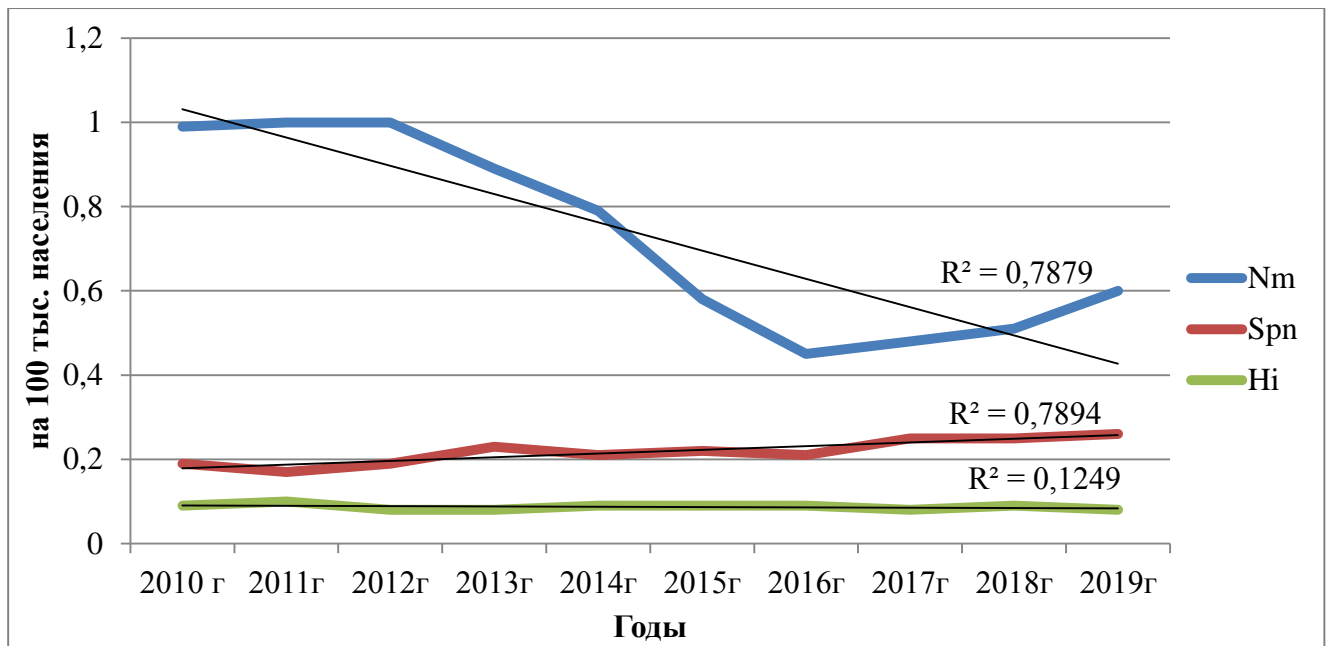


Рисунок 11 – Динамика заболеваемости ГФМИ, пневмококковым менингитом, и менингитом, вызванным гемофильной палочкой, в РФ за период 2010-2019 гг. ($\Gamma^0/0000$)

Таким образом, причиной 80% случаев ГБМ в РФ определены три возбудителя – менингококк (48%), пневмококк (25%) и гемофильная палочка (10%). Несмотря на снижение тенденции заболеваемости ГБМ в РФ, смертность

и летальность при этой патологии не снижаются, общий показатель летальности составил 14%. Кроме того, с 2016 г. отмечен рост показателя заболеваемости ГФМИ со средним приростом в 10,4% ежегодно и абсолютным приростом 0,15 на 100 тыс. населения, заболеваемость ПМ имеет тенденцию к росту, а заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, не имеет тенденции к росту или снижению.

3.2 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом по федеральным округам Российской Федерации

Показатели заболеваемости ГФМИ в различных ФО РФ различались. Превышение среднероссийского уровня преимущественно наблюдалось для **ЦФО** (во все года, кроме 2010 г.) и **СФО** (во все года, кроме 2018 г.). Для СЗФО, УФО и ДФО показатель выше среднего по стране отмечен в течении 7 лет (кроме 2013, 2014, 2019 гг.; 2010, 2018, 2019 гг.; 2013, 2014, 2019 гг. соответственно). В ПФО превышение показателя заболеваемости зарегистрировано в 2010 и 2011 гг. Показатели СКФО и ЮФО на протяжении всего периода наблюдения оставались на уровне ниже среднероссийского (рисунок 12).

Превышение среднероссийского уровня заболеваемости ПМ наблюдалось для **ЦФО** (в течение всего периода, кроме 2017 г.), **СФО**, где показатель был выше среднего по стране в течении 7 лет (2013-2019 гг.), и для **УФО** в течении 7 лет (2012-2014 гг. и 2016-2019 гг.). Для СЗФО и ЮФО превышение показателя наблюдалось в течении 4 лет – 2010-2012 гг., 2014 гг. и 2012, 2013, 2015, 2016 гг. соответственно. Для ДФО – в течении 3 лет (2010, 2011, 2019 гг.). Показатели СКФО и ПФО на протяжении всего периода наблюдения оставались на уровне ниже среднероссийского (рисунок 13).

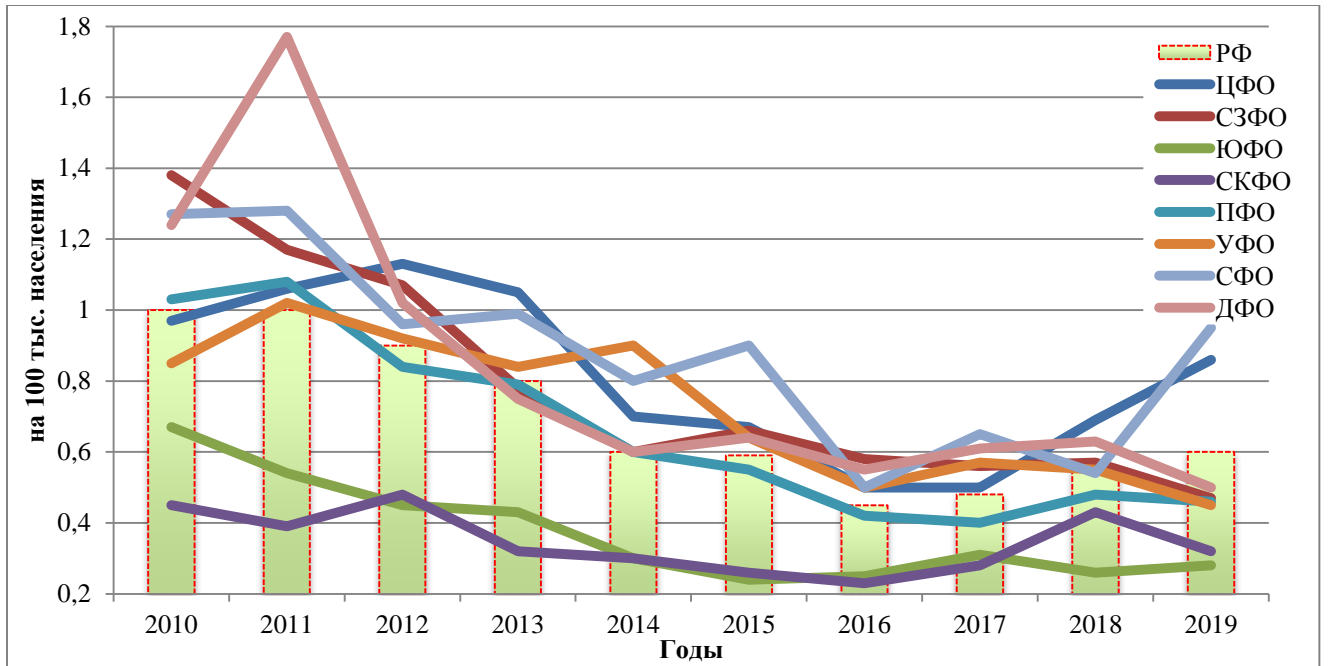


Рисунок 12 – Динамика заболеваемости ГФМИ по ФО РФ за период 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

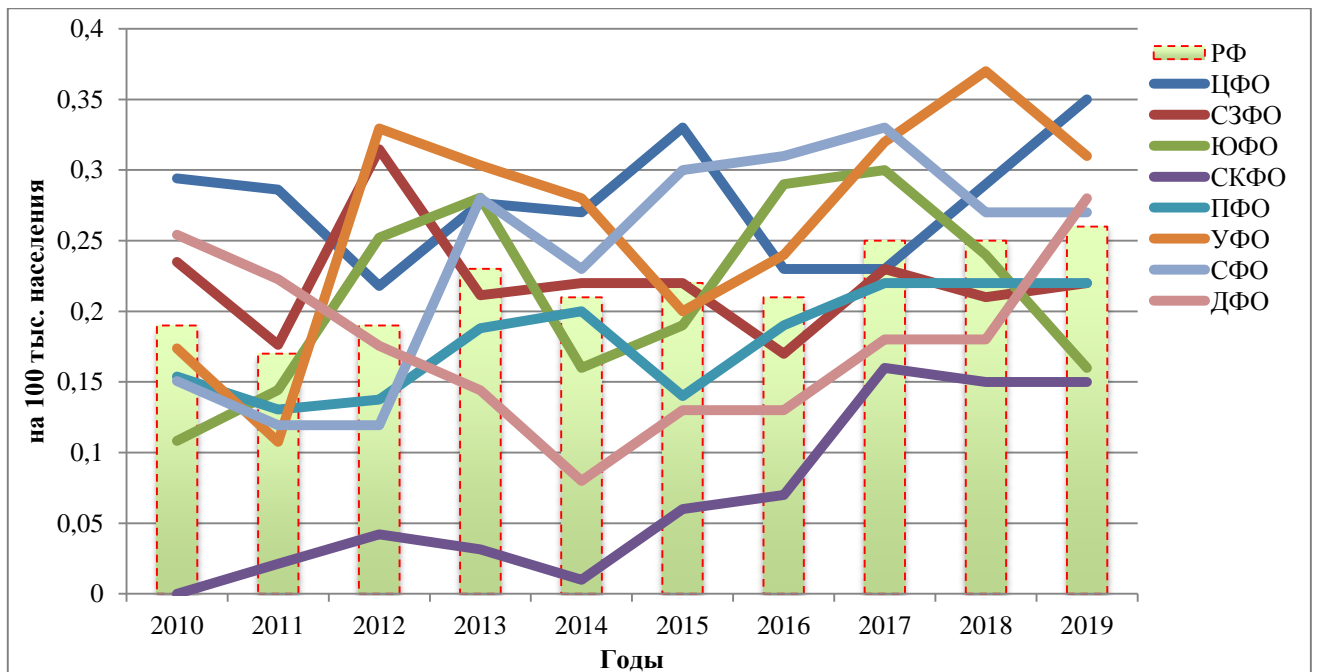


Рисунок 13 – Динамика заболеваемости пневмококковым менингитом по ФО РФ за период 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

Заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, превысила среднероссийский уровень преимущественно в **СЗФО** (во все года кроме 2013 и 2019 гг.), **ЦФО** (во все года, кроме периода 2015-2017 гг.), **УФО** (во все года,

кроме 2010, 2014, 2019 гг.). В СФО показатель был выше среднего по стране в течении 5 лет, в 2013, 2015-2017, 2019 гг., в СКФО в течении 4 лет (2016-2019 гг.), в ДФО 4 года – 2012, 2014, 2016, 2019 гг., и по три года в ЮФО (2012, 2013, 2016 гг.) и ПФО (2010, 2011, 2019 гг.). Заболеваемость в ПФО была выше среднего по стране только в 2019 г. Показатели ЮФО на протяжении всего периода наблюдения оставались на уровне ниже среднероссийского (рисунок 14).

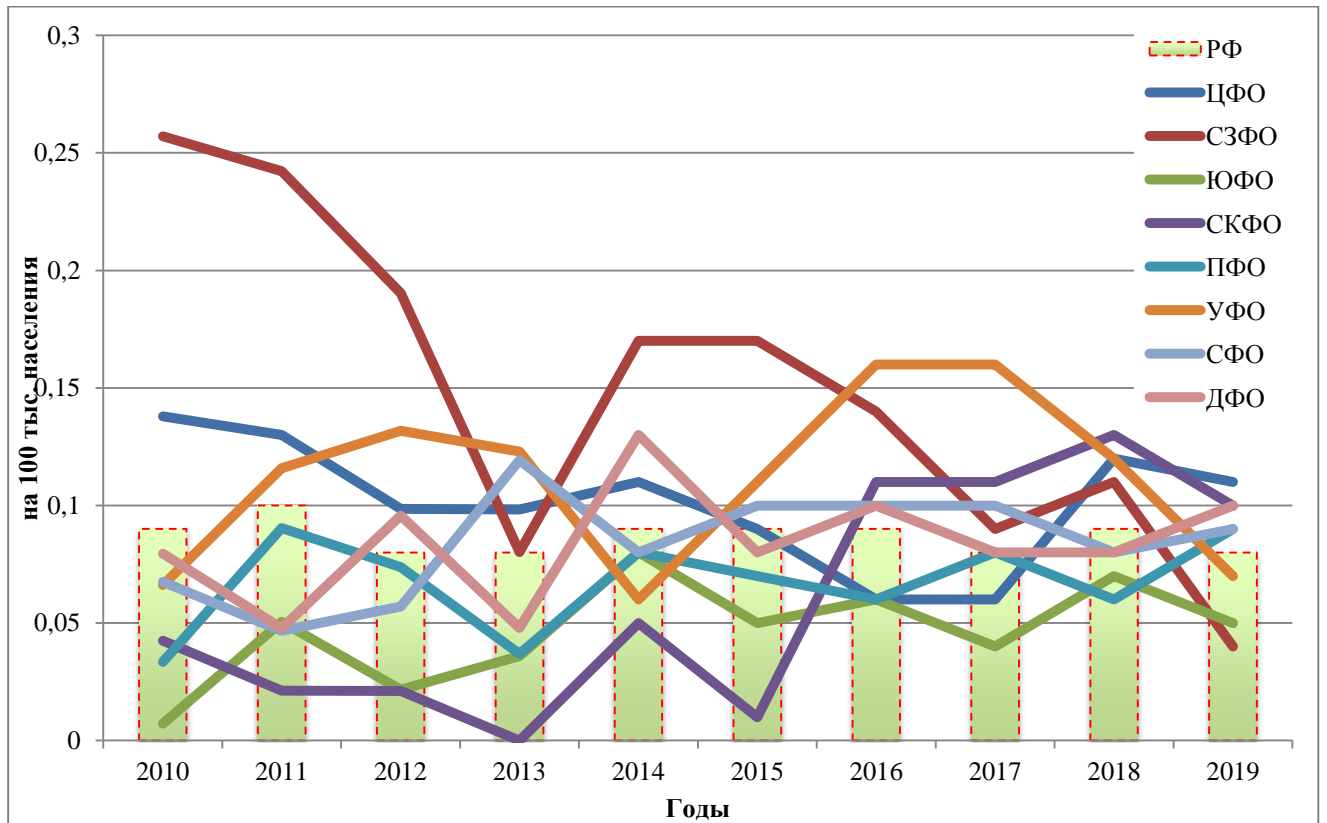


Рисунок 14 – Динамика заболеваемости ГФМИ менингитом, вызванным гемофильной палочкой, по ФО РФ за период 2010-2019 гг. ($\Gamma^0/00000$)

Далее внутри каждого ФО с наивысшими показателями заболеваемости ГФМИ нами были выделены наиболее уязвимые регионы. Наибольший вклад в заболеваемость ГФМИ в ЦФО внесли: г. Москва, Брянская, Липецкая и Смоленская области; а в СФО: Красноярский край, Новосибирская и Омская области. Показатель заболеваемости ПМ в ЦФО был самым высоким в г. Москве, Тамбовской и Ярославской областях; в СФО: в республиках Бурятия и Хакасия, Иркутской, Новосибирской и Омской областях; в УФО: Курганской и Челябинской

областях. Самый большой вклад в заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, в ЦФО внесли: г. Москва, Белгородская, Воронежская, Липецкая, Орловская, Рязанская, Тамбовская, Тульская, Ярославская области; в УФО: Челябинская область; в СЗФО: г. Санкт-Петербург и Новгородская область (таблица 16).

Таблица 16 – Уязвимые по заболеваемости ГФМИ, пневмококковым менингитом, и менингитом, вызванным гемофильной палочкой, ФО и регионы РФ ($I^0/0000$)

Регионы РФ	ГФМИ		Пневмококковый менингит		Гемофильный менингит	
	кол-во случаев за 10 лет	средний показатель за 10 лет	кол-во случаев за 10 лет	средний показатель за 10 лет	кол-во случаев за 10 лет	средний показатель за 10 лет
ЦФО						
г. Москва	1426	1,18	512	0,42	161	0,13
Московская обл.	448	0,63	93	0,13	29	0,04
Белгородская обл.	91	0,59	30	0,19	21	0,14
Брянская обл.	122	0,99	19	0,15	2	0,02
Владимирская обл.	77	0,55	27	0,19	6	0,04
Воронежская обл.	112	0,48	46	0,20	33	0,14
Ивановская обл.	50	0,48	21	0,20	5	0,05
Калужская обл.	44	0,43	7	0,07	2	0,02
Костромская обл.	35	0,53	2	0,03	2	0,03
Курская обл.	90	0,80	32	0,28	10	0,09
Липецкая обл.	100	0,85	29	0,25	26	0,22
Орловская обл.	56	0,73	55	0,72	16	0,21
Рязанская обл.	79	0,70	23	0,21	14	0,12
Смоленская обл.	93	0,95	24	0,24	6	0,06
Тамбовская обл.	79	0,73	35	0,32	14	0,13
Тверская обл.	85	0,66	16	0,12	0	0,00
Тульская обл.	67	0,45	35	0,23	28	0,19

Продолжение таблицы 16

Регионы РФ	ГФМИ		Пневмококковый менингит		Гемофильный менингит	
	кол-во случаев за 10 лет	средний показатель за 10 лет	кол-во случаев за 10 лет	средний показатель за 10 лет	кол-во случаев за 10 лет	средний показатель за 10 лет
Ярославская обл.	98	0,77	72	0,57	21	0,17
	3152	0,81	1078	0,28	396	0,1
СФО						
Р. Алтай	17	0,80	4	0,19		
Алтайский край	154	0,64	37	0,15		
Р. Бурятия	81	0,83	24	0,25		
Забайкальский край	65	0,59	13	0,12		
Иркутская обл.	174	0,72	66	0,27		
Кемеровская обл.	225	0,82	19	0,07		
Красноярский край	281	0,99	67	0,24		
Новосибирская обл.	316	1,18	94	0,35		
Омская обл.	219	1,11	86	0,44		
Р. Хакасия	39	0,73	32	0,60		
Томская обл.	92	0,87	9	0,09		
Р. Тыва	7	0,23	1	0,03		
	1670	0,88	452	0,24		
УФО						
Курганская обл.			32	0,36	8	0,09
Свердловская обл.			105	0,24	41	0,10
Тюменская обл.			14	0,04	11	0,03
Ханты-Мансийский АО			29	0,18	18	0,11
Челябинская обл.			128	0,37	55	0,16
Ямало-Ненецкий авт.окр.			13	0,24	4	0,08
			321	0,26	137	0,11
СЗФО						
Архангельская обл.					17	0,14
Вологодская обл.					10	0,08

Продолжение таблицы 16

Регионы РФ	ГФМИ		Пневмококковый менингит		Гемофильный менингит	
	кол-во случаев за 10 лет	средний показатель за 10 лет	кол-во случаев за 10 лет	средний показатель за 10 лет	кол-во случаев за 10 лет	средний показатель за 10 лет
Калининградская обл.					8	0,08
Р. Карелия					8	0,12
Р. Коми					6	0,07
Ленинградская обл.					24	0,14
Марманская обл.					1	0,01
Новгородская обл.					19	0,30
г. Санкт-Петербург					112	0,22
					205	0,15

Таким образом, было установлено, что наибольший вклад в заболеваемость ГБМ за десять лет внесли 4 ФО РФ с наиболее уязвимыми 21 регионами регионами: ЦФО (г. Москва, Брянская, Липецкая, Смоленская, Тамбовская, Ярославская, Белгородская, Воронежская, Орловская, Рязанская, Тульская и Ярославская области), СЗФО (г. Санкт-Петербург и Новгородская область), СФО (Красноярский край, Новосибирская, Омская, Иркутская области, республики Бурятия и Хакасия) и УФО (Курганская и Челябинская области).

3.3 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом по возрастным группам

Заболеваемость ГФМИ детей имела тенденцию к снижению и на протяжении всего периода наблюдения была в 5-13 раз выше, чем заболеваемость взрослых (рисунок 15).

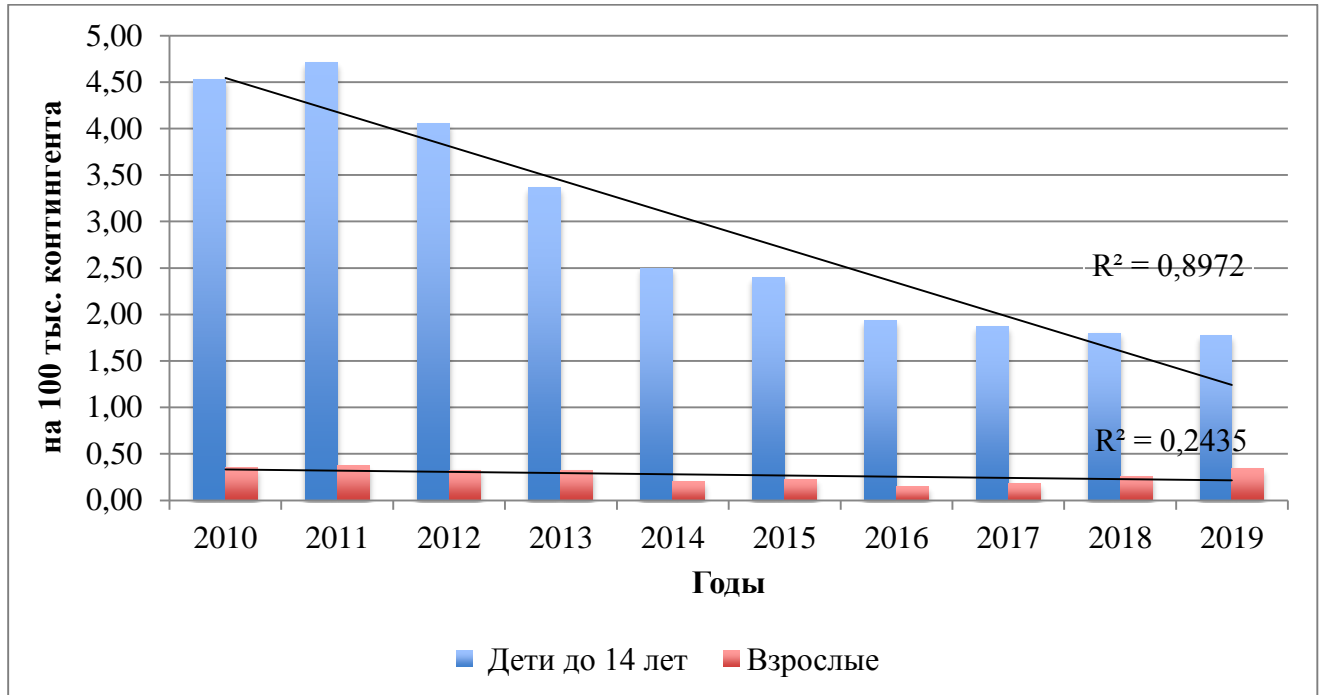


Рисунок 15 – Динамика заболеваемости ГФМИ детей и взрослых в РФ, 2010-2019 гг. ($I^0/0000$).

Заболеваемость снижалась среди всех групп детей (рисунок 16).

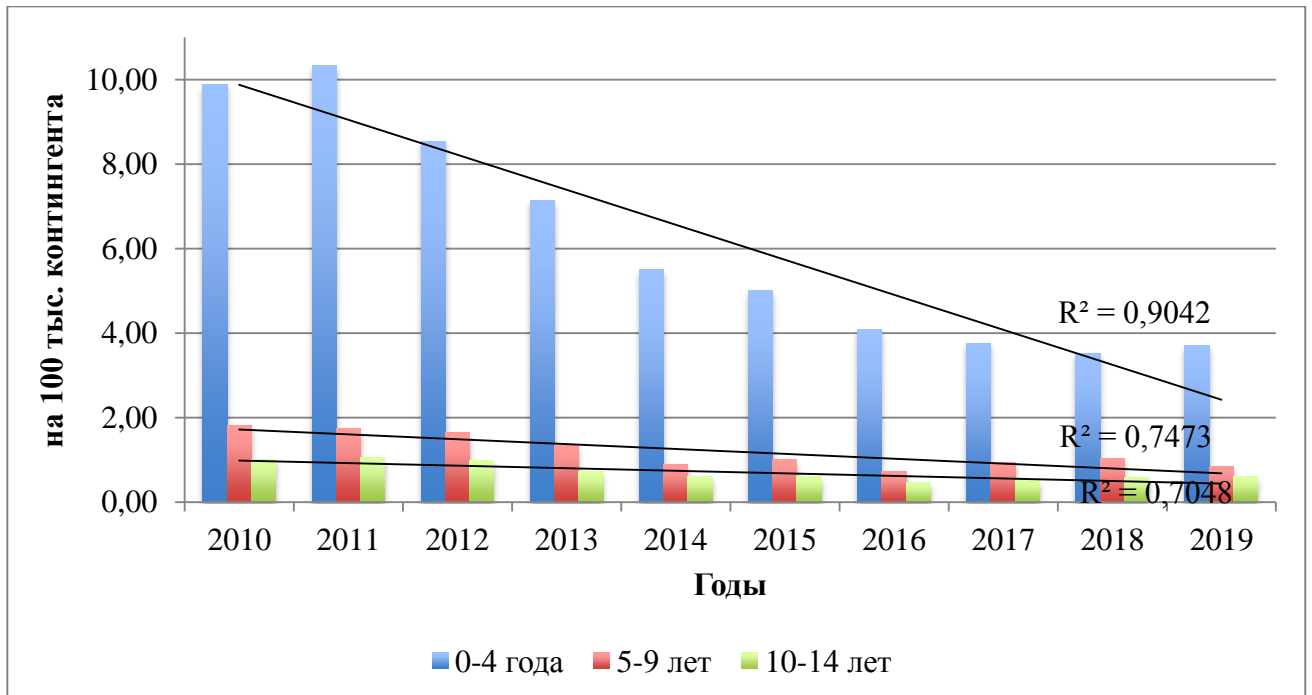


Рисунок 16 – Динамика заболеваемости ГФМИ детей в РФ, 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

Среди лиц старше 15 лет наивысшие показатели заболеваемости отмечены для подростков 15-19 лет и молодых взрослых 20-24 лет. При этом в конце изучаемого периода (2016-2019 гг.) в этих возрастных группах наблюдалось повышение заболеваемости в 2,4 и 2,6 раза соответственно (рисунок 17).

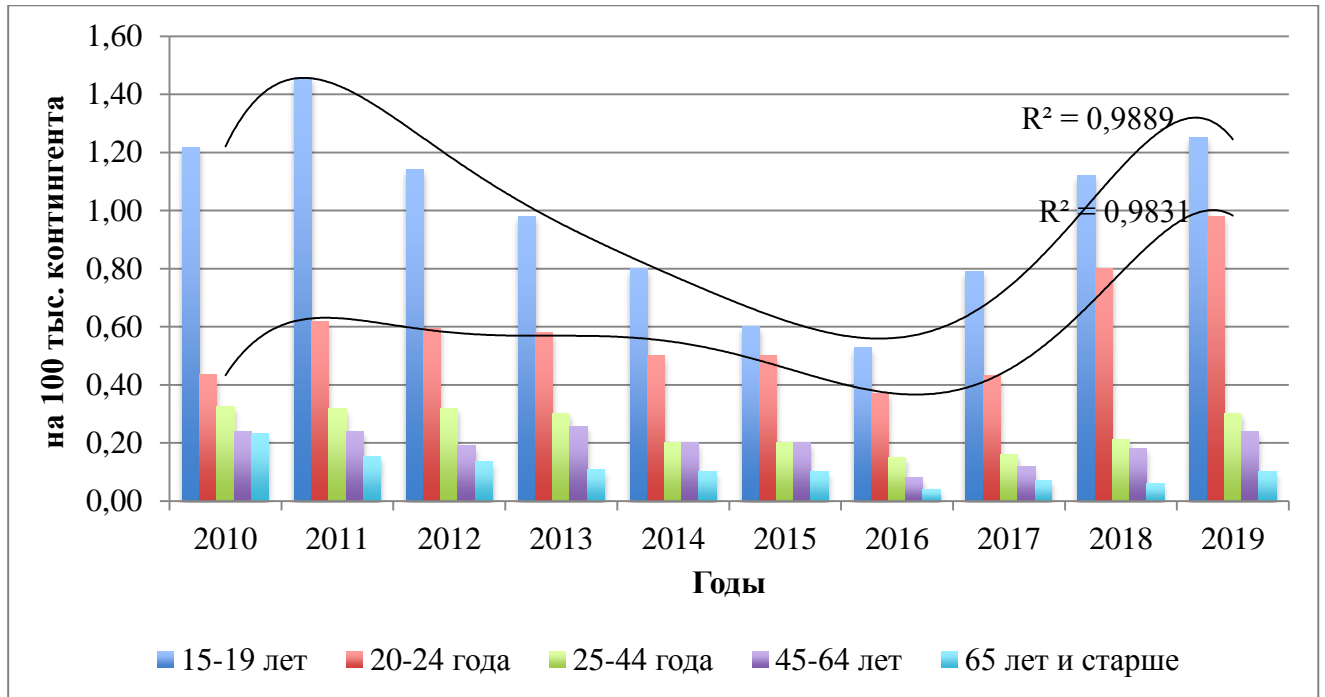


Рисунок 17 – Динамика заболеваемости ГФМИ подростков и взрослых в РФ, 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

Заболеваемость ПМ детей выше заболеваемости взрослых в 2-3 раза, и не имеет тенденции к росту или снижению. Одновременно с этим заболеваемость взрослых возрастает (рисунок 18).

Среди детей самые высокие показатели заболеваемости отмечены в возрасте 0-4 года (рисунок 19).

Среди лиц старше 15 лет более высокие показатели заболеваемости установлены для возрастных групп 25-44 года, 45-64 года, от 65 лет и старше. При этом отмечено достоверное повышение заболеваемости для группы лиц 25-44 года (рисунок 20).

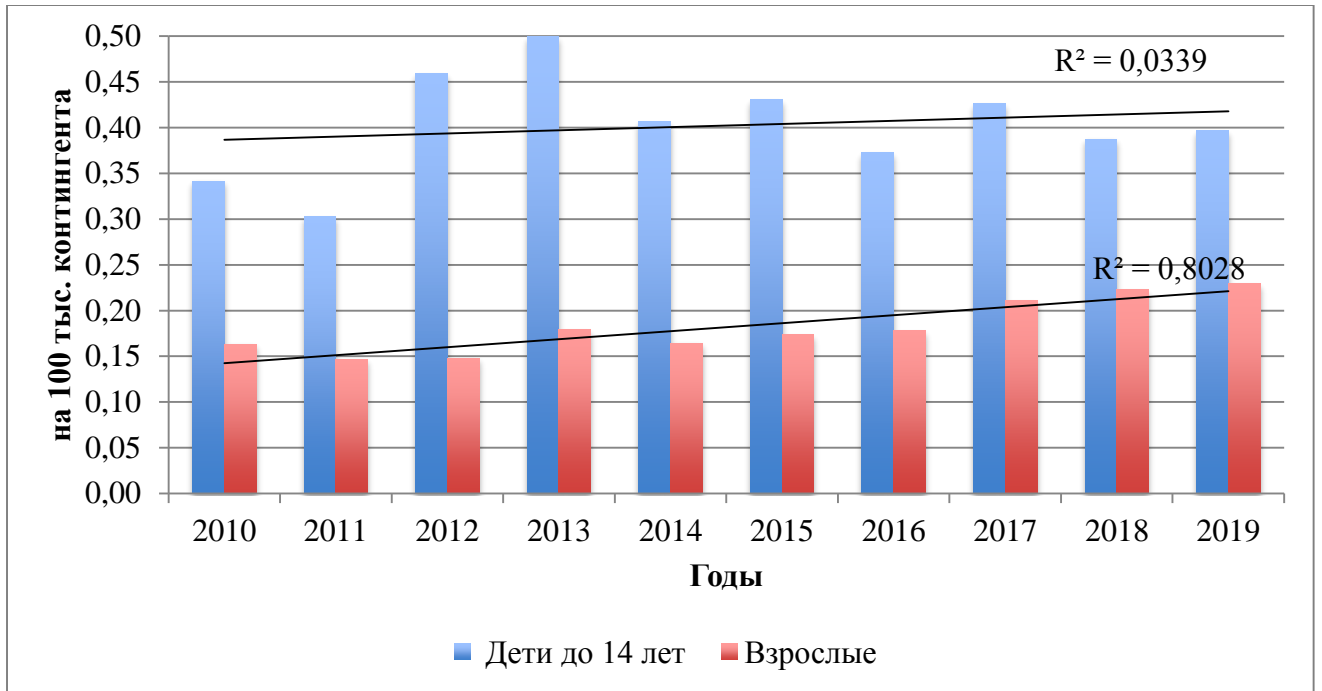


Рисунок 18 – Динамика заболеваемости пневмококковым менингитом детей и взрослых в РФ, 2010-2019 гг. ($\Gamma^0/0000$)

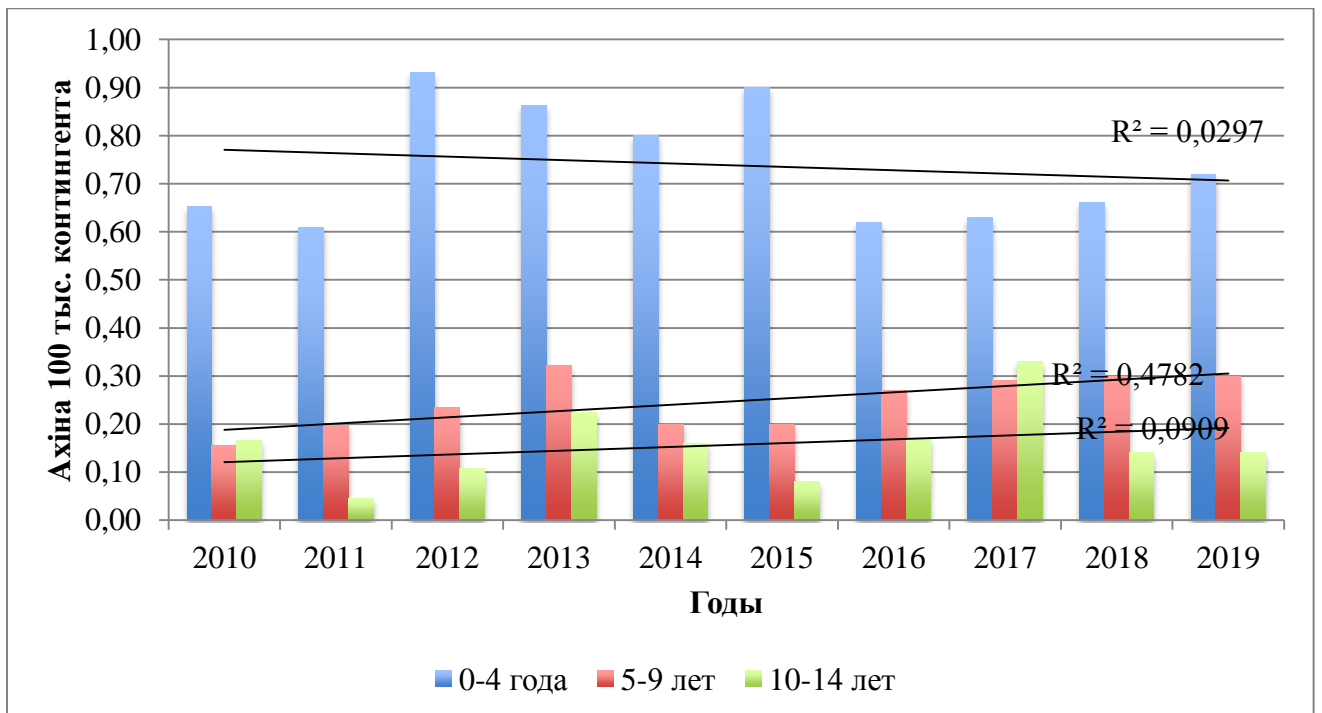


Рисунок 19 – Динамика заболеваемости пневмококковым менингитом детей в РФ, 2010-2019 гг. ($\Gamma^0/0000$)

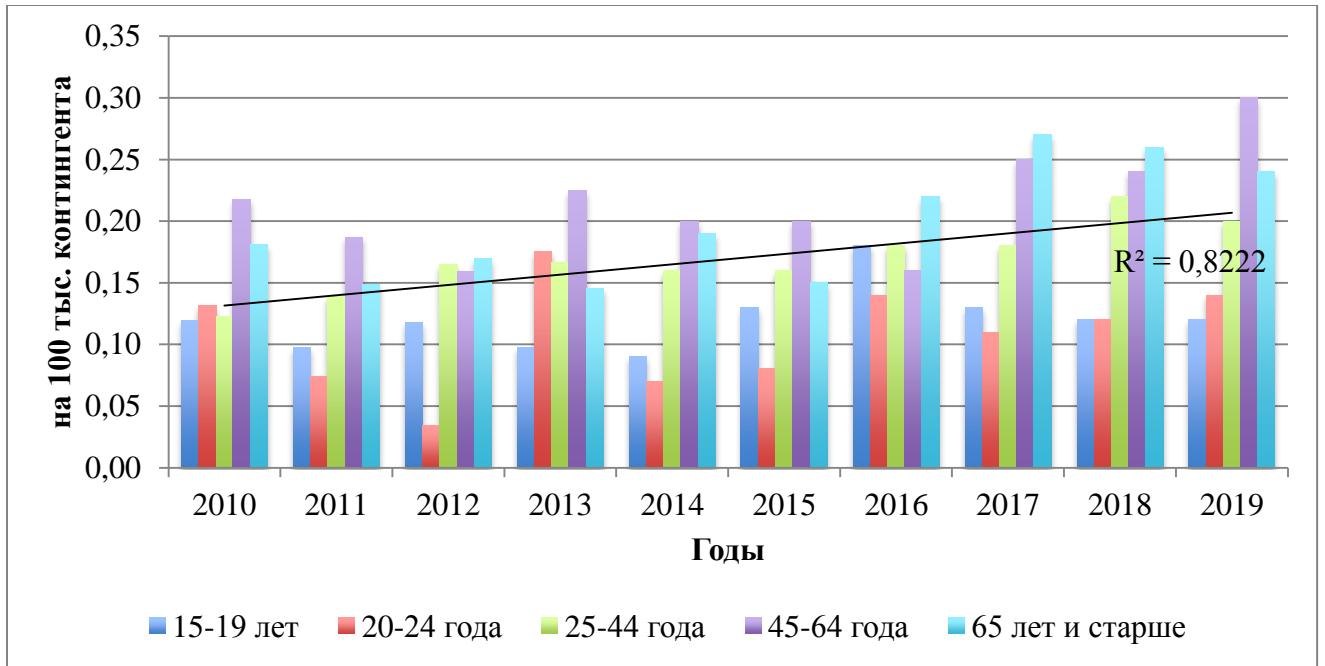


Рисунок 20 – Динамика заболеваемости пневмококковым менингитом подростков и взрослых в РФ, 2010-2019 гг. ($I^0/0000$).

Заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, не имела тенденции к снижению и в 37-106 раз превышала заболеваемость взрослых (рисунок 21).

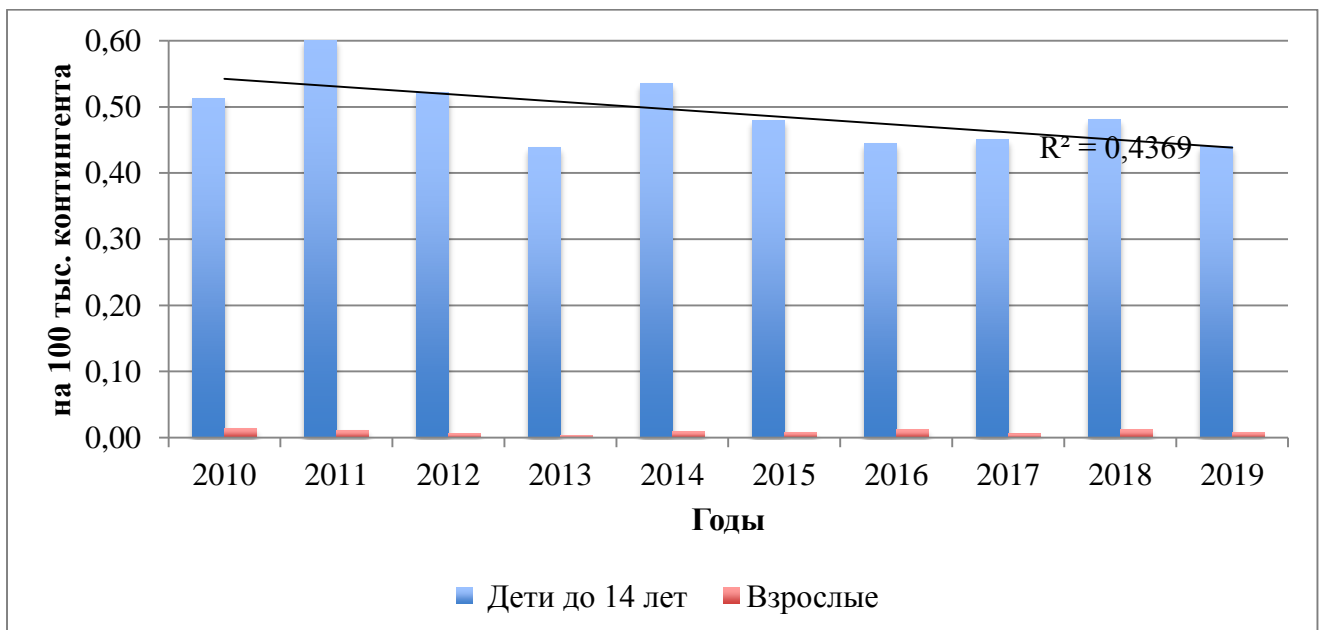


Рисунок 21 – Динамика заболеваемости менингитом, вызванным гемофильной палочкой, детей и взрослых в РФ, 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

Наиболее уязвимой детской возрастной группой являются дети до 5 лет (рисунок 22).

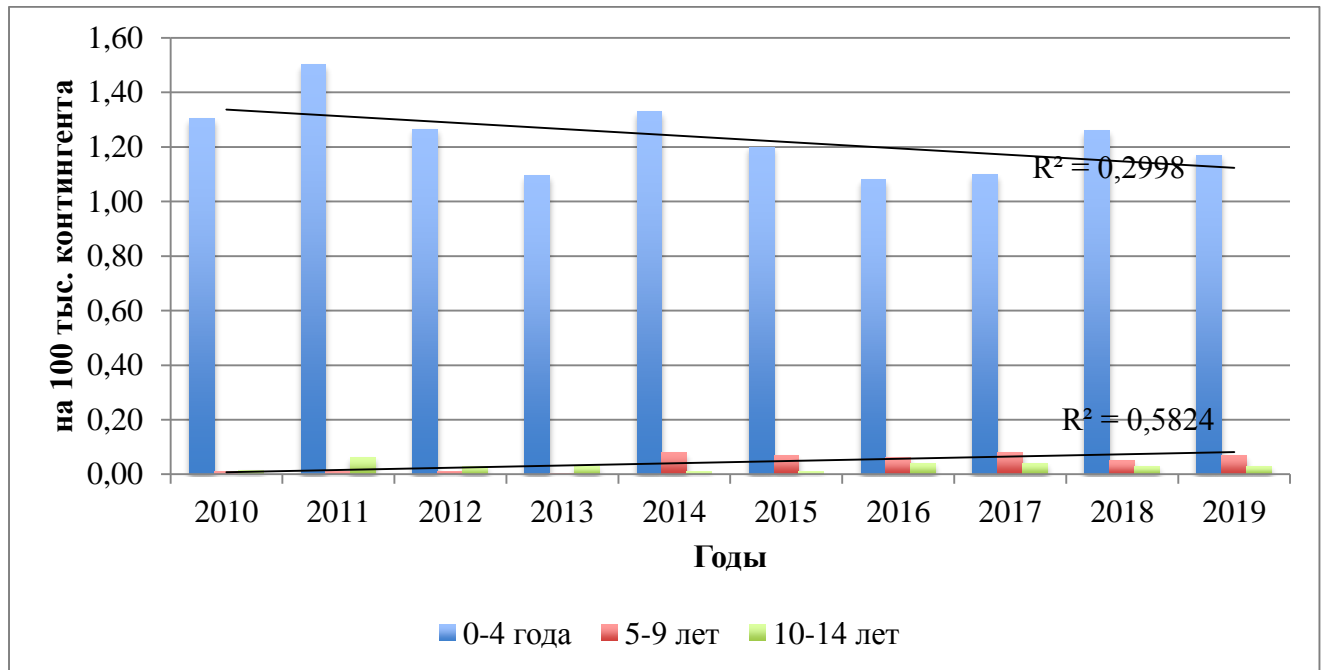


Рисунок 22 – Динамика заболеваемости менингитом, вызванным гемофильной палочкой, детей в РФ, 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

Случаи менингита, вызванного гемофильной палочкой, в возрастных группах старше 15 лет были единичными (таблица 17).

Таблица 17 – Показатели заболеваемости менингитом, вызванным гемофильной палочкой подростков и взрослых в РФ, 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

Возраст	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
15-19 лет	0,024	0,024	0	0,014	0	0,01	0,06	0	0,01	0
20-24 года	0,008	0,016	0	0	0,01	0	0,02	0	0,01	0
25-44 года	0,014	0,007	0,007	0,005	0,02	0,01	0,01	0,009	0,007	0,01
45-64 года	0,015	0,007	0,007	0,002	0	0,002	0,01	0,005	0,01	0,01
65 лет и старше	0,011	0,017	0,011	0,005	0,01	0,01	0,005	0,005	0,02	0

Таким образом, дети болели ГФМИ в 5-13 раз чаще чем лица старше 15 лет. При этом самые высокие показатели заболеваемости отмечены среди детей до 5 лет, однако тенденция их заболеваемости за 10-летний период наблюдения снижалась. Одновременно с этим, отмечен рост показателя заболеваемости ГФМИ подростков (15-19 лет) и молодых взрослых (20-24 года) в конце изучаемого периода (2016-2019 гг.) в 2,4 и 2,6 раза соответственно.

Заболеваемость ПМ среди детского населения РФ в 2-3 раза выше по сравнению со взрослым населением, особенно в группе детей до 5 лет, и не имеет тенденции к снижению. Одновременно с этим заболеваемость ПМ взрослых имела тенденцию к повышению. Самые высокие показатели заболеваемости ПМ среди лиц старше 15 лет отмечены в возрастных группах 25-44 года, 45-64 года, от 65 лет и старше, при этом для группы лиц 25-44 года отмечено достоверное повышение заболеваемости.

Заболеваемость менингитом детей, вызванным гемофильной палочкой, в 37-106 раз превышала заболеваемость взрослых и не имела тенденции к росту или снижению. Наибольшее число случаев пришлось на детей до 5 лет.

3.4 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом по социальным группам

Самые высокие показатели заболеваемости ГФМИ отмечены в группе лиц моложе трудоспособного возраста (до 16 лет), однако отмечена тенденция снижения заболеваемости в этой социальной группе. Заболеваемость лиц трудоспособного возраста (16-54 года для женщин, 16-59 лет для мужчин) оказалась выше, чем лиц старше трудоспособного возраста (старше 55 лет для женщин, старше 60 лет для мужчин) (рисунок 23).

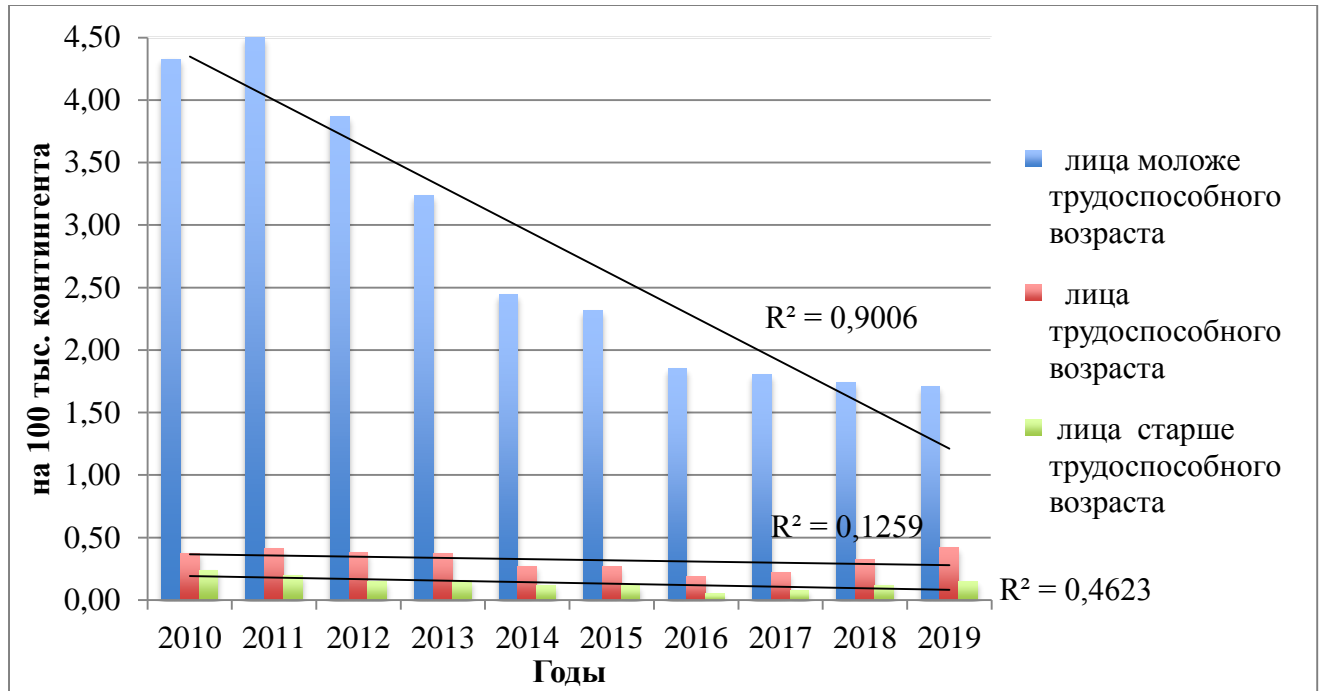


Рисунок 23 – Динамика заболеваемости ГФМИ населения РФ в зависимости от возрастного уровня трудоспособности заболевших за период 2010-2019 г. ($I^0/0000$)

Самые высокие показатели заболеваемости ПМ также отмечены в группе лиц моложе трудоспособного возраста. На протяжении всего периода наблюдения, кроме 2012 г. и 2013 г. показатели заболеваемости лиц старше трудоспособного возраста были выше, чем трудоспособного. Однако для лиц трудоспособного возраста была отмечена тенденция повышения заболеваемости (рисунок 24).

Самые высокие показатели заболеваемости менингитом, вызванным гемофильным менингитом, также отмечены в группе лиц моложе трудоспособного возраста (рисунок 25).

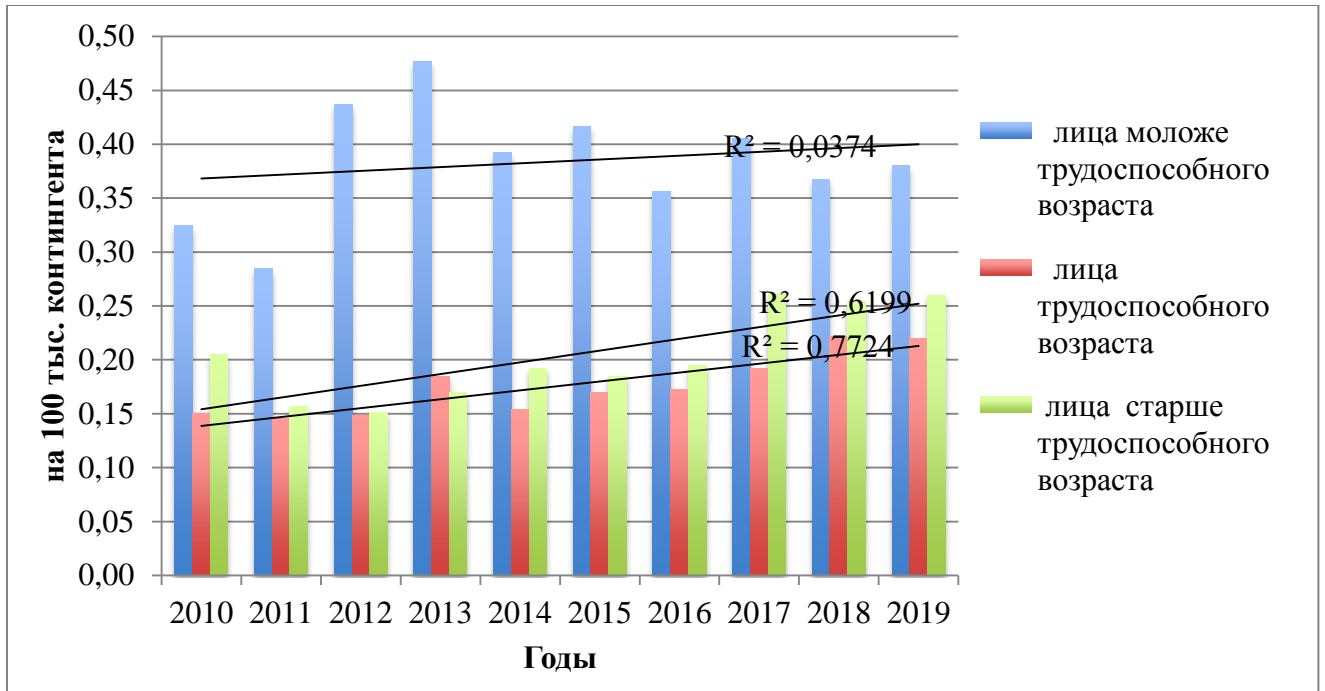


Рисунок 24 – Динамика заболеваемости пневмококковым менингитом населения РФ в зависимости от возрастного уровня трудоспособности заболевших за период 2010-2019 г. ($I^0/0000$)

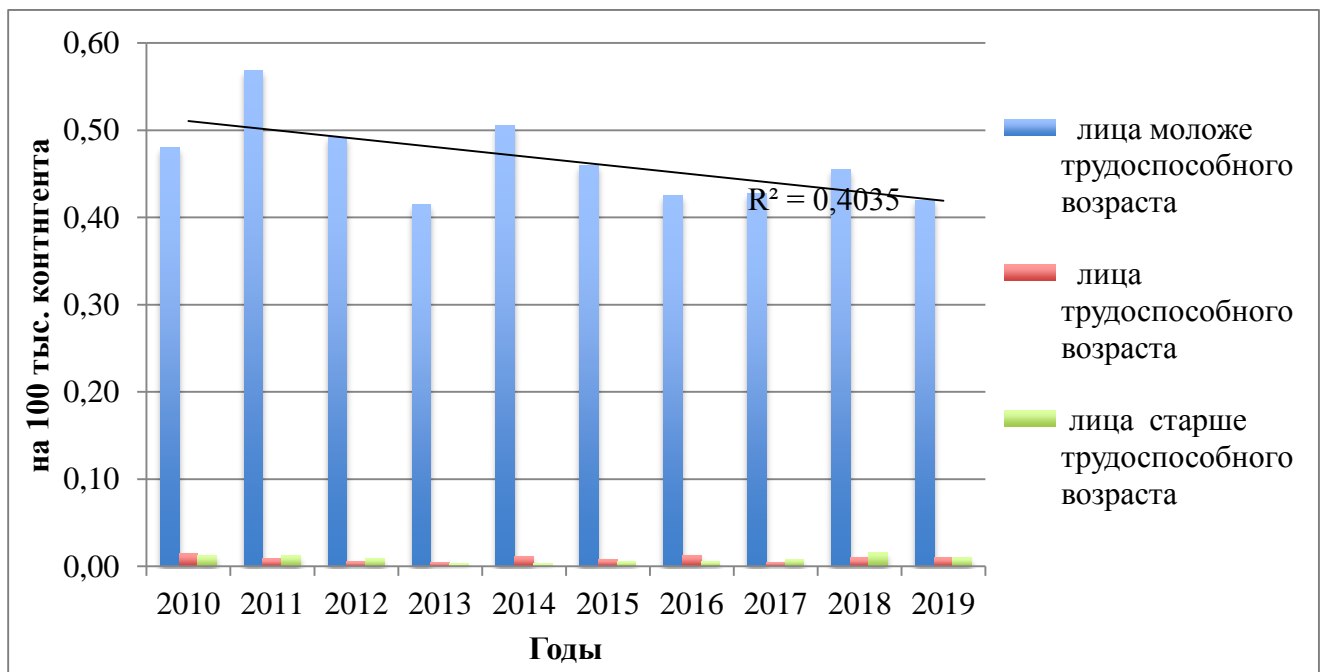


Рисунок 25 – Динамика заболеваемости менингитом, вызванным гемофильной палочкой, населения РФ в зависимости от возрастного уровня трудоспособности заболевших за период 2010-2019 г. ($I^0/0000$)

Следовательно, лица моложе трудоспособного возраста чаще болели ГБМ, чем лица трудоспособного и старше трудоспособного возраста. При этом заболеваемость этой категории лиц имела тенденцию к снижению при ГФМИ, тогда как заболеваемость пневмококковым менингитом и менингитом, вызванным гемофильной палочкой – не менялась. Если при ГФМИ заболеваемость лиц трудоспособного возраста была выше, чем лиц старше трудоспособного возраста, то при пневмококковом менингите показатели заболеваемости трудоспособных лиц были ниже, чем старше трудоспособного возраста, однако заболеваемость имела тенденцию к повышению.

3.5 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом мужского и женского населения

Заболеваемость ГФМИ лиц мужского пола была выше, чем заболеваемость лиц женского пола (рисунок 26).

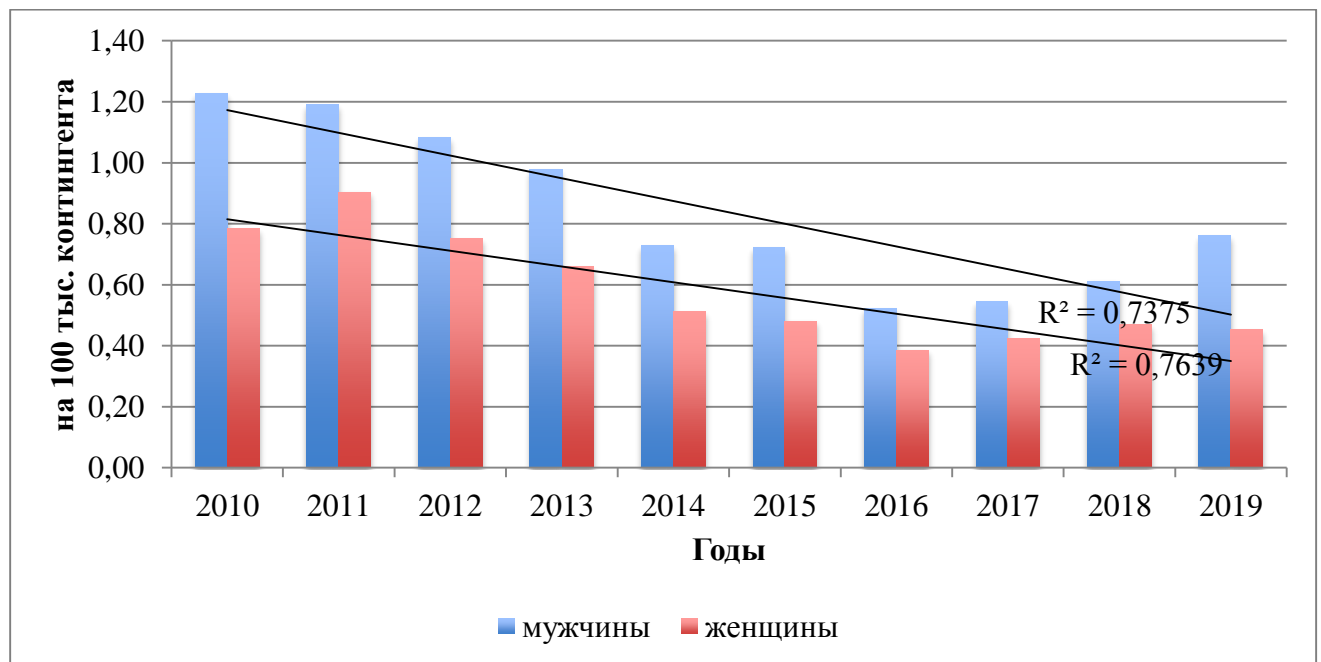


Рисунок 26 – Динамика заболеваемости ГФМИ среди мужского и женского населения РФ за период 2010-2019 г. ($I^0/0000$)

Заболеваемость лиц мужского пола ПМ и менингитом, вызванным гемофильной палочкой, была также выше, чем заболеваемость лиц женского пола (рисунки 27, 28).

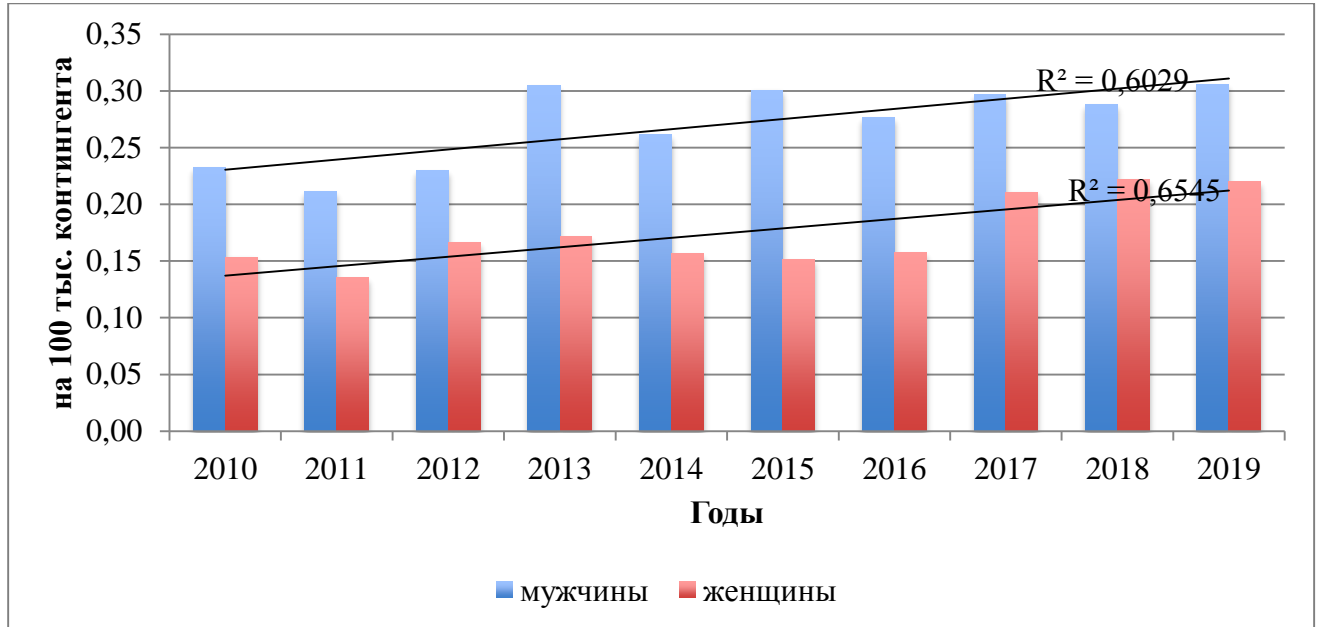


Рисунок 27 – Динамика заболеваемости пневмококковым менингитом среди мужского и женского населения РФ за период 2010-2019 г. ($I^0/0000$)

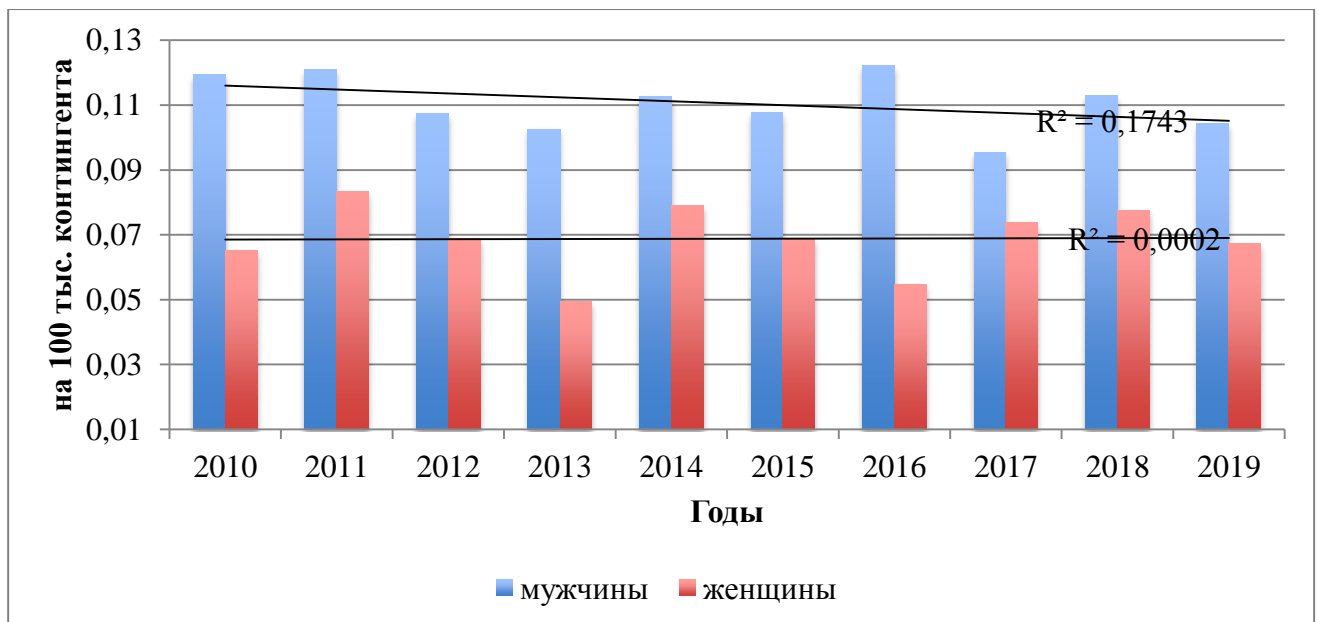


Рисунок 28 – Динамика заболеваемости менингитом, вызванным гемофильной палочкой, среди мужского и женского населения РФ за период 2010-2019 г. ($I^0/0000$)

Таким образом, показатели заболеваемости ГБМ мужского населения были выше, чем показатели заболеваемости ГБМ женского населения.

3.6 Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом городского и сельского населения

Заболеваемость ГФМИ сельского населения была выше, чем заболеваемость городского, однако в 2018 г. и 2019 г. показатели заболеваемости городского населения превысили показатели заболеваемости сельского населения. Заболеваемость сельского населения имела тенденцию к снижению (рисунок 29).

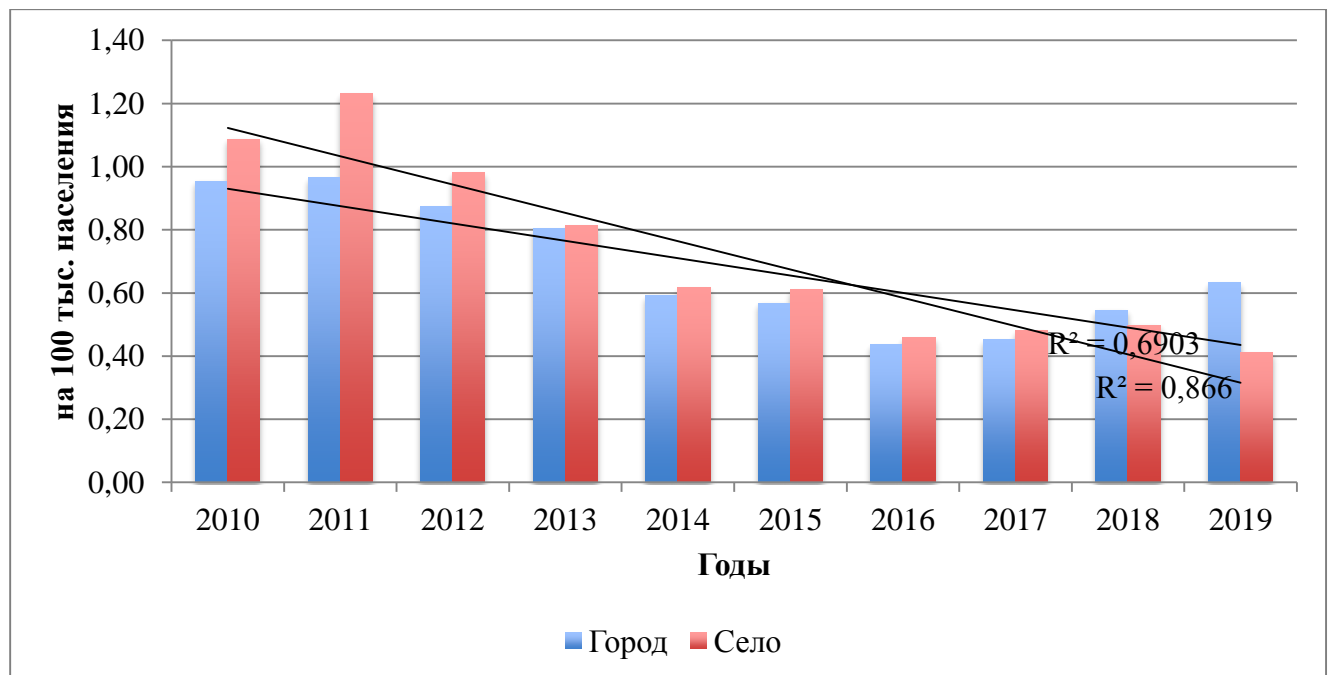


Рисунок 29 – Динамика заболеваемости ГФМИ среди городского и сельского населения РФ за период 2010-2019 г. ($I^0/0000$)

Заболеваемость ПМ городского населения выше, чем сельского, и имеет тенденцию к повышению (рисунок 30).

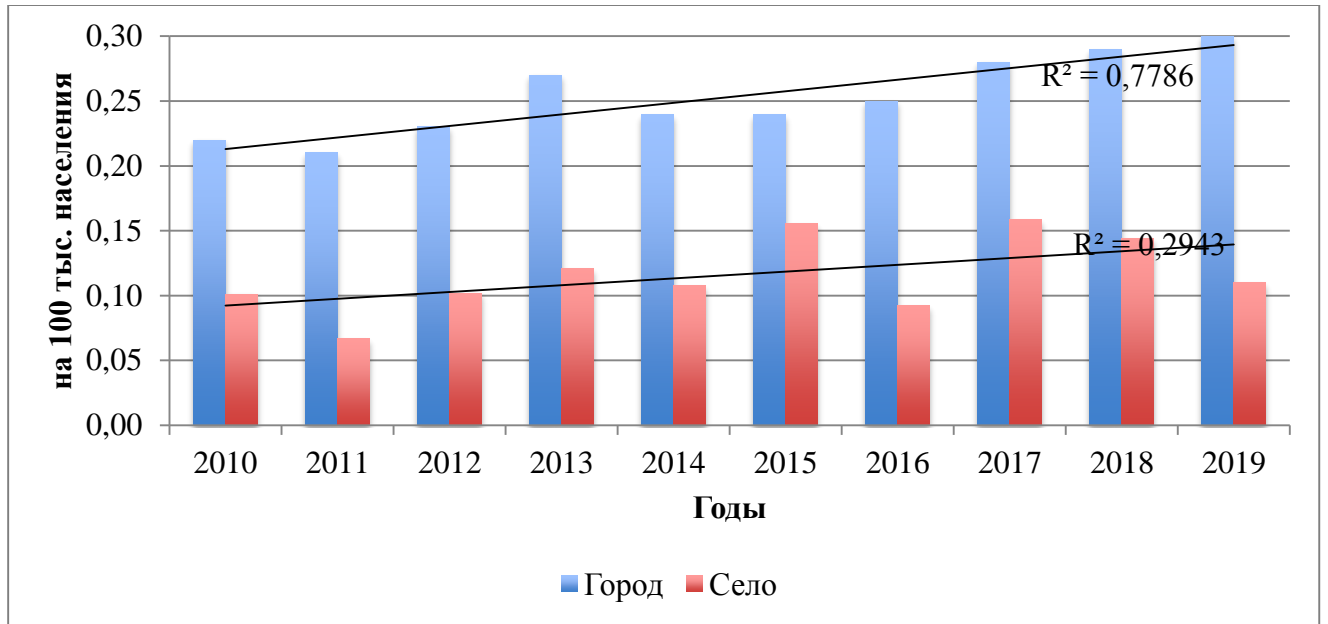


Рисунок 30 – Динамика заболеваемости пневмококковым менингитом среди городского и сельского населения РФ за период 2010-2019 г. ($I^0/0000$)

Заболеваемость менингитом, вызванным гемофильной палочкой, среди городского населения была выше, чем среди сельского во все года десятилетнего периода за исключением 2013 г. (рисунок 31).

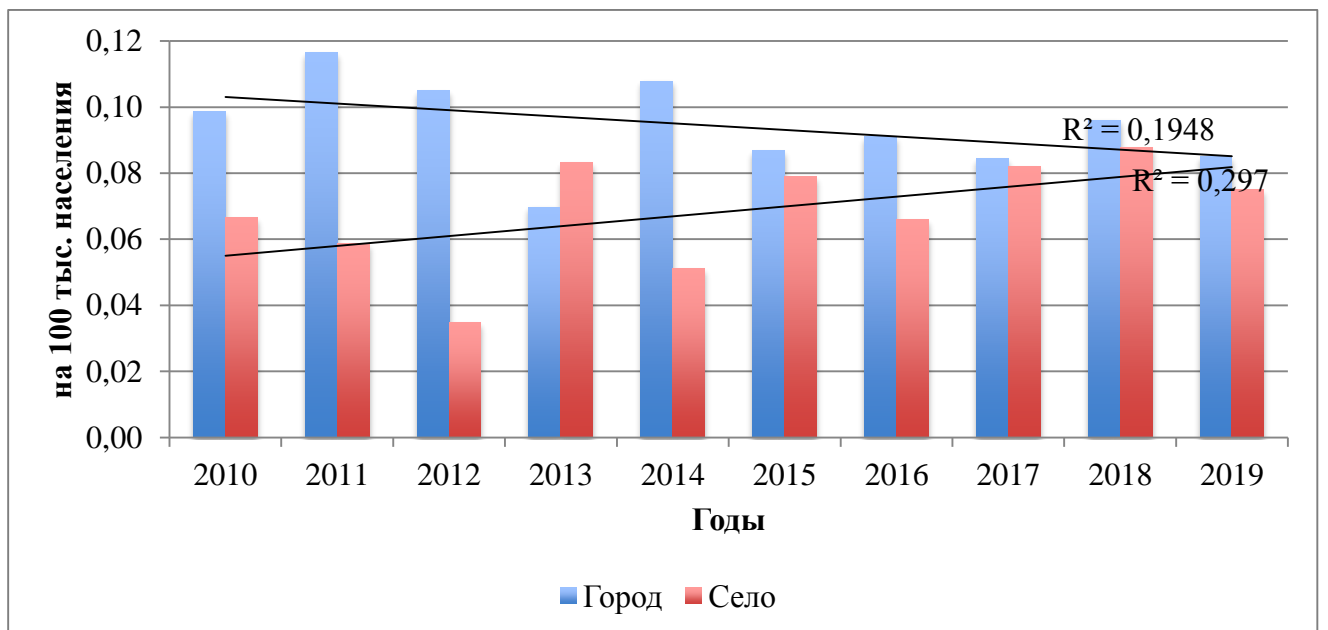


Рисунок 31 – Динамика заболеваемости менингитом, вызванным гемофильной палочкой, среди городского и сельского населения РФ за период 2010-2019 г. ($I^0/0000$)

Следовательно, показатели заболеваемости ГФМИ сельского населения в начале десятилетия были выше, чем заболеваемость городского населения, однако к концу периода заболеваемость городского населения стала выше. Отмечена тенденция снижения заболеваемости ГФМИ сельского населения. Заболеваемость городского населения ПМ и менингитом, вызванным гемофильной палочкой, выше среди городского населения, и в случае пневмококкового менингита имела тенденцию к росту.

3.7 Сезонность случаев гнойного бактериального менингита

Для заболеваемости ГФМИ и ПМ был характерен преимущественно зимне-весенний период (рисунки 32, 33).

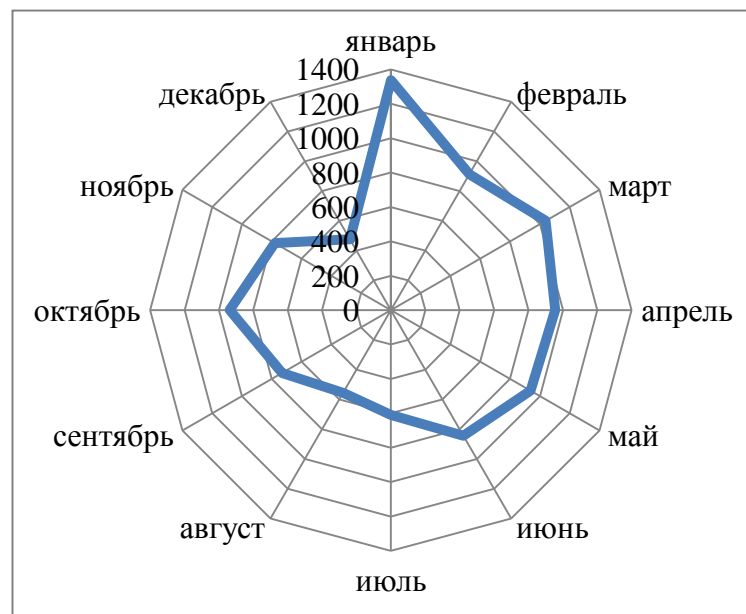


Рисунок 32 – Распределение случаев ГФМИ по месяцам в РФ, 2010-2019 г.

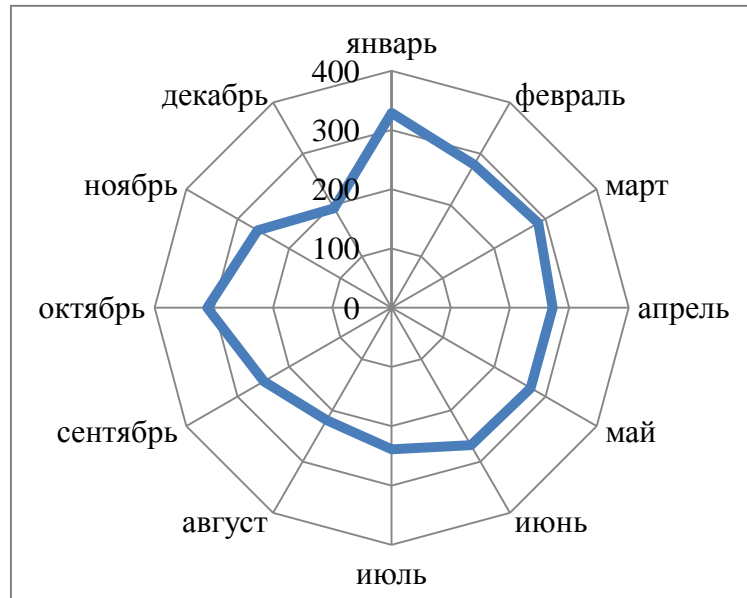


Рисунок 33 – Распределение случаев пневмококкового менингита по месяцам в РФ, 2010-2019 г.

Для заболеваемости менингитом, вызванным гемофильной палочкой, был характерен преимущественно весенне-осенний период года (рисунок 34).

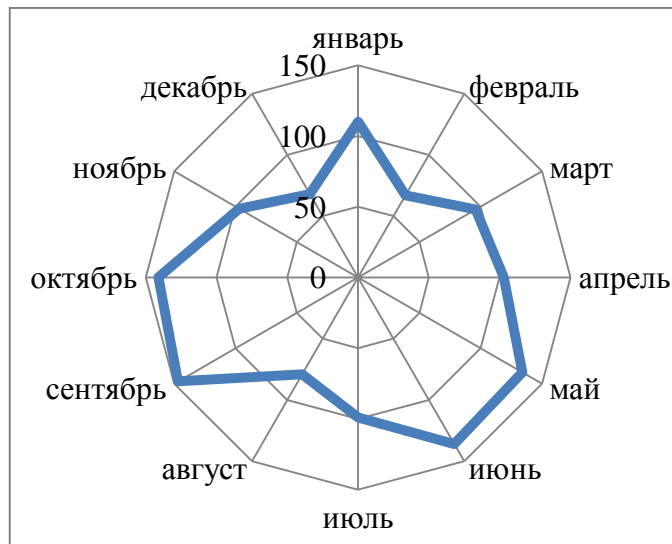


Рисунок 34 – Распределение случаев менингита, вызванного гемофильной палочкой, по месяцам в РФ, 2010-2019 г.

Следовательно, наибольшее число случаев ГФМИ и ПМ пришлось на зимне-весенний период времени, а менингита, вызванного гемофильной палочкой – на весенне-осенний.

3.8 Летальность при гнойном бактериальном менингите

Показатели летальности при ГФМИ и ПМ установлены на более высоком уровне (в среднем 16% и 18% соответственно), чем при менингите, вызванном гемофильной палочкой (8%) (рисунок 35).

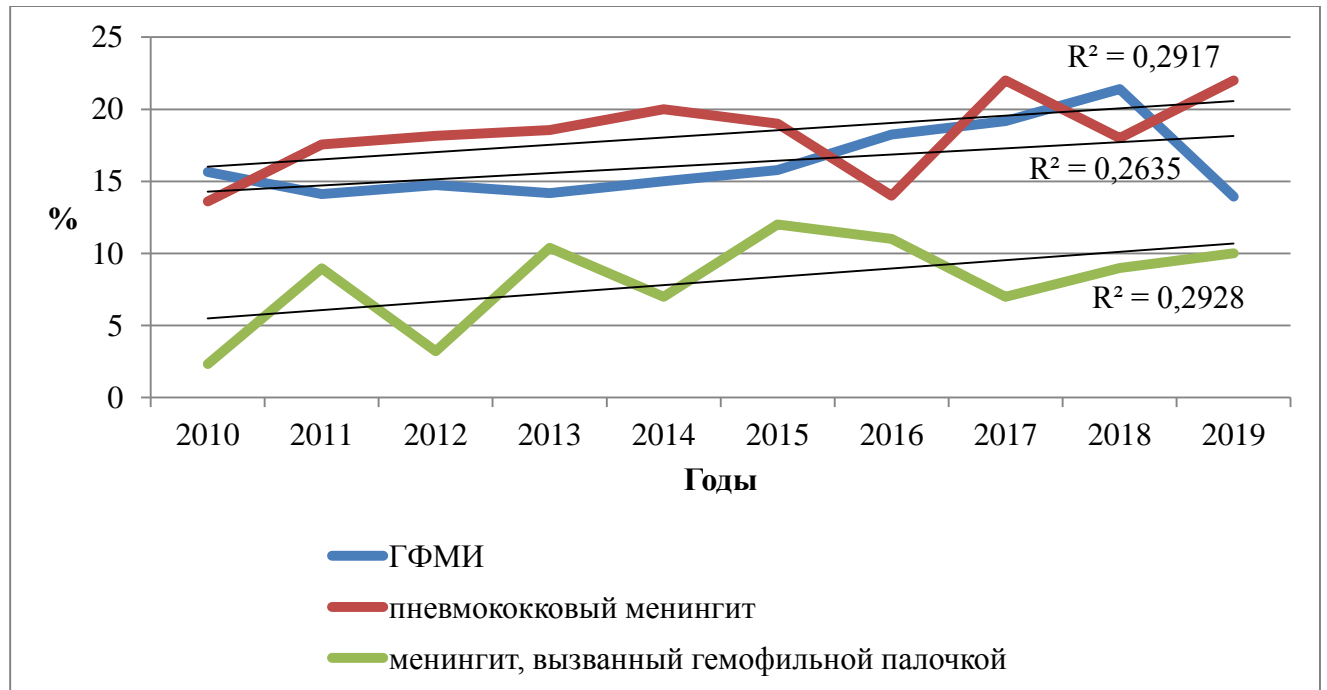


Рисунок 35 – Динамика летальности при ГФМИ, пневмококковом менингите, и менингите, вызванным гемофильной палочкой, в РФ за период 2010-2019 гг.

Показатели летальности при ГФМИ превысили среднероссийский уровень в **СКФО** (все года кроме 2016 г.), составив в среднем 27%; **ЮФО** (все года, кроме 2016 и 2018 гг.), составив в среднем 23%; **ПФО** (все года, кроме 2017 и 2018 гг.), составив в среднем 18%. Для УФО и СФО превышение показателя по стране было отмечено в течении 5 лет (2011, 2014, 2016, 2018, 2019 гг; 2012-2014, 2016, 2017 гг. соответственно); для ДФО – в течении 4 лет (2013, 2016, 2018, 2019 гг.); для СЗФО – в течении 2 лет (2018, 2019 гг.). Не отмечено превышение среднероссийского уровня летальности при ГФМИ в ЦФО (рисунок 36).

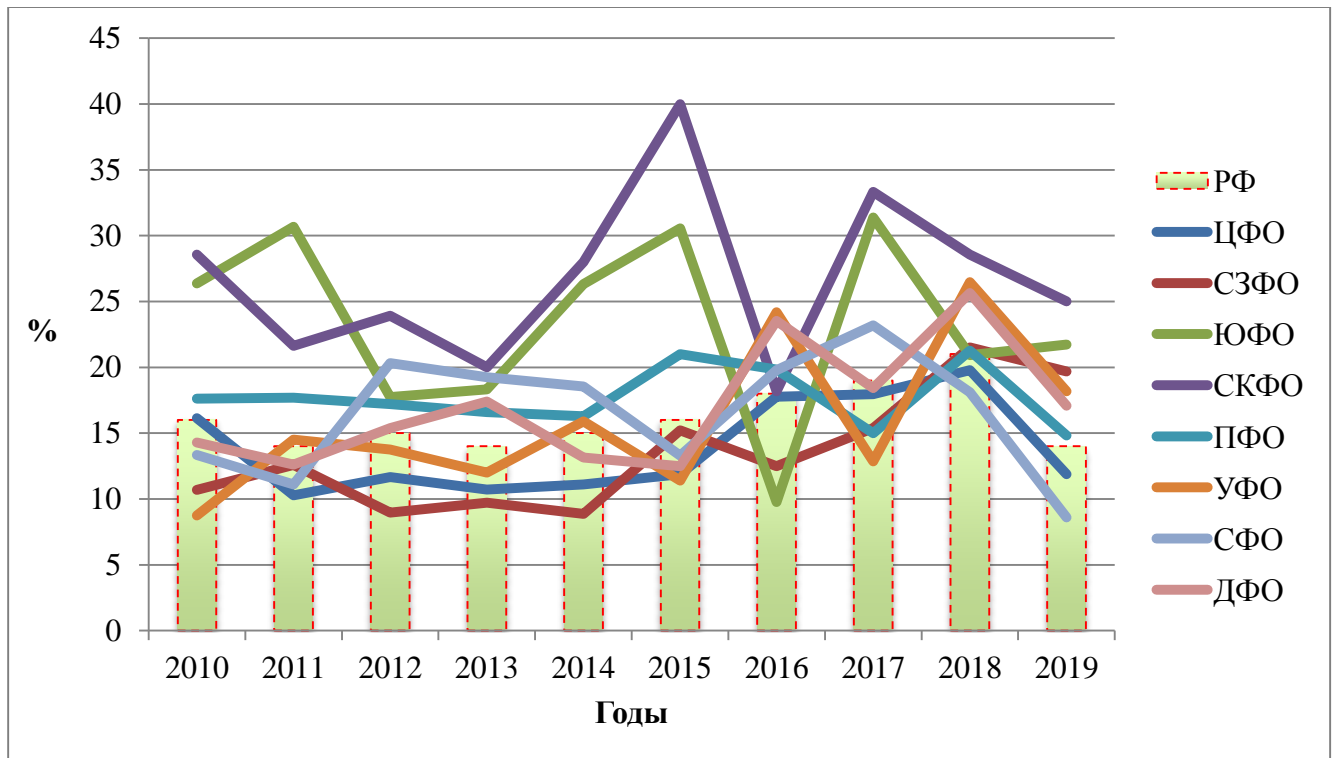


Рисунок 36 – Динамика летальности при ГФМИ по ФО РФ за период 2010-2019 гг.

Показатели летальности при ПМ превысили среднероссийский уровень в **ПФО** (все года, кроме 2016 г.), составив в среднем 26%. Для УФО превышение среднего по стране показателя летальности было характерно в течении 5 лет (2012-2016 гг.); для СЗФО и СФО – в течении 4 лет (2010, 2011, 2016, 2017 гг.; 2012, 2014, 2017, 2019 гг. соответственно); для ЦФО и ДФО – в течении 3 лет (2011, 2016, 2018 гг.; 2013, 2015, 2018 гг. соответственно). В ЮФО значения были выше среднероссийского в 2011 и 2015 гг., в СКФО – в 2013 г. (рисунок 37).

Самые высокие показатели летальности при менингите, вызванном гемофильной палочкой, отмечены преимущественно в **ПФО**, где показатель превышал среднероссийский в течении 7 лет, составив в среднем 11% (в 2010-2012 гг., 2014 г., 2016-2017 гг., 2019 г.), в **СФО** – 13% (2011 г., 2013 г., 2015-2016 гг., 2018-2019 гг.), в **ДФО** – 20% (2011 г., 2015-2019 гг.) (рисунок 38).

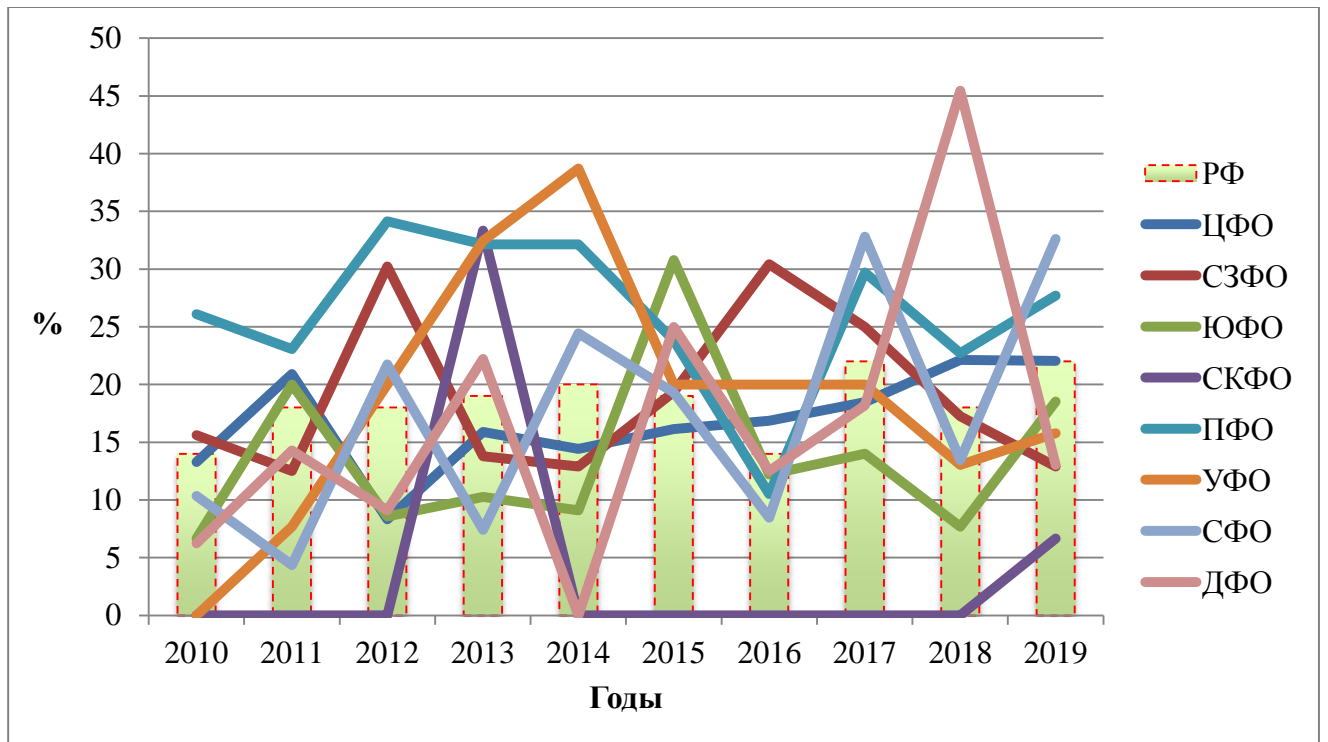


Рисунок 37 – Динамика летальности при пневмококковом менингите по ФО РФ за период 2010-2019 гг.

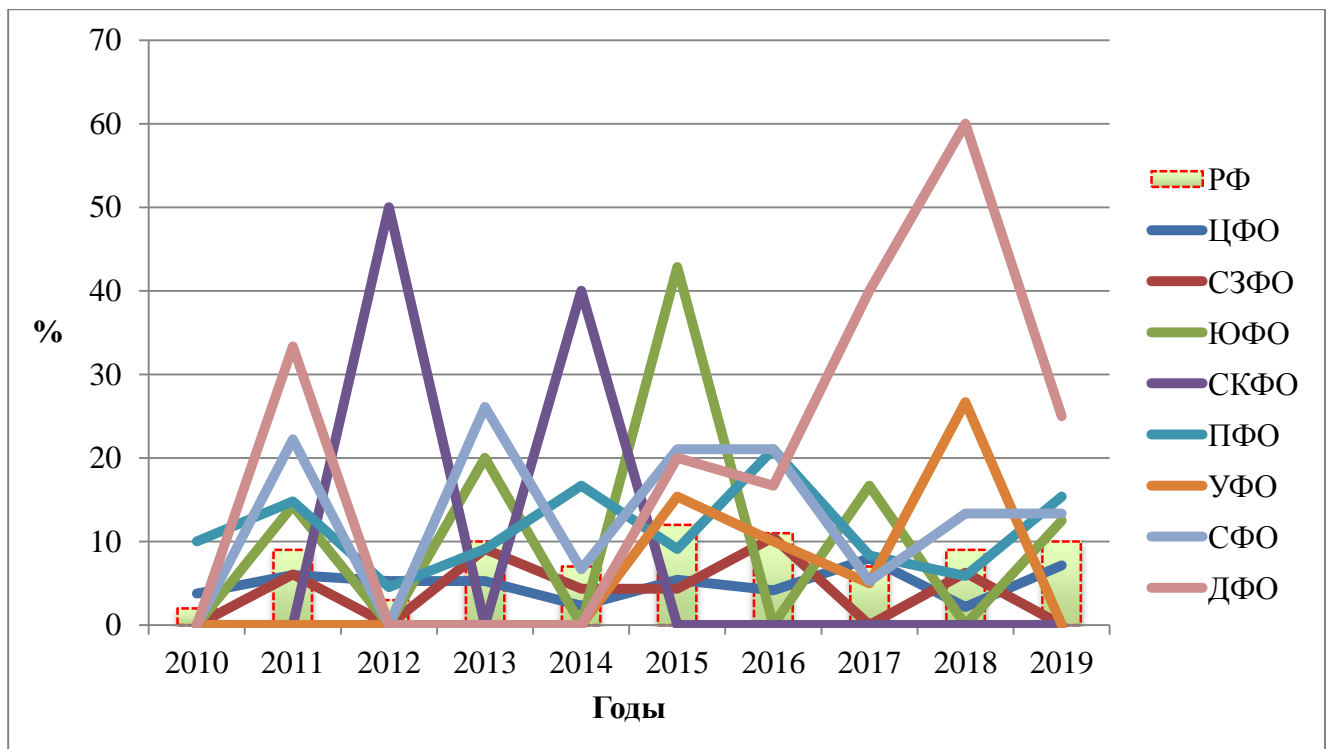


Рисунок 38 – Динамика летальности при менингите, вызванном гемофильной палочкой, по ФО РФ за период 2010-2019 гг.

Летальность при ГФМИ среди детей и лиц старше 15 лет в среднем за весь период наблюдения составила по 16% (рисунок 39).

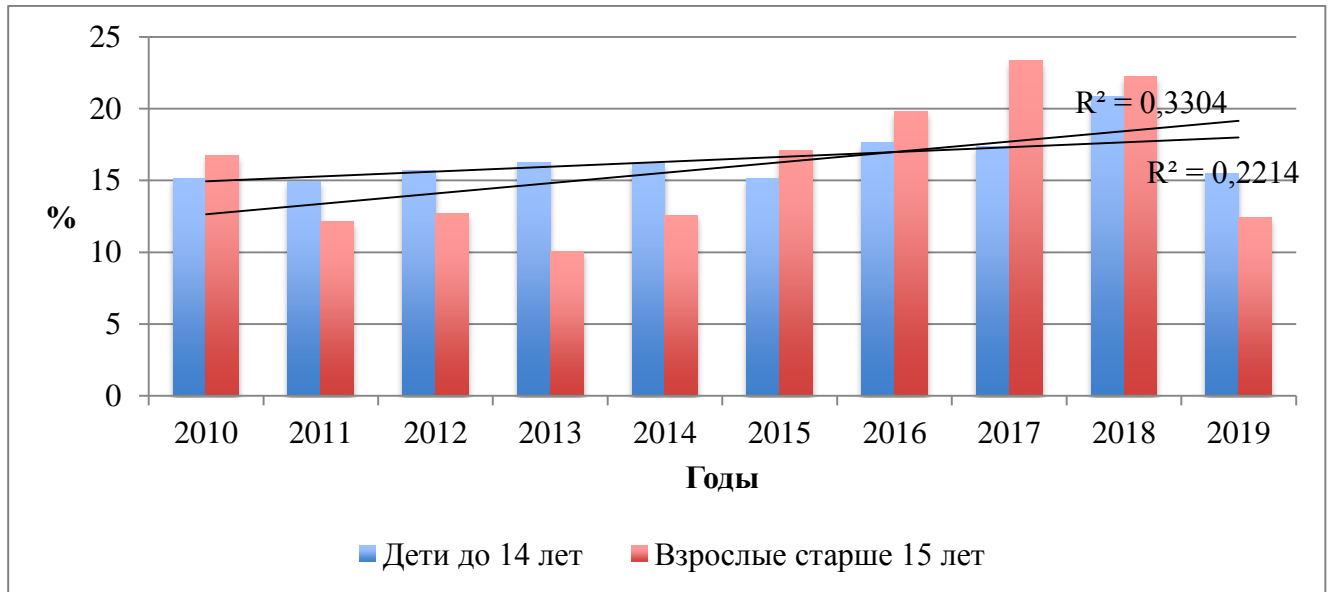


Рисунок 39 – Динамика летальности при ГФМИ среди детей и взрослых РФ за период 2010-2019 гг.

Показатели летальности при ПМ у взрослых оказались выше среди лиц старше 15 лет (в среднем 22%), чем среди детей (10%) (рисунок 40).

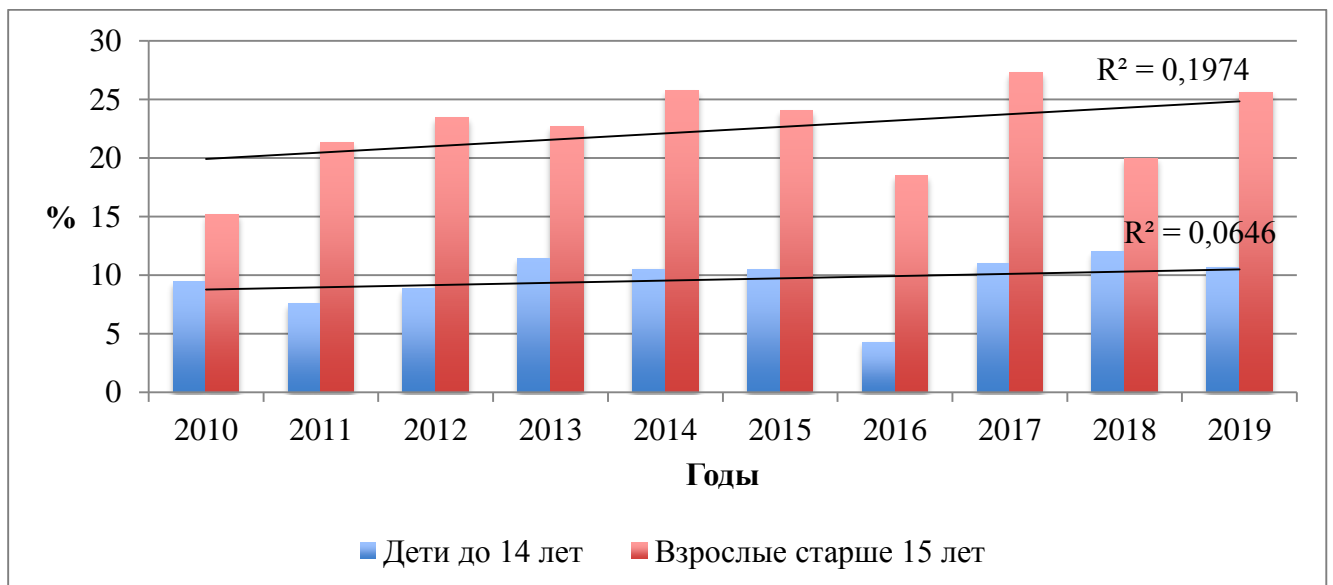


Рисунок 40 – Динамика летальности при пневмококковом менингите среди детей и взрослых РФ за период 2010-2019 гг.

Летальность при менингите, вызванном гемофильной палочкой, составила в среднем за весь период наблюдения 8% среди детей и 10% среди взрослых (рисунок 41).

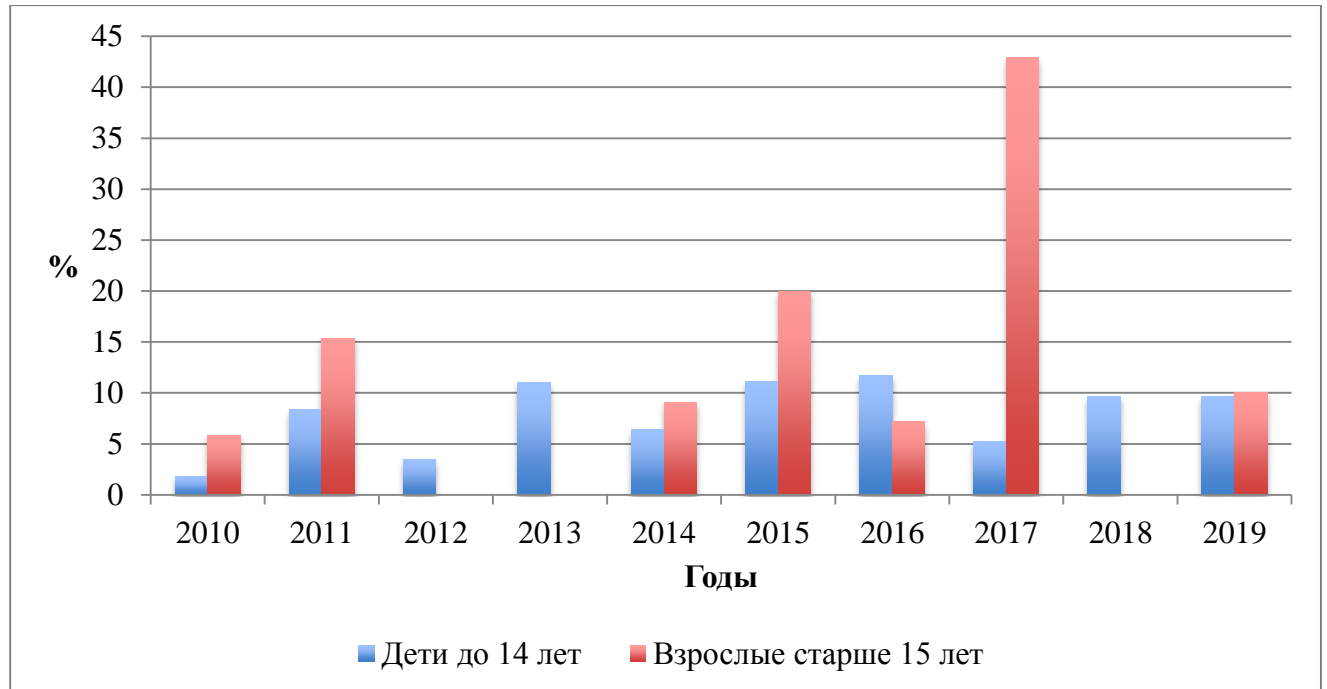


Рисунок 41 – Динамика летальности при менингите, вызванном гемофильной палочкой, среди детей и взрослых РФ за период 2010-2019 гг.

Нами был выполнен анализ зависимости частоты летального исхода при ГБМ в зависимости от различных параметров, а именно: года и сезона наблюдения, ФО РФ, возрастной группы, пола, места проживания и социального статуса заболевшего (таблица 18). В результате post-hoc анализа было установлено статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение частоты летального исхода при ГБМ в 2018 г. (17%), в ЮФО (16%), ПФО (18%), ДФО (16%) по сравнению с другими ФО; для взрослых лиц старше 65 лет (38%), лиц 45-64 лет (26%) и 25-44 лет (17%) по сравнению с детьми; для лиц пенсионного возраста (33%) и неработающих лиц (23%). Показатель летальности при ПМ (19,5%) установлен на существенно более высоком уровне, чем при ГФМИ (15%) и при менингите, вызванным гемофильной палочкой (8%).

Таблица 18 – Результаты сравнения частоты летального исхода при ГБМ в зависимости от различных факторов

Эпидемиологические параметры	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
ФО			
1. ЦФО	1035/8163	12,7	<0,001* p5-1,2,4,6,7<0,001* p3-1,4<0,001* p3-2=0,015* p3-6=0,011* p3-7=0,035* p8-1=0,005* p8-2=0,036* p8-4<0,001* p8-6=0,035*
2. СЗФО	331/2527	13,1	
3. ЮФО	285/1772	16,1	
4. СКФО	120/1134	10,6	
5. ПФО	886/4855	18,2	
6. СФО	511/3867	13,2	
7. УФО	311/2319	13,4	
8. ДФО	206/1300	15,8	
Возраст			
1. 0-4 года	79/634	12,5	<0,001* p8-1,2,3,4,5,6,7<0,001* p7-1,2,3,4,5,6<0,001* p6-1,2,3,4,5<0,001* p1-2=0,009* p1-3=0,026*
2. 5-9 лет	10/190	5,3	
3. 10-14 лет	5/108	4,6	
4. 15-19 лет	7 из 86	8,1	
5. 20-24 года	6 из 97	6,2	
6. 25-44 года	122/711	17,2	
7. 45-64 года	219/831	26,4	
8. Старше 65 лет	142/373	38,1	
Пол			
1. мужской	353/1742	20,3	p=0,355
2. женский	237/1286	18,4	
Место проживания			
Город	504/2569	19,6	p=0,099
Село	75/427	17,6	
Социальный статус			
1. Неорганизованный	61/476	12,8	<0,001*
2. Организованный	22/265	8,3	
3. Учащийся	12/252	4,8	

Продолжение таблицы 18

Эпидемиологические параметры	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
4. Работающие	58/403	14,4	p7-1,2,3,4,5,6<0,001* p5-1,2,3,4,6<0,001* p4-2=0,024* p4-3<0,001* p4-6=0,021* p1-3=0,001* p1-6=0,049*
5. Неработающие	175/761	23	
6. Служащие	8/123	6,3	
7. Пенсионеры	210/634	33,1	
Сезон года			
1. Зима	131/590	22,2	
2. Весна	179/960	18,6	
3. Лето	123/690	17,8	
4. Осень	157/790	19,9	
Годы			
1. 2010	412/3166	13	<0,001* p9-1,2,3,4,7,10<0,001* p8-1=0,005* p8-2=0,003* p8-3<0,001* p8-4=0,020* p5-2=0,049* p6-1=0,022* p5-3=0,005* p6-2=0,016* p6-3=0,001*
2. 2011	412/3204	12,9	
3. 2012	376/2737	12,1	
4. 2013	387/2868	13,5	
5. 2014	379/2515	15,1	
6. 2015	372/2391	15,6	
7. 2016	311/2176	14,3	
8. 2017	353/2168	16,3	
9. 2018	370/2127	17,4	
10. 2019	313/2209	14,2	
Возбудитель			
1. Nm	925/6008	15,4	<0,001* p2-1,3,5<0,001* p4-1,3,5<0,001* p1-3,5<0,001*
2. St.pn	590/3030	19,5	
3. Hi	102/1229	8,3	
4. другие	396/2053	19,3	
5. отр	1672/13617	12,3	

Рассмотрим летальность при различной этиологии ГБМ более подробно. Была проанализирована зависимость частоты летального исхода при ГФМИ, ПМ и менингите, вызванном гемофильной палочкой, от различных параметров (таблицы 19-21).

В результате проведенного исследования было установлено статистически значимое увеличение частоты летального исхода при ГФМИ в 2018 г. (23%) по сравнению с первыми годами изучаемого периода; ЮФО (21%), СКФО (21%) и ПФО (18%) по сравнению с ЦФО и СЗФО; среди заболевших в возрастных группах от 65 лет и старше (32%), 45-64 лет (18%), 25-44 года (15%), детей до 5 лет (17,5%); лиц женского пола (17%); лиц, проживающих в сельской местности (18%); пенсионеров (25%) по сравнению с лицами других социальных статусов; при клинической форме заболевания – менингококкцемии (27%) (таблица 19).

Таблица 19 – Результаты сравнения частоты летального исхода при ГФМИ в зависимости от различных факторов

Эпидемиологические параметры	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
ФО			
1. ЦФО	265/2075	12,8	<0,001* p3-1=0,001* p3-2=0,002* p4-1=0,023* p4-2=0,023* p5-1=0,001* p5-2=0,009
2. СЗФО	82/672	12,2	
3. ЮФО	73/345	21,2	
4. СКФО	32/153	20,9	
5. ПФО	202/1126	17,9	
6. СФО	134/836	16	
7. УФО	85/502	16,9	
8. ДФО	52/299	17,4	
Возраст			
1. 0-4 года	483/2765	17,5	<0,001* p6-2<0,001* p8-1,2,3,4,5,6,7<0,001*
2. 5-9 лет	39/506	7,7	
3. 10-14 лет	21/208	7,5	

Продолжение таблицы 19

Эпидемиологические параметры	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
4. 15-19 лет	59/499	11,8	<p>p6-3=0,003* p7-2,3<0,001* p6-4=0,043* p7-4=0,011* p7-5=0,016* p1-2,3<0,001* p1-4=0,011* p1-5=0,016* p=0,007* p1-2=0,002* p=0,009* p1-2=0,010* <0,001* p7-1=0,009* p7-2,3,4,5<0,001* p7-6=0,016* p2-3<0,001* p1-5=0,009* p=0,939</p>
5. 20-24 года	49/414	11,8	
6. 25-44 года	125/831	15	
7. 45-64 года	100/560	17,9	
8. Старше 65 лет	49/153	32	
Пол			
1. муж	468/3321	14,1	
2. жен	457/2686	17	
Место проживания			
Город	664/4551	14,6	
Село	246/1380	17,8	
Социальный статус			
1. Неорганизованный	424/2397	17,7	
2. Организованный	73/657	11,1	
3. Учащийся	96/878	10,9	
4. Работающие	78/563	13,9	
5. Неработающие	124/918	13,5	
6. Служащие	28/191	14,7	
7. Пенсионеры	69/278	24,8	
Сезон года			
1. Зима	186/1207	15,4	
2. Весна	328/2147	15,3	
3. Лето	176/1173	15	
4. Осень	235/1481	15,9	
Годы			
1. 2010	84/619	13,6	
2. 2011	82/731	11,2	
3. 2012	96/692	13,9	
4. 2013	93/711	13,1	

Продолжение таблицы 19

Эпидемиологические параметры	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
5. 2014	77/535	14,4	<0,001* p9-1,2,3,4<0,001* p8-2=0,001* p8-4=0,031* p7-2=0,002* p7-4=0,039* p6-2=0,039*
6. 2015	87/538	16,2	
7. 2016	82/438	18,7	
8. 2017	88/466	18,9	
9. 2018	136/589	23,1	
10. 2019	100/689	14,5	
Клиническая форма			
1. Менингит	129/1664	7,8	
2. Менингококцемия	441/1628	27,1	
3. Смешанная форма	314/2538	12,4	

Статистически значимое увеличение частоты летального исхода при ПМ установлено в ПФО (27%), по сравнению с другими ФО; среди заболевших в возрастных группах от 65 лет и старше (38%), 45-64 лет (26%), 25-44 года (17%), детей до 5 лет (13%) по сравнению с более старшими детьми; среди пенсионеров (33%) и неработающих лиц (23%) по сравнению с лицами другого социального статуса (таблица 20).

Таблица 20 – Результаты сравнения частоты летального исхода при пневмококком менингите в зависимости от различных факторов

Эпидемиологические параметры	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
ФО			<0,001* p5-1=0,002* p5-2=0,05* p5-3<0,001*
1. ЦФО	184/989	18,6	
2. СЗФО	59/298	19,8	
3. ЮФО	42/310	13,5	

Продолжение таблицы 20

Эпидемиологические параметры	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
4. СКФО	2 из 67	3	p5-4<0,001* p5-6=0,019* p5-7=0,044* p7-4=0,004* p7-3=0,044*
5. ПФО	139/517	26,9	
6.СФО	81/423	19,1	
7. УФО	64/310	20,6	
8. ДФО	19/116	16,4	
Возраст			<0,001* p8-1,2,3,4,5,6,7<0,001* p7-1,2,3,4,5,6<0,001* p6-1,2,3,4,5<0,001* p1-2=0,009* p1-3=0,026*
1. 0-4 года	79/634	12,5	
2. 5-9 лет	10/190	5,3	
3. 10-14 лет	5/108	4,6	
4. 15-19 лет	7 из 86	8,1	
5. 20-24 года	6 из 97	6,2	
6. 25-44 года	122/711	17,2	
7. 45-64 года	219/831	26,4	
8. Старше 65 лет	142/373	38,1	
Пол			p=0,355
1. муж	353/1742	20,3	
2. жен	237/1286	18,4	
Место проживания			p=0,099
Город	504/2569	19,6	
Село	75/427	17,6	
Социальный статус			<0,001* p7-1,2,3,4,5,6<0,001* p5-1,2,3,4,6<0,001* p4-2=0,024 p4-3<0,001* p4-6=0,021* p1-3=0,001* p1-6=0,049*
1. Неорганизованный	61/476	12,8	
2. Организованный	22/265	8,3	
3. Учащийся	12/252	4,8	
4. Работающие	58/403	14,4	
5. Неработающие	175/761	23	
6. Служащие	8/123	6,3	
7. Пенсионеры	210/634	33,1	

Продолжение таблицы 20

Эпидемиологические параметры	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
Сезон года			p=0,212
1. Зима	131/590	22,2	
2. Весна	179/960	18,6	
3. Лето	123/690	17,8	
4. Осень	157/790	19,9	p=0,034
Годы			
1. 2010	37/272	13,6	
2. 2011	43/238	18,1	
3. 2012	51/275	18,5	
4. 2013	62/319	19,4	
5. 2014	61/285	21,4	
6. 2015	62/295	21	
7. 2016	44/296	14,9	
8. 2017	82/347	23,6	
9. 2018	66/345	19,1	
10. 2019	82/358	22,9	

Частота летального исхода при менингите, вызванном гемофильной палочкой, была статистически значимо выше в ПФО (12%), СФО (15%) и ДФО (18,5%) по сравнению с ЦФО и СЗФО; среди неорганизованных детей (9%) по сравнению с организованными (таблица 21).

Таблица 21 – Результаты сравнения частоты летального исхода при менингите, вызванном гемофильной палочкой, в зависимости от различных факторов

Летальный исход	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
ФО			<0,001* p5-1=0,015* p5-2=0,016* p6-1=0,002* p6-2=0,003* p8-1=0,002* p8-2=0,002*
1. ЦФО	19/372	5,1	
2. СЗФО	8/198	4	
3. ЮФО	7 из 65	10,8	
4. СКФО	3 из 54	5,3	
5. ПФО	24/199	12,1	
6. СФО	22/150	14,7	
7. УФО	9/134	6,7	
8. ДФО	10 из 54	18,5	
Возраст			p=0,390
1. 0-4 года	89/1046	8,5	
2. 5-9 лет	2 из 55	3,6	
3. 10-14 лет	0/20	0	
4. 15-19 лет	0/11	0	
5. 20-24 года	0/7	0	
6. 25-44 года	6 из 44	13,6	
7. 45-64 года	3 из 39	10,3	
8. Старше 65 лет	2 из 17	11,8	
Пол			p=0,601
1. муж	62/712	8,7	
2. жен	40/517	7,7	p=0,451
Место проживания			
Город	75/963	7,8	
Село	26/255	10,2	<0,001* p1-2=0,011* p5-2=0,002*
Социальный статус			
1. Неорганизованный	67/716	9,4	
2. Организованный	16/364	4,4	
3. Учащийся	0/39	0	

Продолжение таблицы 21

Летальный исход	Абсолютное число летальных случаев / число заболевших	Показатель летальности (%)	p-value
4. Работающие	0/29	0	p=0,273
5. Неработающие	6 из 30	20	
6. Служащие	2 из 11	18,2	
7. Пенсионеры	2 из 24	8,3	
Сезон года			
1. Зима	17/180	9,4	
2. Весна	38/370	10,3	
3. Лето	22/307	7,2	
4. Осень	25/372	6,7	
Годы			
1. 2010	3/128	2,3	p=0,056
2. 2011	13/143	9,1	
3. 2012	4/121	3,3	
4. 2013	11 из 97	11,3	
5. 2014	9/130	6,9	
6. 2015	15/121	12,4	
7. 2016	14/122	11,5	
8. 2017	9/118	7,6	
9. 2018	12/129	9,3	
10. 2019	12/120	10	

Таким образом, за 10 лет в РФ от ГБМ умерли 3 690 человек, общий показатель летальности составил 14%. Летальность при ГФМИ и ГБМНМиНЭ не имела тенденцию к росту или снижению. Из трех основных возбудителей ГБМ наибольший показатель летальность был определен для ПМ (19,5%). Показатель летальности при ГФМИ составил 15% (на основании лабораторно подтвержденных случаев), при менингите, вызванном гемофильной палочкой, – 8%. Нами были определены периоды, территории и группы лиц, характеризующиеся

наивысшей частотой летальности при ГБМ разной этиологии. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Уязвимые по летальному исходу от ГФМИ категории в РФ

Параметры	ГФМИ		Пневмококковый менингит		Менингит, вызванный гемофильной палочкой		ГБМ, все причины			
Годы	2018	23%	–	–	–	–	2018	17%		
							2017	16%		
ФО РФ	СКФО	21%	ПФО	27%	ДФО	19%	ДФО	18%		
	ЮФО	21%					СФО	15%	ЮФО	16%
	ПФО	18%					ПФО	12%	ДФО	16%
Возраст	>65 лет	32%	>65 лет	38%	–	–	>65 лет	38%		
	45-64 г	18%	45-64 г	26%			45-64 г	26%		
	до 5 лет	18%								
Пол	Жен	17%	–	–	–	–	–	–		
Место жит.	Село	18%	–	–	–	–	–	–		
Соц.статус	Пенс.	25%	пенс.	33%	неорг.	9%	пенс.	33%		
			н/р лица	23%			дети	н/р лица	23%	
Доп.	клиническая форма: менингококкцемия;	28%	–	–	–	–	–	–		

Частота летальности при ГБМ, и ГФМИ в частности, была выше в конце изучаемого периода. В ПФО отмечены самые высокие показатели летальности как при ГБМ в целом, так и в отдельности по основным возбудителям. Наиболее уязвимой возрастной группой по летальности при ГБМ, и в частности ГФМИ и ПМ, оказались лица от 45 и старше, с самыми высокими показателями в возрастной группе старше 65 лет, где каждый 2-3 случай болезни заканчивался летальным исходом. Частота летальности в зависимости от социального статуса больного

была выше при заболевании лиц пенсионного возраста при ГБМ в целом, а также при ГФМИ и ПМ в частности. Менингит, вызванный гемофильной палочкой, наиболее часто заканчивался летальным исходом у неорганизованных детей (т.е. детей, не посещающих детские дошкольные учреждения) по сравнению с организованными. Не выявлено статистически значимых различий при сравнении частоты летальности по полу и месту жительства больного, за исключением ГФМИ, при которой летальный исход был существенно выше у лиц женского пола, и лиц, проживающих в сельской местности. Дополнительно в случае ГФМИ была проанализирована частота летального исхода при различных клинических формах ГФМИ. Так, самые высокие показатели летальности отмечены при менингококкцемии по сравнению с менингитом и смешанной формой ГФМИ.

3.9 Смертность при гнойном бактериальном менингите

Смертность при ГФМИ за весь период наблюдения составила 0,11 на 100 тыс. населения, при ПМ – 0,04 на 100 тыс. населения, при менингите, вызванном гемофильной палочкой – 0,007 на 100 тыс. населения. Отсутствуют тенденции к росту или снижению смертности при ГБМ (рисунок 42).

Самые высокие показатели смертности при ГФМИ отмечены в СФО (в среднем за период 0,14 на 100 тыс. населения) и ДФО (в среднем 0,13 на 100 тыс. населения) (рисунок 43).

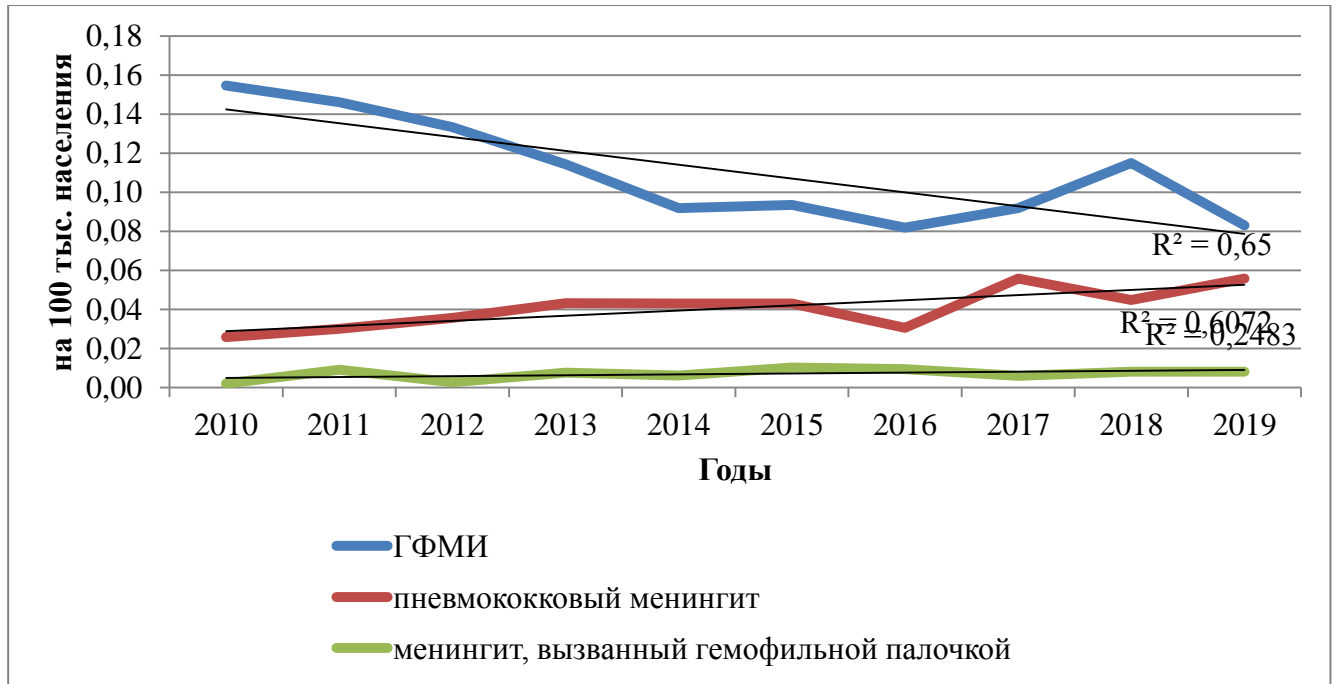


Рисунок 42 – Динамика смертности при ГФМИ, пневмококковом менингите, и менингите, вызванным гемофильной палочкой, в РФ за период 2010-2019 гг.
($\Gamma^0/0000$)

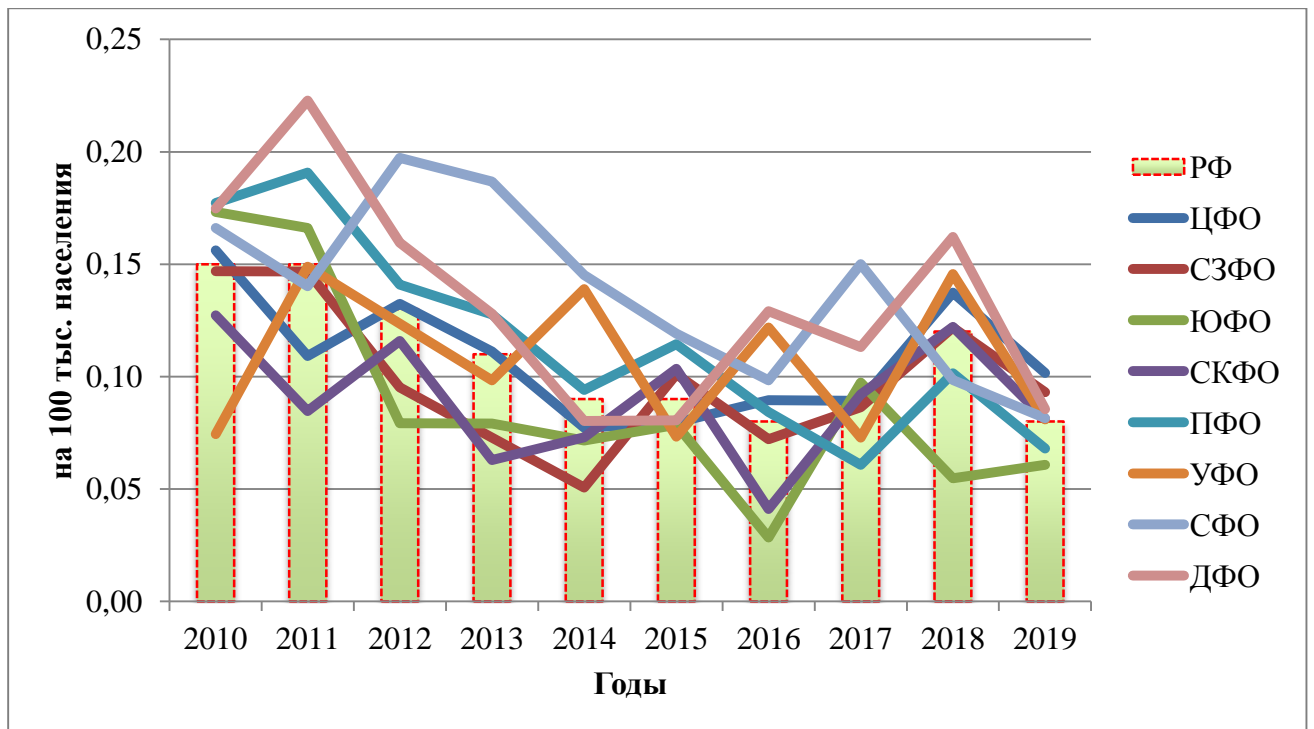


Рисунок 43 – Динамика смертности при ГФМИ по ФО РФ за период 2010-2019 гг.
($\Gamma^0/0000$)

Показатель смертности при ПМ в ЦФО в течении 6 лет превышал среднероссийский и в среднем составил 0,05 на 100 тыс. населения (рисунок 44).

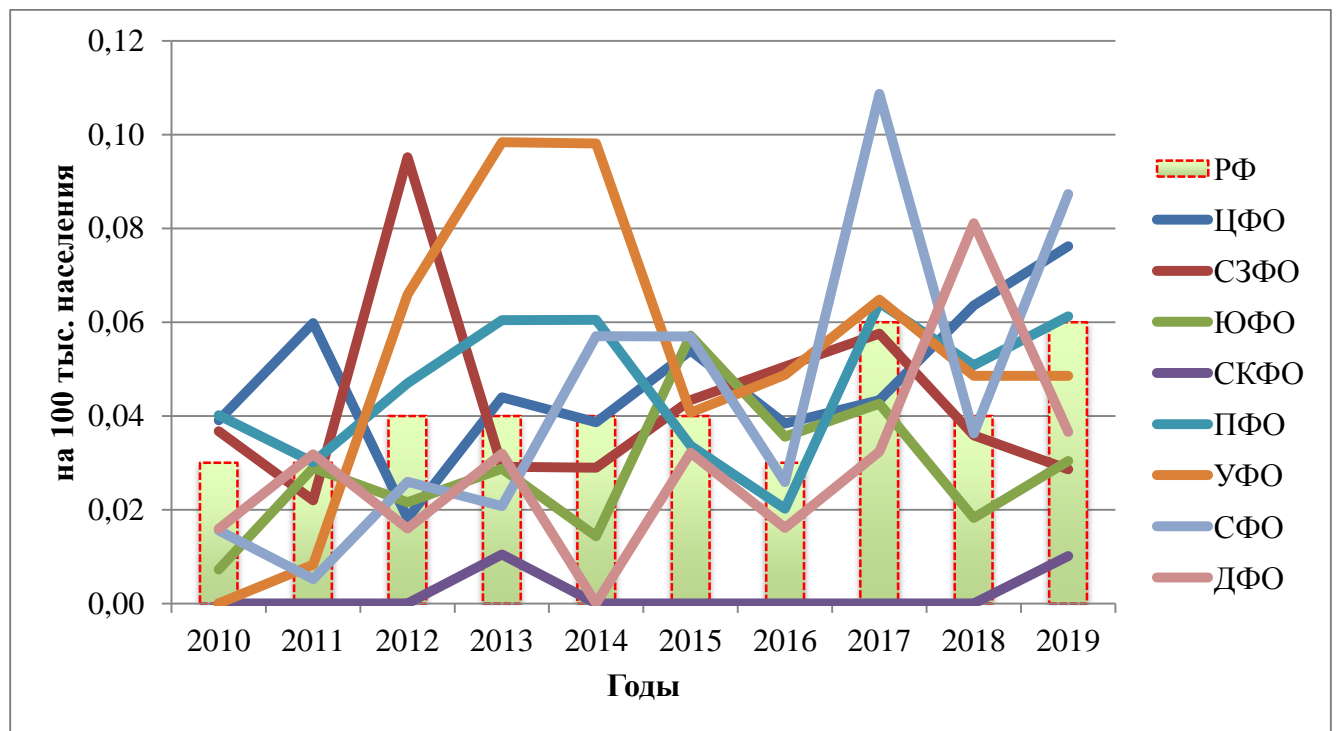


Рисунок 44 – Динамика смертности при пневмококковом менингите по ФО РФ за период 2010-2019 гг. ($\Gamma^0/0000$)

Самые высокие показатели смертности при менингите, вызванном гемофильной палочкой, отмечены для СФО и ДФО, где они превышали среднероссийский в течение 6 лет, составив в среднем 0,012 и 0,015 на 100 тыс. населения соответственно (рисунок 45).

В возрастном аспекте показатель смертности при ГФМИ был выше среди детей, при этом тенденция смертности за изучаемый период снижалась. В среднем показатель смертности среди детей составил 0,47 на 100 тыс. контингента, среди взрослых – 0,04 на 100 тыс. контингента (рисунок 46).

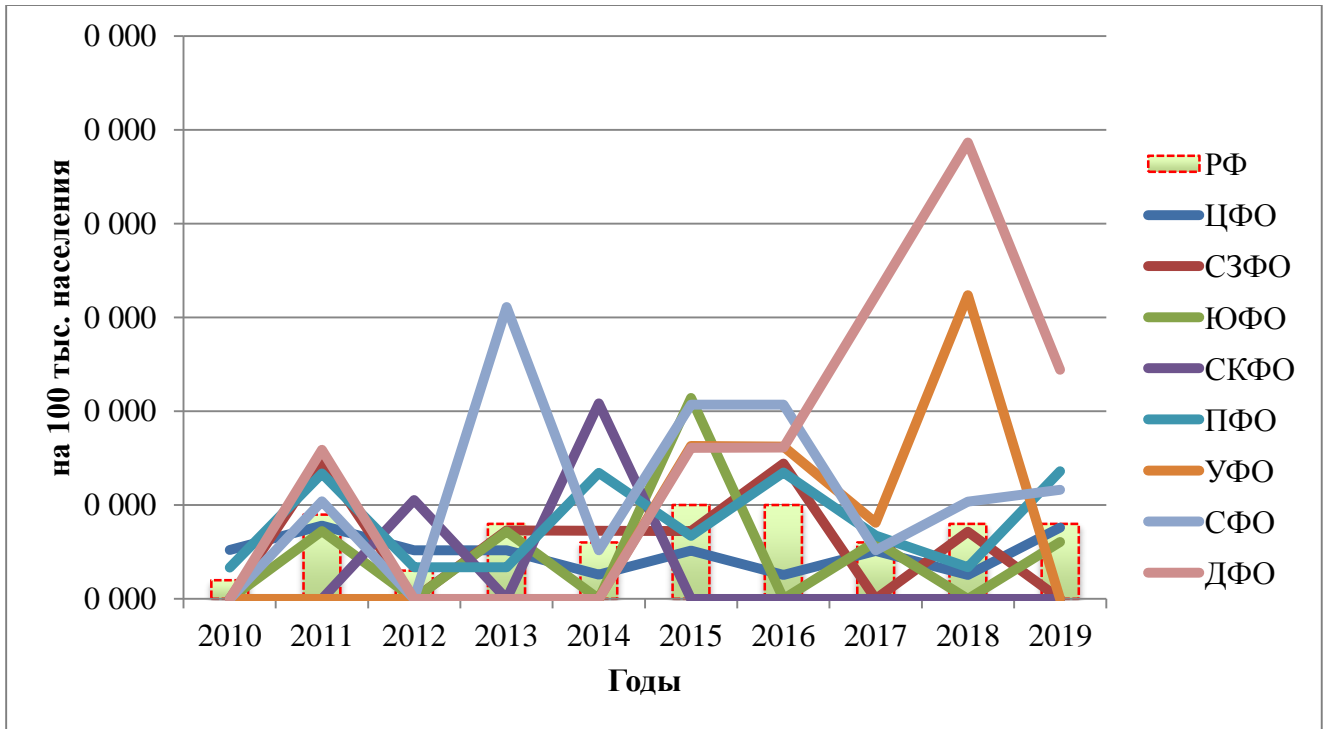


Рисунок 45 – Динамика смертности при менингите, вызванном гемофильной палочкой, по ФО РФ за период 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

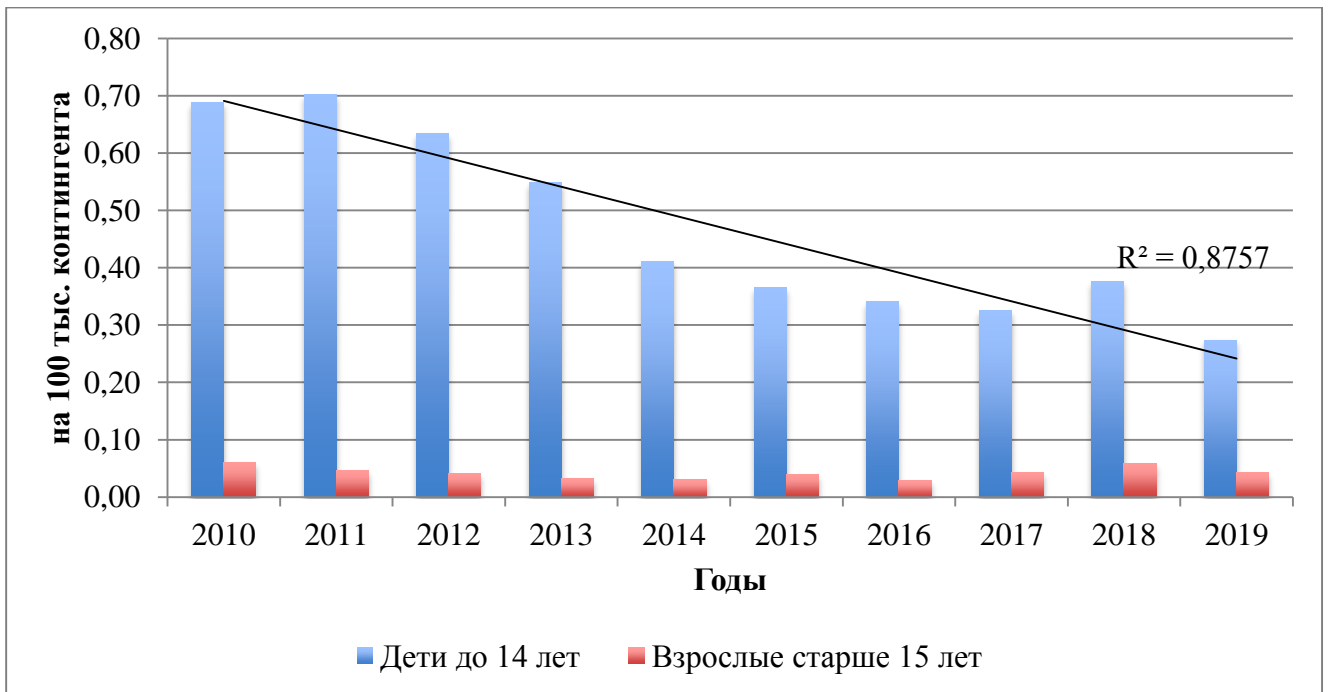


Рисунок 46 – Динамика смертности при ГФМИ среди детей и взрослых за период 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

Показатели смертности при ПМ среди детей и взрослых не претерпевали существенных отличий друг от друга, в среднем за весь период наблюдения составив по 0,04 на 100 тыс. контингента. В начале изучаемого периода показатель был выше среди детей (2010, 2012, 2013 гг.), далее в 2016, 2017, 2019 гг. наибольшие показатели были отмечены среди взрослых. Тенденция смертности при ПМ детей и взрослых не имеет тенденции к росту или снижению (рисунок 47).

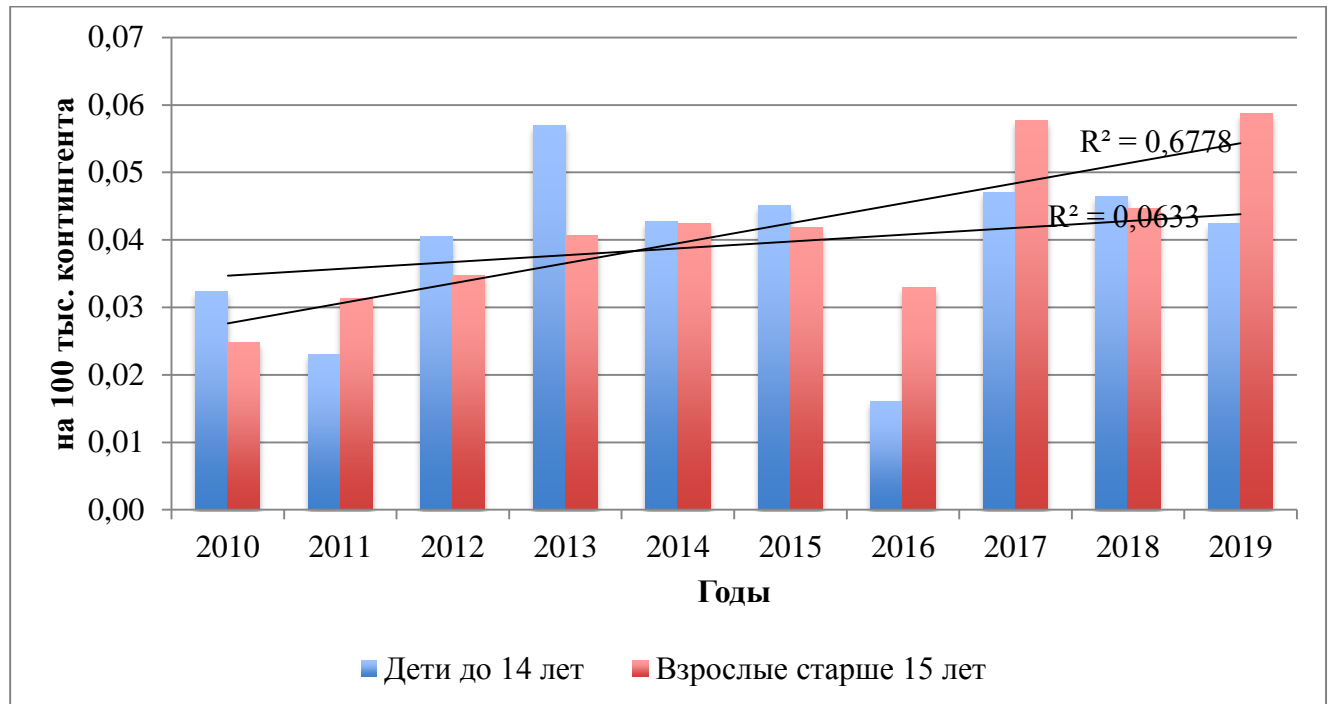


Рисунок 47 – Динамика смертности при пневмококковом менингите среди детей и взрослых за период 2010-2019 гг. ($\Gamma^0/0000$)

Подавляющее большинство случаев менингита, вызванного гемофильной палочкой, с летальным исходом, отмечены среди детского населения (0,04 на 100 тыс. контингента). Тенденция смертности в этой категории лиц не имеет тенденции к росту или снижению (рисунок 48).

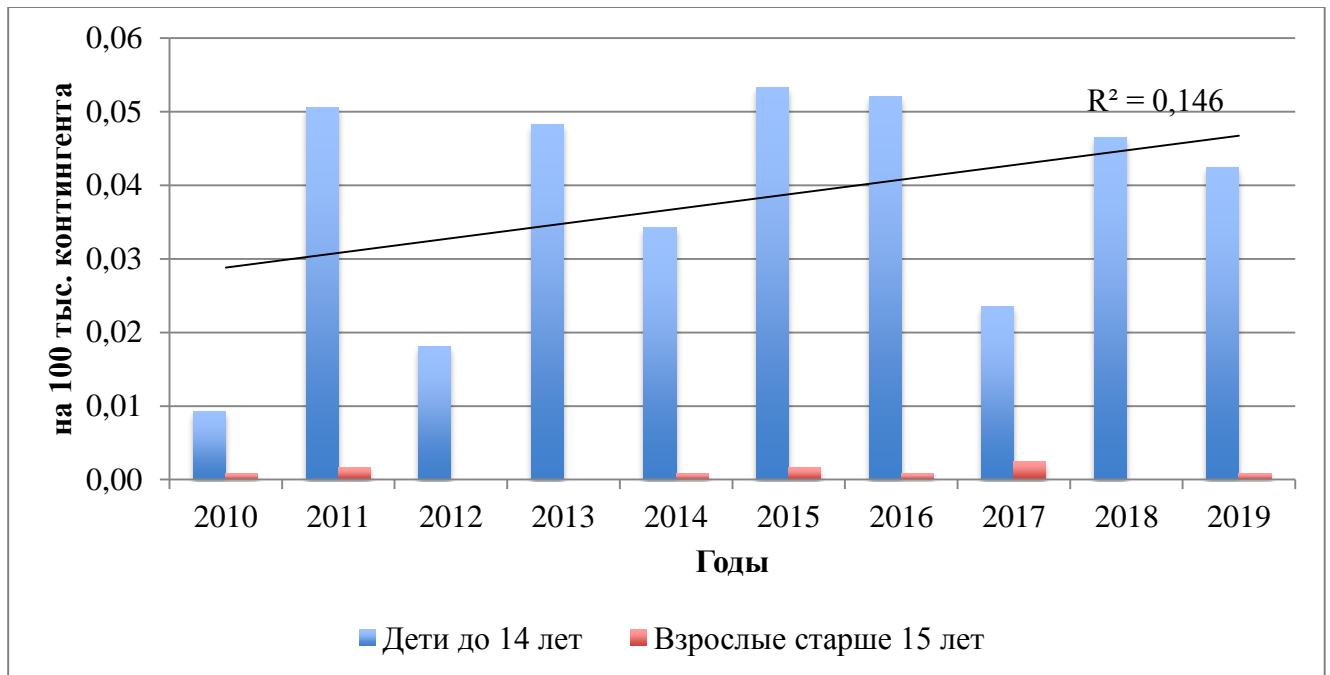


Рисунок 48 – Динамика смертности при менингите, вызванном гемофильной палочкой, среди детей и взрослых за период 2010-2019 гг. ($I^0/0000$)

Таким образом, смертность при ГБМ за весь период наблюдения составила 0,25 на 100 тыс. населения, в частности при ГФМИ – 0,11 на 100 тыс. населения, при менингитах неменингококковой и неясной этиологии – 0,14 на 100 тыс. населения. Нами впервые были установлены показатели смертности при ПМ – 0,04 на 100 тыс. населения, а также при менингите, вызванном гемофильной палочкой, – 0,007 на 100 тыс. населения. Тенденции к росту или снижению смертности от ГБМ отсутствуют. Самые высокие показатели смертности при ГФМИ и менингите, вызванном гемофильной палочкой, отмечены в СФО и ДФО, при ПМ – в ЦФО. Наиболее уязвимыми в отношении смертности при ГФМИ и менингите, вызванном гемофильной палочкой, являются дети до 14 лет, при этом тенденция смертности детей от ГФМИ снижается. Смертность при ПМ и менингите, вызванном гемофильной палочкой, не имела тенденции к росту или снижению. Показатель смертности среди детей и взрослых при ПМ охарактеризовался равными величинами.

С целью установления роли ГБМ в структуре причин смерти от инфекционной патологии в РФ, нами была проанализирована Форма № 2

Федерального статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2019 г. Было показано, что менингококковая, пневмококковая и гемофильная инфекция входят в десятку основных причин смерти от инфекционных болезней среди всего населения РФ и в частности детей до 17 лет (рисунки 49, 50). В общей структуре причин смерти от инфекционной причины МИ и пневмококковая пневмония располагаются на 5-м и 6-м местах (0,09 и 0,05 на 100 тыс. населения соответственно), а среди детей до 17 лет менингококк занял 2-е место после внебольничной пневмонии и 1-е место как отдельный инфекционный агент в структуре смерти от инфекционных болезней (0,26 на 100 тыс. контингента) (рисунок 50). На 8-й позиции расположилась гемофильная инфекция (0,02 на 100 тыс контингента). Форма № 2 не предполагает учет случаев смерти от ГБМ, однако если дополнить рисунок 49 нашими данными, то смертность при ГБМ займет 4-е место, уступив туберкулезу, ВИЧ-инфекции и внебольничной пневмонии. Если визуализировать наши данные по детской смертности при ПМ и менингите, вызванном гемофильной палочкой, на рисунке 50, то они оказались бы на 4 месте.

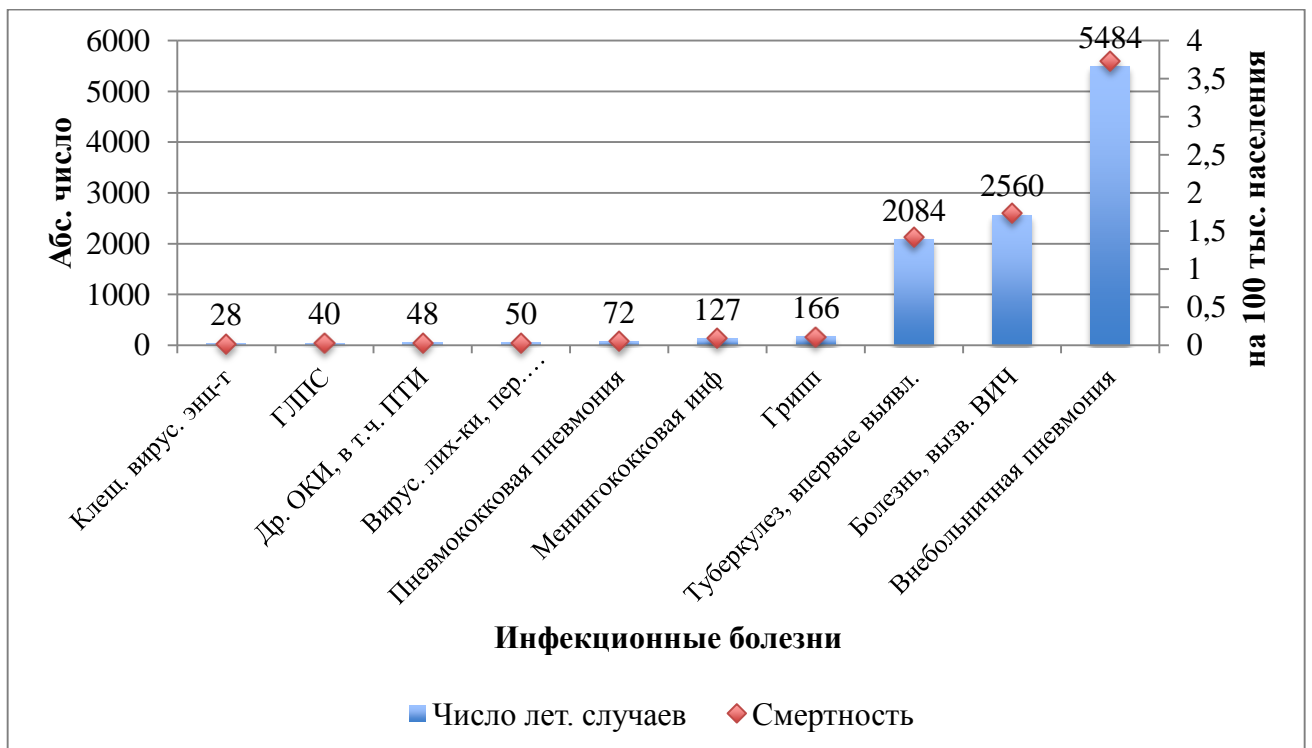


Рисунок 49 – Смертность при различной инфекционной патологии в РФ в 2019 г.

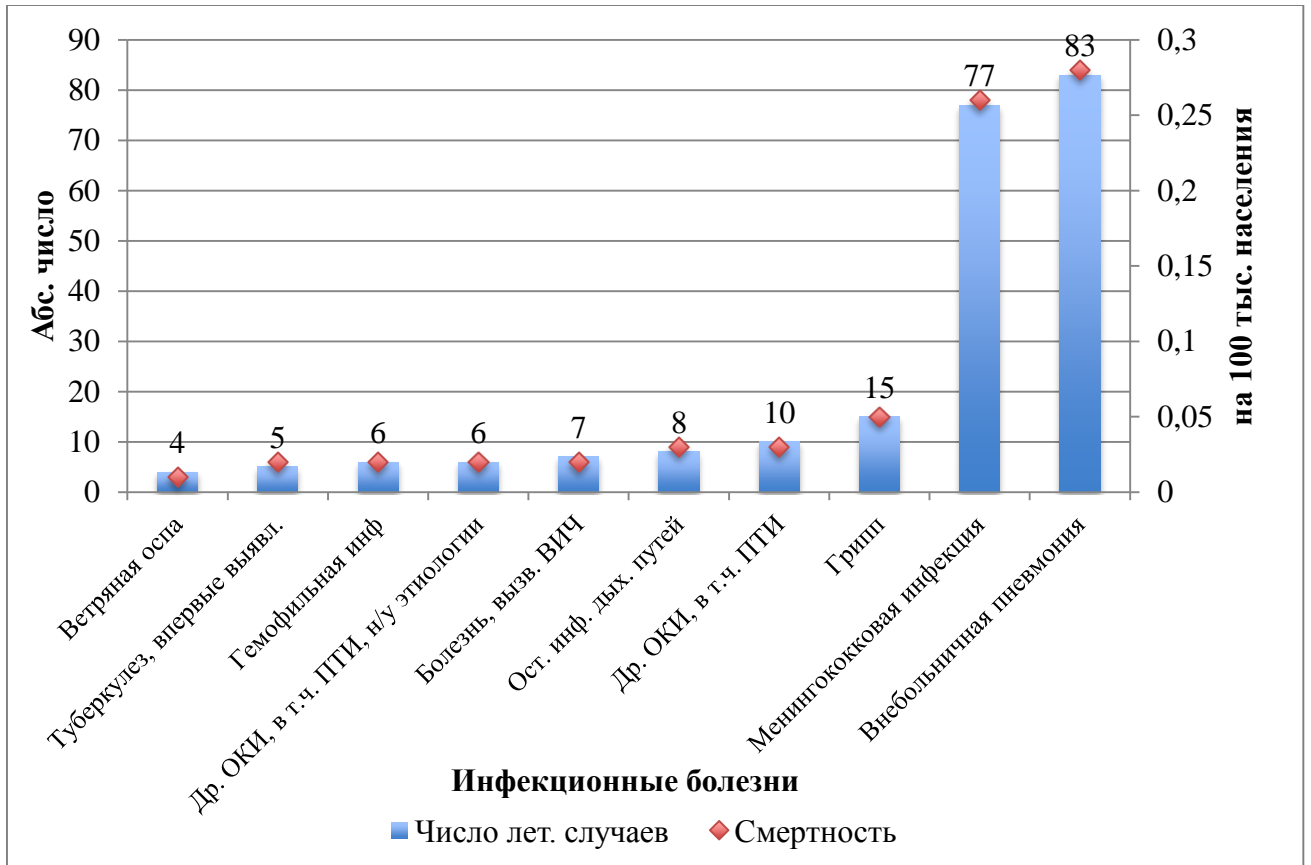


Рисунок 50 – Смертность лиц до 17 лет включительно при различной инфекционной патологии в РФ в 2019 г.

РЕЗЮМЕ

Эпидемиологическая характеристика ГБМ в РФ, а в частности ГФМИ, ПМ и менингита, вызванного гемофильной палочкой, в динамике и за длительный период наблюдения до настоящего исследования была неизвестна. В настоящем исследовании нам удалось определить показатели заболеваемости, летальности и смертности при ГБМ, их тенденции, возрастные группы риска, территориальные особенности ГБМ и характеристику по другим параметрам. Обобщенные данные представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Характеристика заболеваемости, летальности и смертности при ГБМ, вызванными основными возбудителями

Параметр	ГБМ, все причины	ГФМИ		Пневмококковый менингит		Менингит, вызванный гемофильной палочкой	
		уязвимая категория	пок-ль и тенденция	уязвимая категория	пок-ль и тенденция	уязвимая категория	пок-ль и тенденция
Число случаев и показатели заболеваемости	26 375 средний показатель 1,82	10 119	0,70↓	3 187	0,22↑	1278	0,009-
ФО и регионы РФ с показателями заболеваемости, превышающими среднероссийские	ЦФО СФО УФО СЗФО	ЦФО:		ЦФО:		ЦФО:	
		г. Москва	1,18	г. Москва	0,42	г. Москва	0,13
		Липецкая обл.	0,99	Тамбовская обл.	0,32	Липецкая обл.	0,22
		Брянская обл.	0,85	Ярослав. обл.	0,57	Тамбовская обл.	0,13
		Смоленск. Обл.	0,95	СФО:		Белгород. обл.	0,14
		СФО:		Р.Бурятия	0,25	Воронеж. обл.	0,14
		Новосиб. обл.	1,18	Иркутск. обл.	0,27	Орловск. обл.	0,21
		Омская обл.	1,11	Новосиб. обл.	0,35	Рязанская обл.	0,12
				Омская обл.	0,44	Тульская обл.	0,13
				Р.Хакасия	0,60	Ярославская обл.	0,17
				УФО:		УФО:	
				Курган. обл.	0,36	Челябинск. обл.	0,16
				Челябинск. обл.	0,37	СЗФО:	
				г. С.-Петербург	0,22		
				Новгородская обл.	0,30		

Продолжение таблицы 23

Параметр	ГБМ, все причины	ГФМИ		Пневмококковый менингит		Менингит, вызванный гемофильной палочкой	
		уязвимая категория	пок-ль и тенденция	уязвимая категория	пок-ль и тенденция	уязвимая категория	пок-ль и тенденция
Возрастные категории по заболеваемости	дети до 14 лет	дети до 14 лет из них до 5 лет подростки 15-19 20-24 года	2,89↓ 6,15↓ 0,99 0,58	дети до 14 лет из них до 5 лет взрослые от 15 25-44 года	0,40- 0,74- 0,18↑ 0,17↑	дети до 14 лет из них до 5 лет	0,49- 1,23-
Социальный статус	лица моложе трудоспособного возраста	лица моложе трудоспособного возраста	2,78↓	лица моложе трудоспособного возраста	0,38↑	лица моложе трудоспособного возраста	0,46-
Пол больного	мужской	мужской	0,84↓	мужской	0,27-	мужской	0,11-
Место жительства	–	село	0,72↓	город	0,25-	город	0,09-
Сезонность	–	зимне-весенняя	-	зимне-весенняя	-	весенне-осенний	-
Число смертей и показатель летальности	3690 средний показатель 14%	1600	16%	593	18%	102	8%
ФО с показателями летальности, превышающими среднероссийские	ПФО ЮФО ДФО	СКФО ЮФО ПФО	21% 21% 18%	ПФО	27%	ДФО СФО ПФО	19% 15% 12%
Уязвимые возрастные категории по летальности	>65 лет 45-64 года	>65 лет 45-64 года дети до 5 лет	32% 18% 18%	>65 лет 45-64 года	38% 26%	дети до 5 лет	9%

Продолжение таблицы 23

Параметр	ГБМ, все причины	ГФМИ		Пневмококковый менингит		Менингит, вызванный гемофильной палочкой	
		уязвимая категория	пок-ль и тенденция	уязвимая категория	пок-ль и тенденция	уязвимая категория	пок-ль и тенденция
Социальный статус	лица пенсионного возраста	лица пенсионного возраста	25%	лица пенсионного возраста неработающие лица	33% 23%	неорганизованные дети	9%
Пол		женский	17%	–	–	–	–
Место жительства		село	18%	–	–	–	–
Показатели смертности	0,25	0,11-		0,04-		0,007-	
Уязвимые возрастные категории по смертности	дети до 14 лет	дети до 14 лет	0,47↓	дети до 14 лет= взрослые от 15	0,04- 0,04-	дети до 14 лет	0,04-
ФО с показателями смертности, превышающими среднероссийские	СФО ДФО ЦФО	СФО ДФО	0,14 0,13	ЦФО	0,05	СФО ДФО	0,012 0,015
Место в рейтинге смертности детей от инфекционной патологии в РФ		1		4		4	

Таким образом, в 83% случаев ГБМ причинами являются 3 патогена – менингококк, пневмококк и гемофильная палочка, что соответствует мировым тенденциям. Наиболее уязвимой возрастной группой по заболеваемости менингитом, вызванным этими патогенами, являются дети до 5 лет.

При общем снижении заболеваемости ГБМ в РФ за период 2010-2019 гг. летальность и смертность при этой патологии не имели тенденции к снижению, заболеваемость ПМ имеет тенденцию к росту, и отмечен рост показателя заболеваемости ГФМИ в конце изучаемого периода. Кроме того, по официальным данным за 2019 г. МИ занимает 1 место по причинам смертности детей до 17 лет от инфекционной патологии. Показатели летальности достигают высоких цифр (14%). По нашим данным каждый 5-й случай ГФМИ у ребенка до 5 лет и взрослого 45-64 лет, а также каждый 3-й случай в возрасте старше 65 лет заканчивались летальным исходом. Каждый 2-4 случай ПМ в возрасте больного от 45 лет и старше также закончился летально. Бремя летальности при ГБМ усугубляется тем, что лечение ГБМ является длительным и дорогостоящим и сопряжено с обязательной госпитализацией больного в стационар, где из-за тяжести состояния часто требуются срочные реанимационные меры в палате интенсивной терапии. Кроме того, по данным ВОЗ у лиц, перенесших менингит, наблюдается высокая степень инвалидизации (25% при ПМ).

В возрастном аспекте за 10-летний период наблюдения отмечается:

- снижение заболеваемости детей и рост показателя заболеваемости ГФМИ среди подростков и молодых взрослых в 2,4 и 2,6 раза соответственно;
- рост заболеваемости ПМ взрослых и отсутствие к снижению заболеваемости среди детей;
- отсутствие тенденции к снижению заболеваемости детей менингитом, вызванным гемофильной палочкой.

Полученные данные позволяют сделать заключение о необходимости расширения мер профилактики менингококковой, пневмококковой, гемофильной инфекции в РФ, а именно тактики вакцинопрофилактики, как признанной основной

мерой борьбы с менингитами во всем мире. Очевидно, что текущая стратегия вакцинопрофилактики в РФ не способствует снижению заболеваемости ГБМ.

Существующие вакцины против основных возбудителей ГБМ являются строго серогрупп-, серотипспецифичны. Для определения стратегий совершенствования мер профилактики ГБМ по части вакцинации нами были предприняты исследования фенотипических и генетических свойств штаммов менингококка, пневмококка и гемофильной палочки, циркулирующих на территории РФ для оценки их соответствия антигенному составу зарегистрированных и используемых в РФ вакцин.

Кроме того, целесообразность плановой вакцинопрофилактики МИ обусловлена высокой вероятностью возникновения вспышек, эпидемий и даже пандемий. На фоне роста заболеваемости за период 2016-2019 гг. со средним темп роста в 10,4%, а также вовлечения в эпидемический процесс подростков и молодых взрослых (увеличение заболеваемости за период 2016-2019 гг. в 2,4 и 2,6 раз соответственно), в РФ впервые за 23-летний период произошла крупная эпидемическая вспышка МИ с групповой заболеваемостью. Мы приняли участие в расследовании этой вспышки и в следующих главах представим анализ ее эпидемиологических проявлений, молекулярно-биологическую характеристику возбудителя, а также предположительные причины ее возникновения.

Глава 4

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВСПЫШКИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В Г. НОВОСИБИРСКЕ

Вспышки МИ возникают во многих регионах мира, но наиболее часто регистрируются в так называемом «менингиновом поясе» – районе Африки к югу от Сахары с населением более 400 млн. человек, простирающимся от Сенегала до Эфиопии [135]. Для него характерны эпидемии в течение сухого сезона с декабря по июнь (годовые показатели заболеваемости часто составляют 10-100 случаев на 100 тыс. населения), а взрывные эпидемии происходят в 8-12-летних циклах, когда показатели заболеваемости могут превышать 1 000 случаев на 100 тыс. населения. Описан факт наибольшего риска возникновения эпидемий в период низкой абсолютной влажности, при возникновении пыльных бурь, при высоких показателях температуры воздуха. Изменение климатических и погодных условий может увеличивать географический диапазон стран, подверженных риску возникновения МИ [134]. Исторически эпидемии в «менингиновом поясе» были в основном связаны с *N. meningitidis* серогруппы А. С момента введения в 2010 г. конъюгированной вакцины против МИ, вызванной штаммами менингококка серогруппы А, эпидемии в «менингиновом поясе» прекратились, хотя эпидемии, вызванные менингококком других серогрупп, продолжают [143]. Заболеваемость МИ в других регионах варьирует во времени и в зависимости от серогруппы менингококка [261]. В некоторых странах за пределами «менингинового пояса» наблюдались периоды, когда показатели заболеваемости превышали 4 на 100 тыс. населения, сохранявшиеся в течение нескольких лет, но чаще всего достигали 2 на 100 тыс. населения или менее [130; 138]. Самые низкие показатели заболеваемости МИ зафиксированы в Азии [261].

Факторы риска по заболеванию МИ включают переуплотнение в помещении при совместном проживании, активное курение, воздействие дыма, тесный контакт с больным, ВИЧ-инфекцию, асплению, дефицит комплемента и др. Хорошо

известны эпидемии, связанные с паломническими поездками (хадж и умра). Инфекции, вызванные вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом, могут предрасполагать к инвазивному менингококковому заболеванию [75].

В XX веке в нашей стране зарегистрированы две эпидемии МИ с пиком заболеваемости в 1931 г. и 1970 г. Н.Н. Костюкова и соавт. [5] представили исторические периоды подъема заболеваемости МИ. Первый начался в 1902 г. и продолжался до окончания Великой Отечественной войны с наивысшими показателями заболеваемости в Татарстане, в Средне-Волжском районе, на Кавказе, в Белоруссии и на Украине. По всей вероятности, повышенная заболеваемость была вызвана *N. meningitidis* серогруппы А, как и во многих странах мира в тот же период. Второй подъем начался с 1968 г. в Липецке и Курске среди подростков, приехавших на учебу в СССР из Вьетнама. Было установлено, что инфекцию привезли подростки, заразившись либо на территории своей страны, либо на территории Китая, через который они ехали с остановками. После пересечения китайской границы подростков пересадили в тесные закрытые вагоны, которые стали своего рода инкубаторами инфекции. В Чите был снят больной с подозрением на менингит, а к местам конечных точек следования прибыло много инфицированных. Через 25 лет в Институте Макса Планка в Берлине Mark Achtman с сотрудниками подтвердили, что распространившиеся после 1968 г. в нашей стране штаммы серогруппы А были генетически идентичны штаммам, вызвавшим большую эпидемию в Китае в 1965-1969 гг., и относились к сиквенс-типу ST-5 генетической субгруппы III по данным мультилокусного энзимэлектрофореза (Multiple Loci Enzyme Electrophoresis) [191]. Инфекция распространилась в средней полосе территории СССР и в г. Москве. От больных выделяли менингококк серогруппы А. Подъем продолжался до 1991 г. В него были вовлечены все административные территории страны. Далее регистрировали несколько эпизодов осложнения эпидемической ситуации по МИ в стране. Так, в 1996 г. в Москве произошел подъем заболеваемости МИ, вызванной *N. meningitidis* серогруппы А, среди торговцев из Вьетнама [15]. Штаммы менингококка принадлежали к генетической субгруппе III, однако детальное изучение показало их отличие от

штаммов, вызвавших эпидемию в 1970-х гг. во многих странах мира: они относились к сиквенс-типу ST-7. Подъем заболеваемости в г. Москве был купирован благодаря вакцинации групп риска (детей от 1 года до 7 лет). Небольшие подъемы заболеваемости в 2003 и 2009 гг. в Москве были связаны с увеличением доли серогруппы А генетической субгруппы X, относящихся к сиквенс-типу ST-75 [2; 191]. Для купирования распространения заболевания в 2003 г. проведена вакцинация детей, а в 2009 г. – вакцинация приезжих рабочих-строителей в соответствии с Постановлением № 3 Главного Государственного санитарного врача по городу Москве от 17 апреля 2009 г. «Об усилении мероприятий по профилактике менингококковой инфекции в Москве».

На фоне постепенного подъема заболеваемости МИ на территории страны в марте-июне 2019 г. возникла крупная вспышка в г. Новосибирске. По ретроспективным данным Управления Роспотребнадзора по Новосибирской области и Центра гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области, за последние 17 лет заболеваемость МИ в Новосибирской области снизилась в 6,2 раза. В последние годы регистрировали спорадические, не связанные друг с другом случаи заболеваний (в 2016 г. – 7 случаев, в 2017 г. – 11, в 2018 г. – 15). В динамике за период с 2010 г. по 2018 г. в Новосибирской области почти в равных соотношениях циркулировали штаммы менингококка 3 основных серогрупп (А, В, С) с некоторым преобладанием серогруппы В (в 2010 г. – 43%, в 2011 г. – 68%, в 2012 г. – 36%, в 2013 г. – 30%, в 2015 г. – 40%). Выявлен высокий уровень циркуляции штаммов менингококка серогруппы А, при этом в отдельные годы он занимал лидирующую позицию (в 2014 г. – 48%, в 2017 г. – 47%). Активная регистрация необычно высокого числа случаев началась неожиданно, когда за 4 месяца 2019 г. (с 27.03 по 17.06) зарегистрировано 62 случая ГФМИ, показатель заболеваемости в 3 раза превысил показатель за тот же период 2018 г. – 0,65 и 0,22 на 100 тыс. населения соответственно. Осложнение эпидемической ситуации и концентрация почти всех случаев отмечены в г. Новосибирске.

Перед нами были поставлены следующие задачи: проведение анализа эпидемиологических проявлений вспышки МИ, молекулярно-биологическая

характеристика возбудителя, установление предположительных причин ее возникновения.

За период 27.03 по 05.06 число заболеваний МИ постепенно нарастало, с 06 по 11.06 произошел резкий подъем заболеваемости, когда за 6 дней был зарегистрирован 21 случай ГФМИ, и далее с 12 по 17.06 возникло еще 5 случаев. При вспышке МИ в эпидемический процесс в основном оказались вовлечены 48 (77%) трудовых мигрантов из Таджикистана, при этом доля жителей г. Новосибирска была в 3,4 раза меньше – 14 (23%) чел. (рисунок 51).



Рисунок 51 – Динамика случаев ГФМИ среди жителей Новосибирска и трудовых мигрантов из Таджикистана

Возраст заболевших находился в диапазоне от 6 мес. до 69 лет. Большинство составили дети до 15 лет (40 случаев; 65%). Среди заболевших мигранты из Таджикистана преобладали почти во всех возрастных группах, за исключением лиц старше 45 лет (рисунок 52). Лица мужского пола преобладали как среди детей до 15 лет (60%), так и среди взрослых (77%).

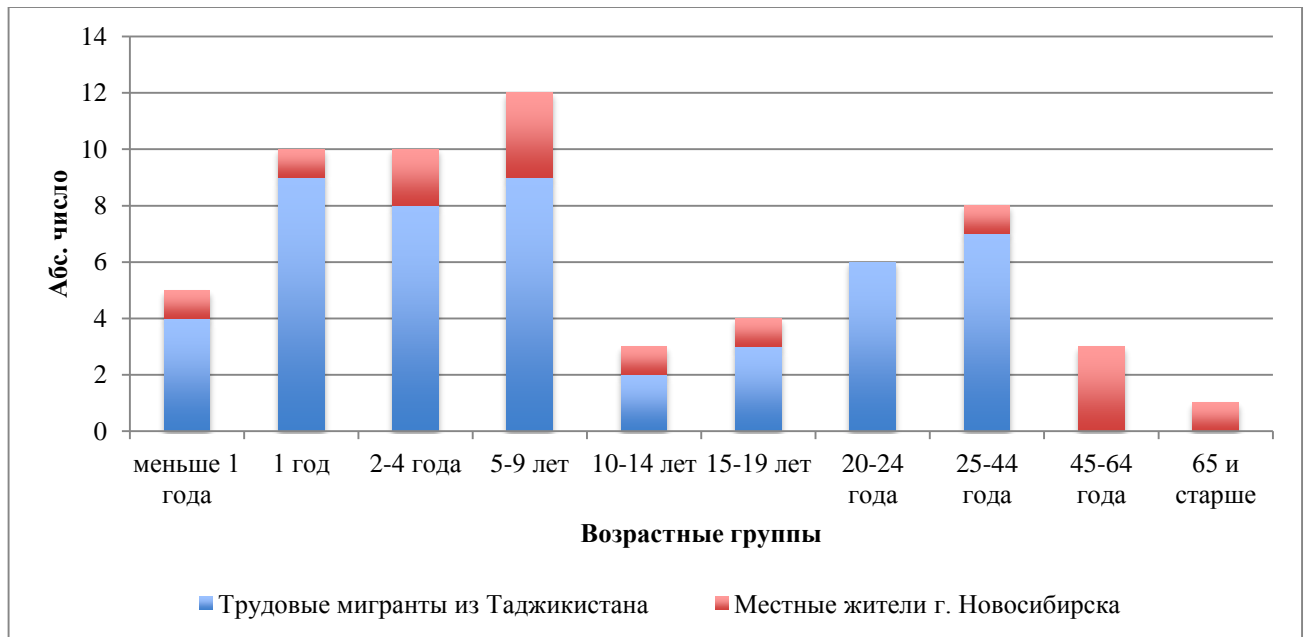


Рисунок 52 – Распределение случаев ГФМИ по возрастным группам среди жителей Новосибирска и трудовых мигрантов из Таджикистана

Случаи заболеваний регистрировали в 9 районах города, в 3 пригородных сельских районах, и 1 случай возник в г. Искитим. Наиболее пораженными оказались Октябрьский и Дзержинский районы Новосибирска (16 и 14 случаев соответственно), в Калининском районе выявлено 7 случаев заболеваний, в Кировском – 5. В остальных районах города регистрировали единичные случаи заболеваний.

За время вспышки выявлено 6 очагов с групповыми случаями ГФМИ: 2 очага с 4 случаями, 1 очаг с 3 случаями и 3 очага с 2 случаями заболевания.

Наиболее распространенной оказались смешанная форма ГФМИ (менингококкцемия и менингит) – 27 (44%) случаев и менингококкцемия – 22 (35%) случая. В 5 (8%) случаях поставлен диагноз «менингит», в 8 (13%) случаях форму ГФМИ уточнить не удалось.

Лабораторно обследовано 62 пациента, подтверждено 37 (60%) случаев. Удалось установить серогруппу у 32 штаммов, из них 29 (91%) определены как *N. meningitidis* серогруппы А. В 1 случае заболевание было вызвано *N. meningitidis* серогруппы В, а в 2-х – серогруппы С.

Для тестирования и ретестирования биологического материала в РЦБМ доставлены образцы от 20 больных. Результаты лабораторной диагностики этих случаев, полученные в стационарах (ГИКБ № 1 и ДГКБ № 3) г. Новосибирска, и результаты их тестирования в РЦБМ оказались идентичными.

Во время вспышки 1 случай из 62 закончился летальным исходом: мужчина 69 лет, житель. Новосибирска, со смешанной формой ГФМИ, вызванной *N. meningitidis* серогруппы А. Таким образом, показатель летальности в период эпидемического подъема составил 2%.

Каждый случай заболевания сопровождала карта эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания. В ходе расследования вспышки проанализировано 54 карты, 8 карт не предоставлено.

Наличие переуплотнения в местах проживания заболевших указано в 23 (43%) случаях. К социальному нормативу 18 м² и выше на 1 чел. удалось отнести жилищные условия только 4 заболевших. В остальных случаях квадратура варьировала от 3,6 м² (5 чел. в одной комнате) до 17,2 м² (15 чел. в 12 комнатах). Таким образом, 93% больных, зарегистрированных во время вспышки, проживали в условиях переуплотнения.

В 15 (28%) случаях заболевшие ГФМИ имели в своем окружении болеющих ОРВИ (2 случая), назофарингитом (4), ГФМИ (5), ОРВИ и ГФМИ (4).

Большинство заболевших относились к трудовым мигрантам из Таджикистана (48 чел.). Установлено, что 8 из них посещали мечеть в Дзержинском районе Новосибирска, а 15 (1 женщина и 14 детей) имели в своем окружении лиц, посещающих эту мечеть (папа, дядя, сосед в квартире). Еще 1 заболевший, мальчик 9 лет, имевший контакт с посещавшим мечеть, был жителем Новосибирска. Таким образом, 24 (44%) из 54 заболевших (44%) были связаны с посещением одной мечети самостоятельно или через свое близкое окружение.

В ближайшем окружении 17 заболевших мигрантов из Таджикистана были лица, работающие в местах организованной торговли (вещевой и фруктовый рынки, торговый центр). Еще 1 заболевшая (женщина, русская, 60 лет) самостоятельно посещала рынок, и у 1 заболевшей (девочка, русская, 3 года) папа

имел по работе контакт с мигрантом из Таджикистана – работником торгового центра. Таким образом, 19 (35%) заболевших были связаны с посещением мест организованной торговли своим ближайшим окружением (родственники/соседи по квартире) или посещали их самостоятельно.

Для определения активности скрытого звена в эпидемическом процессе МИ проведено исследование широты распространения менингококкового носительства в индикаторных группах Новосибирска. Получены биологические образцы (мазок из носоглотки в транспортной среде Amies) от 298 лиц: 112 трудовых мигрантов, работающих на рынке (19-69 лет); 86 детей трудовых мигрантов (6-18 лет) и 100 студентов Новосибирского государственного аграрного университета (НГАУ) (17-34 года). Общий уровень носительства составил 1,7% (5 носителей из 298 обследованных). При этом среди детей трудовых мигрантов и студентов НГАУ не выявлено ни одного носителя, а среди трудовых мигрантов – 5 (4,5%) в возрасте от 20 до 45 лет. Все выделенные от носителей штаммы менингококка отнесены к серогруппе А.

Четыре образца, поступившие в РЦБМ из г. Новосибирска (суспензии культур *N. meningitidis* серогруппы А, выделенные из крови и спинномозговой жидкости больных ГФМИ), исследованы методом мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ). Исследованные штаммы имели сиквенс-тип ST-75, входящий в клональный комплекс «ST-1 complex/subgroup I/II» (cc1), представителей которого часто выявляли в РФ [2; 10].

Для сравнения московских и новосибирских штаммов проведено их полногеномное исследование (2 московских штамма от больных 2012 г., 2 московских штамма от больных 2019 г., 4 новосибирских штамма от больных 2019 г. и 2 новосибирских штамма от носителей 2019 г.) (таблица 24).

Таблица 24 – Характеристика штаммов *N.meningitidis* серогруппы А, исследованных с использованием полногеномного секвенирования

Шифр штамма*	Форма МИ	Локус	Год	Город	Возраст, годы	Сиквенс-тип
M1206/12 (89920)	ГФМИ	Спинальномозговая жидкость	2012	Москва	42	ST-75
M1219 (89921)	ГФМИ	Спинальномозговая жидкость	2012	Москва	9	ST-75
M1949/19 (89922)	ГФМИ	Кровь	2019	Москва	19	ST-75
M1950/19 (89923)	ГФМИ	Спинальномозговая жидкость	2019	Москва	53	ST-75
Nsk119/19 (89924)	ГФМИ	Кровь	2019	Новосибирск	1	ST-75
Nsk1929/19 (89925)	ГФМИ	Спинальномозговая жидкость	2019	Новосибирск	44	ST-75
Nsk156/19 (91506)	ГФМИ	Кровь	2019	Новосибирск	1	ST-75
Nsk157/19 (91507)	ГФМИ	Спинальномозговая жидкость	2019	Новосибирск	5	ST-75
NskP56/19 (89926)	Носительство	Отделяемое носоглотки	2019	Новосибирск	36	ST-75
NskP6/19 (89927)	Носительство	Отделяемое носоглотки	2019	Новосибирск	20	ST-75

Примечание — * — в шифре штаммов указаны: территория выделения «М» — Москва, «Nsk» — Новосибирск, через «/» — год выделения, в скобках — идентификационный номер в базе данных <https://pubmlst.org/neisseria/>.

Для всех штаммов установлена принадлежность к сиквенс-типу ST-75 с одинаковыми антигенными характеристиками: A: P1.5-2,10: F3-5: ST-75 (cc1). Ранее нами было показано, что циркуляция таких штаммов характерна для г. Москвы и не связана с подъемами заболеваемости [2; 8; 10]. Из-за недостаточной дискриминирующей способности рекомендованной «классической» 7-локусной схемы типирования для идентификации эпидемиологически связанных случаев

ГФМИ, вызванных штаммами с сиквенс-типом ST-75, был проведен анализ их генетических взаимоотношений на основании полногеномных данных [12; 18]. Для сравнения были использованы штаммы *N. meningitidis* серогруппы А того же сиквенс-типа, выделенные на территории Москвы от больных ГФМИ в 2012 и 2019 гг. (таблица 25).

В таблице 25 представлена матрица генетических расстояний между охарактеризованными штаммами – количество несовпадений в генетических локусах (1 441), образующих «основной геном» *N. meningitidis*.

Таблица 25 – Генетические расстояния между московскими и новосибирскими штаммами *N. meningitidis* с сиквенс-типом ST-75

Шифр штамма	M1206/12	M1219/12	M1949/19	M/1950/19	Nsk119/19	Nsk192/19	NskP56/19	NskP6/19	Nsk156/19	Nsk157/19
M1206/12	–									
M1219/12	9	–								
M1949/19	47	42	–							
M1950/19	48	41	7	–						
Nsk119/19	53	46	7	11	–					
Nsk1929/19	50	43	5	8	4	–				
NskP56/19	51	44	5	8	6	4	–			
NskP6/19	50	43	7	8	6	2	4	–		
Nsk156/19	49	44	6	10	5	2	5	2	–	
Nsk157/19	52	43	9	8	4	5	6	5	5	–

Примечание – Генетические расстояния между московскими штаммами, изолированными в 2012 и 2019 гг., и новосибирскими штаммами 2019 г. выделены заливкой; между московскими штаммами, выделенными в 2019 г., и новосибирскими штаммами – жирным шрифтом.

При анализе и визуализации данных использованы штаммы *N. meningitidis* серогруппы А с сиквенс-типами ST-5, ST-7 и ST-53, выделенные на территории РФ ранее, полногеномные последовательности которых были доступны через PubMLST (идентификационные номера в базе данных <https://pubmlst.org/neisseria> 451, 34857 и 61349 соответственно). Анализ генетических взаимоотношений

охарактеризованных штаммов на основании полногеномного секвенирования представлен на рисунок 53.

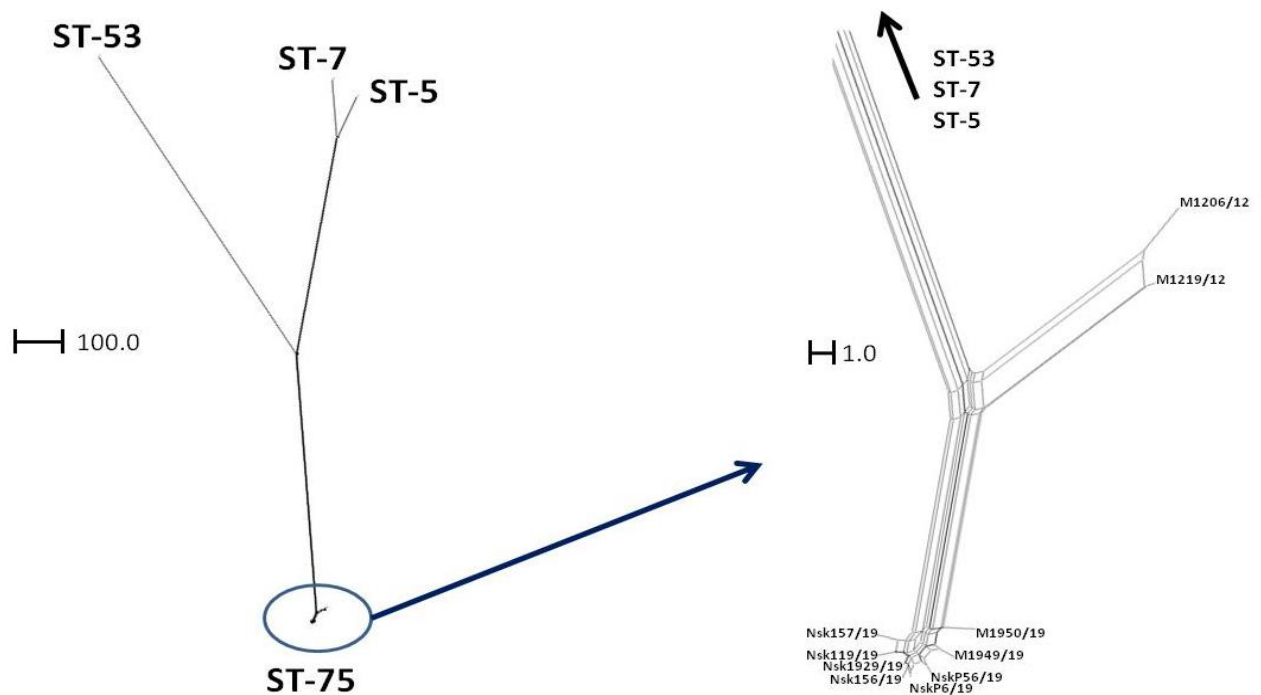


Рисунок 53 – Генетические взаимоотношения российских штаммов *N. meningitidis* на основании полногеномных данных

Установлено невысокое генетическое разнообразие циркулирующих на наблюдаемой территории штаммов с сиквенс-типом ST-75 и антигенным профилем А: P1.5-2,10: F3-5: максимальное количество несовпадений в «основном геноме» между ними не превышает 4%. Генетическое расстояние между штаммами, изолированными в 2019 г. в г. Москве и г. Новосибирске (как от больных ГФМИ, так и от носителей), было минимально: количество несовпадений в «основном геноме» составляет 5-11 или 0,35-0,76%, по сравнению со штаммами, изолированными в г. Москве в 2012 г., с которыми минимальное количество несовпадений составляет более 40 или около 3%. Это позволяет сделать вывод о том, что вспышка ГФМИ в г. Новосибирске обусловлена группой штаммов, генетически наиболее близких к московским штаммам, выделенным от больных ГФМИ в 2019 г. Дополнительный анализ локусов, образующих «основной геном», не выявил аллелей генов, ассоциированных с резистентностью к антибиотикам.

Возникновение вспышки МИ в г. Новосибирске обусловлено рядом факторов. Она началась с возникновения очага сразу с 3 случаями ГФМИ. Так, 27.03.2019 заболела девочка-таджичка Х.А. (1 год), проживавшая в Дзержинском районе города, и ее брат (3 года). Из карты девочки следует, что ее семья принимала гостей, и из числа гостей 28.03 ГФМИ заболела девочка-таджичка З.О. (1 год), которая проживала в Калининском районе. Папы девочек работали на одном рынке, кроме того, папа девочки З.О. посещал мечеть.

Установлено, что 05.05 мусульмане отмечали наступление месяца Рамадана, когда верующие исполняют предписание ежедневной молитвы гораздо строже, чем в другое время. Выполнялись религиозные практики, подразумевающие длительное непрерывное нахождение в мечети. 04.06 Рамадан завершился исламским праздником Ураза-байрам. По традиции в этот день следует посетить родственников, а также устроить праздник у себя дома. Так, семья одного заболевшего ГФМИ накануне приняла дома одновременно около 30 гостей. Сразу после праздника начался резкий подъем заболеваемости: за 5 дней (с 06 по 11.06) госпитализирован 21 заболевший из 6 районов города. Предпринятые меры по локализации и ликвидации вспышки позволили снизить заболеваемость, тем не менее за период с 12.06 по 17.06 было зарегистрировано еще 5 случаев заболеваний.

В рамках настоящей вспышки в той или иной степени реализовались известные факторы риска МИ [75], кроме факта курения, информация по которому в картах эпидемиологического обследования отсутствовала. Можно предположить, что наличие вредных привычек имело место либо в форме курения сигарет, либо в виде употребления широко используемых в странах Средней и Центральной Азии некурительных табачных изделий, раздражающих слизистую оболочку полости рта и носоглотки.

Известно, что заболеваемость МИ характеризуется периодичностью с подъемами заболеваемости каждые 10-20-30 лет, при этом чаще всего крупные вспышки и эпидемии вызывает менингококк серогруппы А, а за спорадическую заболеваемость отвечают, как правило, серогруппы В и С. Как и при любой инфекции с капельным механизмом передачи, интенсификация эпидемического

процесса МИ зависит от деятельности человека: активной урбанизации, развития транспортных связей [5]. Для РФ в XX веке были характерны 30-летние периоды эпидемиологического благополучия по МИ. В апреле 2017 г. на Конгрессе инфекционистов в Москве специалистами РЦБМ был представлен прогноз заболеваемости МИ, основанный на анализе многолетней циклической смены периодов ее эпидемического спада и подъема. Прогнозировался очередной подъем заболеваемости к 2020 г. Действительно, с 2017 г. показатель заболеваемости начал возрастать. Таким образом, первая в XXI веке вспышка МИ в РФ предположительно явилась результатом периодической многолетней интенсификации эпидемического процесса МИ и влияния ряда факторов риска МИ, реализованных и поддерживаемых особенностями жизни и быта трудовых мигрантов из Таджикистана.

Для купирования вспышки был проведен комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий в соответствии с санитарными правилами СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции». На 20.06 по месту проживания в очагах МИ выявлено 854 контактных с больными лиц, которым назначены осмотр врачом, химиопрофилактика и вакцинация. Среди контактных с использованием 2 вакцин (менингококковой полисахаридной конъюгированной серогрупп А, С, Y и W и полисахаридной менингококковой серогруппы А) привито 754 (89%) человек. В 7 детских образовательных организациях выявлено 322 контактных лица, из которых привито 298 (96%). Специалисты Управления Роспотребнадзора по Новосибирской области и Министерства здравоохранения Новосибирской области проводили иммунизацию по эпидемическим показаниям трудовых мигрантов, в том числе посещающих мечеть, и в местах массового их скопления. Общее число привитых на 20.06.2019 составило 1 346 чел. (67% от числа подлежащих иммунизации). Проводили иммунизацию детей в возрасте 1-8 лет в первую очередь в Октябрьском и Дзержинском районах города. Всего на 20.06 привили 4 559 чел., в том числе 3 167 в организованных детских коллективах и 1 392 неорганизованных детей. Также по согласованию с имамами было предписано ограничить посещение мечетей. Было принято решение

организовать комиссионные обследования условий проживания трудовых мигрантов, обеспечив их максимальное разуплотнение. Предпринятые меры в очагах инфекции и проведение плановой профилактической иммунизации в когорте контингентов риска (привито более 40 000 человек) позволили купировать вспышку МИ в г. Новосибирске. После 17.06 и до конца 2019 г. зарегистрировано 3 случая ГФМИ. Все случаи возникли в июле 2019 г. и были обусловлены менингококком серогруппы А.

РЕЗЮМЕ

Основными результатами работы является следующее:

1. Вспышка ГФМИ произошла в г. Новосибирске весной-летом 2019 г.
2. Общее число заболевших за 4 месяца 2019 г. составило 62 человек, большинство из них – трудовые мигранты из Таджикистана.
3. В этиологии заболевания преобладали штаммы *N. meningitidis* серогруппы А (91%). Вспышка обусловлена группой штаммов с сиквенс-типом ST-75 и антигенным профилем А: P1.5-2,10: F3-5, которые ранее выявляли на территории РФ. Они вызывали спорадическую заболеваемость и не были причиной вспышек и эпидемий.
4. В ближайшем окружении заболевших проявились факторы риска МИ: переуплотнение в местах проживания; окружение (родственники/соседи в одной квартире) с ОРВИ и назофарингитом; скученность и интенсификация общения во время религиозного поста и праздника; семейный анамнез, включающий больного ГФМИ, а также контакт с больным ГФМИ вне семьи.
5. Учитывая преддверие очередного прогнозируемого периодического подъема заболеваемости к 2020 г., начавшийся с 2016 г. рост заболеваемости МИ в стране с вовлечением в эпидемический процесс подростков и молодых взрослых, а также наличие условий для возникновения первой за более чем 20-летний период наблюдения вспышки МИ на территории РФ, не исключена угроза нового

эпидемического подъема заболеваемости МИ. Полученные результаты послужили основанием к необходимости принятия мер по оптимизации профилактики МИ.

6. Появление предвестников осложнения эпидемической обстановки в отношении МИ послужило причиной необходимости изучения скрытого звена эпидемического процесса МИ – носительства менингококка. На основании этого нами были исследованы уровень и структура менингококкового носительства в коллективах школьников и студентов, а также мигрантов, прибывших в г. Москву с целью получения трудового патента, как наиболее социально-активных когорт лиц и индикаторных групп населения в отношении МИ в РФ.

Глава 5

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НОСИТЕЛЬСТВА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Эпидемический процесс при МИ определяется совокупностью различных проявлений: ГФМИ, назофарингит и бактерионосительство. Носительство является необходимым предшественником ГФМИ и считается фактором иммунизации против данной инфекции, инициируя выработку сывороточных бактерицидных антител к менингококку [6; 38]. Исследования для определения его уровня в рамках эпидемиологического надзора широко распространены в странах с массовой вакцинацией против МИ. Средний уровень носительства в популяции в отсутствие обостренной эпидемической ситуации составляет от 3 до 10% [181]. Оно играет двоякую роль: иммунизирующего фактора и источника возникновения случаев ГФМИ. Иммунизирующее действие реализуется в двух направлениях: 1 – стимулирует выработку системного специфического иммунного ответа, защищающего человека от генерализованной инфекции, и 2 – вызывает местный (мукозный) иммунитет, приводящий к освобождению от колонизации менингококком и защищающий от повторного заражения. По данным литературного обзора Н.Н. Костюковой [6], распространение носительства зависит от природных и социальных факторов. Доказано, что курение способствует возникновению и распространению носительства менингококка. В закрытых коллективах молодежи с высокой плотностью контактов – студенты, учащиеся профессиональных школ, солдаты и т.п. – носительство достигает до 50-80%. В окружении заболевших ГФМИ (т.е. в очагах инфекции) носительство также может быть повышенным, однако это отмечается не всегда. По некоторым наблюдениям, носительство менингококка чаще встречается среди лиц мужского пола, что объясняют скорее интенсивностью общения (армия, работа в коллективах, вахтовый принцип работы и т.п.), нежели гендерными различиями. Исследователи указывают на низкую распространенность носительства среди маленьких детей до

5 лет и постепенное нарастание его с возрастом, достигающее наибольшего уровня среди подростков и молодежи. На основании этого большинство работ по изучению носительства менингококка проведено на когорте молодых людей в возрасте 16-25 лет. Исследователи Австралии установили уровень носительства среди студентов со средним возрастом 18,5 лет на уровне 6,2% и 8,6% при повторном взятии мазка через 3 месяца. Посещение баров, поцелуи и курение отнесены к факторам риска приобретения носительства [38]. В Великобритании при изучении носительства среди лиц 10-25 лет в 2011 г. серогруппы менингококка В и Y отмечены как наиболее распространенные, с уровнем носительства 6,5% и 5,5% соответственно [181]. В Дании уровень носительства среди школьников и студентов 13-23 лет в 2013-2014 гг. составил 16%. Курение, уровень образования, посещение многолюдных общественных мест, поцелуи и употребление алкоголя определены как факторы, определяющие связь между возрастом и носительством [182]. Общая частота носоглоточного менингококкового носительства среди лиц 10-24 лет в исследовании, проведенном в 2015 г. в Турции, составила 6,3%. Частота носительства составляла 5% в возрастной группе 10-14 лет, 6,4% – 15-17 лет и 4,7% – 18-20 лет; самый высокий коэффициент обнаружен в возрастной группе 21-24 года (9,1%). Уровень носительства был выше среди лиц, тесно контактирующих с паломниками хаджа, а также у переболевших инфекциями верхних дыхательных путей за последние 3 месяца в анамнезе. Наиболее распространенной серогруппой определена W (66,6%), далее следовали серогруппа В – 9,4%, серогруппа А – 5,2%, серогруппа Y – 4,2% и негруппируемые штаммы менингококка – 14,4% [266]. Американские исследователи отразили в систематическом обзоре уровень носительства менингококка в группах риска – среди студентов, военнослужащих или паломников хаджа – в разных странах за десятилетний период (2007-2016 гг.). В целом уровни носительства составляли от 0 до 27,4% среди паломников, от 1,5% до 71% – среди студентов, и от 4,2% до 15,2% – у военнослужащих. Серогруппа В была наиболее распространенной среди паломников хаджа, В и Y – у студентов университетов, и В, С и Y – у военнослужащих. Курение, мужской пол и частое тесное общение в период вечернего отдыха повышает риск носительства для

студентов [183]. В исследовании С.В. Сидоренко распространенность носительства среди лиц, поступающих в военный колледж РФ, определена на уровне 16%. С.В. Сидоренко указывает на аналогичные показатели среди новобранцев, поступающих на военную службу в Греции (15%) и Польше (16-24%), с более низкими показателями для новобранцев в Турции (4,2%) и Иране (8%) [207].

Доказана высокая эффективность современных менингококковых вакцин в отношении заболеваемости ГФМИ. Применение современных конъюгированных вакцин также приводит к снижению менингококкового носительства [6]. Введение в календарь прививок Великобритании конъюгированной вакцины против МИ, вызванной серогруппой С, снижало уровень носительства менингококка серогруппы С среди подростков и молодых людей. Доказано, что четырехвалентная вакцина может оказывать аналогичное воздействие на носительство 4 штаммов менингококка. Однако при исследовании уровня носительства менингококка серогруппы W среди студентов Великобритании в 2015-2016 гг., было показано, что из 21 носителей, вакцинированных по меньшей мере за 5 месяцев до отбора проб, у 15 (71%) обнаружены изоляты, экспрессирующие капсулу W. Несмотря на 71% охват вакцинацией конъюгированной четырехвалентной вакциной MenACWY студентов, включенных в исследование, уровень носительства менингококка серогруппы W с течением времени значительно увеличился [231].

В исследовании Т.А. Максиной [7] определена эпидемиологическая значимость носителей менингококка в очагах МИ в г. Москве. В семейных очагах общий уровень носительства определен на меньшем уровне (6,9%), чем в очагах среди мигрантов рабочих-строителей (54%). Данное обстоятельство послужило поводом для разработки Управлением Роспотребнадзора по городу Москве мероприятий по предупреждению распространения МИ (Постановление № 3 Главного Государственного санитарного врача по городу Москве от 17 апреля 2009 г. «Об усилении мероприятий по профилактике менингококковой инфекции в Москве»).

Миграция населения может играть решающую роль в распространении инвазивных штаммов менингококка, инициируя вспышки ГФМИ и изменяя заболеваемость на местном уровне [42]. По данным статистики Министерства внутренних дел РФ, в 2019 г. на миграционный учет с целью работы было поставлено 5 478 249 граждан других стран (38,4% из Узбекистана, 21,5% из Таджикистана), из них 1 879 291 человек – в Москве [9]. Условия проживания мигрантов могут повысить риск передачи менингококка среди этой категории лиц [271].

Выявление широты распространения носительства среди популяции возможно только при проведении специально организованных исследований с применением бактериологических, серологических и молекулярно-генетических методов исследования. Для выявления параметрических характеристик менингококкового носительства среди школьников, студентов ВУЗа, а также трудовых мигрантов г. Москвы нами разработаны 3 программы специально-организованных инициативных исследований: «Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства среди подростков и определение биологических свойств у носоглоточных штаммов менингококка», «Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства среди студентов и определение биологических свойств у носоглоточных штаммов менингококка» и «Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства среди мигрантов и определение биологических свойств у носоглоточных штаммов менингококка». Участниками исследования явились Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами, лаборатория эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов, Центр молекулярной диагностики ФБУН ЦНИИЭ и Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве.

5.1 Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства среди школьников

При обследовании 215 учащихся 8-х-11-х классов школы № 1269 выявлено 4 носителя, среди которых: 1. *N.meningitidis* серогруппы Y (класс 11Б – учащийся 1-1269, 17 лет); 2. *N.meningitidis* неагглютинирующийся (класс 9аз – учащийся 2-1269, 15 лет); 3. *N.meningitidis* серогруппы B (класс 10в – учащийся 3-1269, 17 лет); 4. *N.meningitidis* серогруппы B (класс 8аз – учащийся 4-1269, 15 лет). Общий уровень носительства в школе № 1269 составил 1,9%. В классе 11Б уровень носительства составил 4,5%, в классе 10в – 5,9%, в классе 8аз – 50%, в классе 9аз – 4,8%. Высокий показатель носительства (50%) в классе 8аз связан с малым числом обследованных лиц (2 учащихся, из которых в одном случае выделен менингококк) и не может считаться достоверным.

При обследовании 233 учащихся 8-х-11-х классов школы № 1637 выявлено 7 носителей, среди которых: 1. *N.meningitidis* неагглютинирующийся (класс 11в – учащийся 5-1637, 17 лет); 2. *N.meningitidis* неагглютинирующийся (класс 9а – учащийся 6-1637, 14 лет); 3. *N.meningitidis* серогруппы B (класс 10б – учащийся 7-1637, 16 лет); 4. *N.meningitidis* серогруппы B (класс 10б – учащийся 8-1637, 16 лет); 5. *N.meningitidis* серогруппы B (класс 10а – учащийся 9-1637, 16 лет); 6. *N.meningitidis* серогруппы W (класс 7к – учащийся 10-1637, 14 лет); 7. *N.meningitidis* серогруппы W (класс 7к – учащийся 11-1637, 13 лет). Общий уровень носительства в школе № 1637 составил 3,0%. В классе 10а уровень носительства составил 3,3%, в классе 10б – 8%, в классе 11в – 6,25%, в классе 9а – 4,2%, в классе 7к - 9,1%. Обобщенные данные представлены в таблицах 26, 27.

Таблица 26 – Результаты определения уровня носительства в школе № 1269

Класс	Число обследованных	Число носителей (абс.)	Уровень носительства (%)	Серогруппа
10А	22	–	–	–
10Б	23	–	–	–
11А	18	–	–	–
11Б	22	1	4,5	У
8б	1	–	–	–
8бн	1	–	–	–
9А	20	–	–	–
9ан	12	–	–	–
9Б	22	–	–	–
9бн	15	–	–	–
10в	17	1	5,9	В
8аз	2	1	50,0	В
8бз	4	–	–	–
9аз	21	1	4,8	НА*
9бз	15	–	–	–
Итого	215	4	1,9	У-1, В-2, НА*-1
Примечание – НА* – неагглютинирующий штамм.				

Таблица 27 – Результаты определения уровня носительства в школе № 1637

Класс	Число обследованных	Число носителей (абс)	Уровень носительства (%)	Серогруппа
10а	30	1	3,3	В
10б	25	2	8,0	В
11а	16	–	–	–
11в	16	1	6,25	НА*
9а	24	1	4,2	НА*
9б	22	–	–	–
7к	22	2	9,1	W

Продолжение таблицы 27

Класс	Число обследованных	Число носителей (абс)	Уровень носительства (%)	Серогруппа
8бн	2	–	–	–
8к	18	–	–	–
9ан	24	–	–	–
9бн	18	–	–	–
Итого	233	7	3,0	В-3, НА*-2, W -2
Примечание – НА* – неагглютинирующий штамм.				

Распределение носителей по школам, классам, серогруппе менингококка и возрасту представлено в таблице 28.

Таблица 28 – Распределение носителей менингококка по школам, классам, серогруппе штаммов менингококка и возрасту

№ школы	Класс	Шифр выявленных носителей	Серогруппа	Возраст
1269	11Б	1-1269	У	17 лет
	9аз	2-1269	НА*	15 лет
	10в	3-1269	В	17 лет
	8аз	4-1269	В	15 лет
1637	11в	5-1637	НА*	17 лет
	9а	6-1637	НА*	14 лет
	10б	7-1637	В	16 лет
	10б	8-1637	В	16 лет
	10а	9-1637	В	16 лет
	7к	10-1637	W	14 лет
	7к	11-1637	W	13 лет

Обследование лиц подросткового возраста (13-17 лет) в двух школах Восточного округа города Москвы позволило выявить уровень носительства, который составил 2,4% (из 448 обследованных выявлено 11 носителей менингококка). В школе № 1269 обследовано 215 лиц, выявлено 4 носителя и

уровень носительства составил 1,9%. В школе № 1637 обследовано 233 подростка, выявлено 7 носителей и уровень носительства оказался в 1,6 раза выше, чем в школе 1 269 и составил 3%. В школе № 1269 выявлено по одному носителю в 4-х классах (11Б, 10в, 8аз, 9аз) из 15. Из четырех выделенных штаммов серогруппа определена у трех, среди которых один определен как Y и два определены как B. У одного штамма серогруппа не определена и он обозначен как неагглютинирующийся менингококк (НА) (таблица 26). В школе № 1637 выявлено по одному носителю в трех классах (10а, 11в, 9а) и по 2 носителя в двух классах (10б, 7к) из 12. Из семи выделенных штаммов серогруппа определена у пяти, среди которых три определены как B, два определены как W и у двух штаммов серогруппа не определена и они обозначены как неагглютинирующиеся менингококки (НА). Пораженность носительством оказалась выше в школе № 1637, при этом в двух классах 10б и 7к выявлены наивысшие показатели носительства с показателями 8% и 9,1% соответственно. Следует так же указать на то, что в классе 7к выявлено два эпидемиологически значимых штамма серогруппы W, которые в последние годы отвечают за значительное число ГФМИ в г. Москве (таблица 27). Возраст выявленных носителей разнообразен и включает лиц в возрасте от 13 до 17 лет (17 лет – 3 носителя, 16 лет – 3 носителя, 15 лет – 2 носителя, 14 лет – 2 носителя, 13 лет – 1 носитель) (таблица 28).

Таким образом, обобщенный показатель носительства в коллективах подростков двух школ составил 2,4%, что соответствует фоновому невысокому уровню, который определяется, как правило, в эпидемиологически благополучных по МИ коллективах. В двух классах 10б и 7к школы № 1637 выявлено по два носителя, при этом уровни носительства составили 8% и 9,1% соответственно, что указывает на необходимость наблюдения за подростками двух указанных классов. Серогрупповая характеристика выявленных от носителей штаммов менингококка разнообразна. В школах не сформировался единый моноклон по серогруппе, что является показателем эпидемиологического благополучия среди подростков обследованных школ, однако обнаружение в классе 7к школы № 1637 двух носителей серогруппы W, обусловивших высокий уровень носительства в классе

(9,1%), указывает на возможность формирования осложнения эпидемиологической ситуации по МИ в классе и школе. Состояние параметрических характеристик носительства менингококка в коллективе подростков двух средних школ Восточного округа города Москвы указало на низкую активность течения скрытого звена в эпидемическом процессе МИ и не потребовало проведения специальных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

5.2 Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства среди студентов

При обследовании 566 студентов было выявлено 6 носителей, среди которых:

1. *N. meningitidis* неагглютинирующийся (студентка 4 курса стоматологического факультета, группа 18 – 21 год);
2. *N. meningitidis* неагглютинирующийся (студентка 4 курса стоматологического факультета, группа 33 – 21 год);
3. *N. meningitidis* серогруппы С (студентка 3 курса стоматологического факультета, группа 29 – 20 лет);
4. *N. meningitidis* серогруппы W (студент 4 курса стоматологического факультета, группа 14 – 21 год);
5. *N. meningitidis* серогруппы В (студентка второго курса лечебного факультета, группа 29 – 19 лет);
6. *N. meningitidis* неагглютинирующийся (студентка 4 курса стоматологического факультета, 24 года).

Общий уровень носительства составил 1,1%. Два носителя обучались в одной группе, общее число обследованных в которой – 11 студентов. Обобщенные данные представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Распределение носителей по факультетам, курсам и группам в ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Факультет	Курс	Группа	Число обследованных	Число носителей (абс)	Уровень носительства (%)	Серогруппа
Стоматологический	1	3	1	-	-	-
	1	5	1	-	-	-
	1	6	18	-	-	-
	1	7	27	-	-	-
	2	7	11	-	-	-
	2	8	3	-	-	-
	2	21	1	-	-	-
	2	29	1	-	-	-
	3	3	3	-	-	-
	3	5	9	-	-	-
	3	6	1	-	-	-
	3	20	2	-	-	-
	3	21	5	-	-	-
	3	22	13	-	-	-
	3	25	6	-	-	-
	3	26	11	-	-	-
	3	27	13	-	-	-
	3	28	8	-	-	-
	3	29	12	1	8,3	NMC
	3	30	8	-	-	-
	3	41	1	-	-	-
	3	43	5	-	-	-
	3	44	8	-	-	-
	3	45	6	-	-	-
3	46	12	-	-	-	

Продолжение таблицы 29

Факультет	Курс	Группа	Число обследованных	Число носителей (абс)	Уровень носительства (%)	Серогруппа
Стоматологический	4	13	10	-	-	-
	4	14	11	2	18,1	NM и NMW
	4	15	12	-	-	-
	4	18	5	1	20,0	NM
	4	19	12	-	-	-
	4	20	10	-	-	-
	4	21	12	-	-	-
	4	22	11	-	-	-
	4	23	10	-	-	-
	4	24	2	-	-	-
	4	25	1	-	-	-
	4	33	1	1	100	NM
	4	38	12	-	-	-
	4	39	8	-	-	-
	4	40	6	-	-	-
	4	41	10	-	-	-
	4	42	12	-	-	-
	5	1	4	-	-	-
	5	3	8	-	-	-
	Лечебный	1	26	1	-	-
2		24	1	-	-	-
2		25	19	-	-	-
2		26	11	-	-	-
2		27	3	-	-	-
2		28	16	-	-	-
2		29	11	1	9,1	NMB

Продолжение таблицы 29

Факультет	Курс	Группа	Число обследованных	Число носителей (абс)	Уровень носительства (%)	Серогруппа
Лечебный	3	3	1	-	-	-
	3	25	9	-	-	-
	3	26	11	-	-	-
	3	27	9	-	-	-
	3	28	8	-	-	-
	3	29	10	-	-	-
	3	30	8	-	-	-
	3	31	1	-	-	-
	1	1	13	-	-	-
Социальная работа	1	2	4	-	1,1	-
	2	1	5	-	-	-
	1	1	12	-	-	-
Экономический	1	2	13	-	-	-
	1	1	18	-	-	-
СПО	1	2	13	-	-	-
	1	3	20	-	-	-
	2	1	1	-	-	-
	1	1	4	-	-	-
Ординатура	2	1	1	-	-	-
	566	6	-	-		
Примечание – НА* – неагглютинирующий штамм.						

Распределение носителей по факультетам, курсам и группам, серогруппе менингококка и возрасту представлено в таблице 30.

Таблица 30 – Распределение носителей по факультетам, курсам и группам, серогруппе менингококка и возрасту

Факультет	Курс	Группа	Шифр выявленных носителей	Серогруппа	Возраст
Стоматологический	4	18	1-347	НА*	21
	4	33	2-348	НА*	21
	3	29	3-394	С	20
	4	14	4-552	W	21
	4	14	6-555	НА*	24
Лечебный	2	29	5-556	В	19

Обследование студентов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (17-36 лет, средний возраст 20,1 год) позволило выявить уровень носительства, который составил 1,1% (из 566 обследованных выявлено 6 носителей менингококка). Из шести выделенных штаммов серогруппа определена у трех, среди которых один определен как С, один как W и еще один как В. У трех штаммов серогруппу определить не удалось и они обозначены как неагглютинирующиеся менингококки (НА) (таблица 29). Возраст выявленных носителей разнообразен и включает лиц в возрасте от 19 до 24 лет (19 лет – 1 носитель, 20 лет – 1 носитель, 21 год – 3 носителя, 24 года – 1 носитель (таблица 30), средний возраст носителей составил 21 год.

Таким образом, обобщенный показатель носительства в коллективах студентов составил 1,1%. В одной группе выявлено два носителя, при этом уровень носительства среди обследуемых студентов данной группы составил 18,1%. Серогрупповая характеристика выявленных от носителей штаммов менингококка разнообразна, однако половина изолятов принадлежала к неагглютинируемым штаммам, что широко встречается при проведении исследований по определению уровня носительства. Среди обследованных не сформировался единый моноклон по серогруппе, что является показателем эпидемиологического благополучия среди студентов. Состояние параметрических характеристик носительства

менингококка в коллективе студентов указывает на низкую активность течения скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции и не требует проведения специальных профилактических и противоэпидемических мероприятий. Соотношение исследуемых студентов по полу было 1:3 (28,4% лица мужского пола, 71,6% – женского).

5.3 Эпидемиологическая характеристика менингококкового носительства среди трудовых мигрантов

При обследовании 352 мигрантов выявлено 20 носителей, общий уровень носительства составил 5,7%. Все штаммы менингококка идентифицированы бактериологическим методом, видовая принадлежность 12 из них подтверждена дополнительно методом ПЦР. Принадлежность к *N. meningitidis* 8 штаммов с использованием метода ПЦР определить не удалось. Из 20 выделенных штаммов у 10 определена серогруппа: Y – 5 штаммов, W – 3, A и B – по 1. Серогруппу 10 штаммов определить не удалось. Возраст выявленных носителей – от 20 до 48 лет, средний возраст составил 33 ± 2 года. Все выявленные носители мужского пола, прибыли из Таджикистана (40%) и Узбекистана (60%), 9 из них прибыли в Москву в январе-марте 2020 г. Самая распространенная из установленных серогруппа Y отмечена только среди граждан Узбекистана. Показано, что 65% носителей работают на стройке. В серогрупповой характеристике выделенных от строителей штаммов 4 штамма серогруппы Y, 2 штамма – W, 1 штамм – A, 6 штаммов – негруппируемые (таблица 31).

Таблица 31 – Характеристика выявленных носителей среди трудовых мигрантов

№п/п	№ пробы	Гражданство	Возраст	Род занятости	Дата прибытия	Серогруппа менингококка
------	---------	-------------	---------	---------------	---------------	-------------------------

1	56к	Таджикистан	41	строитель	2020	NMW
2	2097	Таджикистан	29	грузчик	2020	NM-
3	2077	Таджикистан	28	строитель	2020	NM-
4	2092	Таджикистан	33	строитель	2006	NM-
5	2086	Таджикистан	36	строитель	2011	NM-
6	261к	Таджикистан	29	маляр	2019	NMA
7	2073	Таджикистан	33	маляр	2010	NM-
8	2063	Таджикистан	20	н/р	2018	NM-
9	31к	Узбекистан	31	строитель	2020	NMY
10	80к	Узбекистан	25	строитель	2016	NMY
11	86к	Узбекистан	46	складской работник	2017	NMW
12	97к	Узбекистан	37	водитель	2020	NMY
13	102к	Узбекистан	34	сантехник	2016	NM-
14	121к	Узбекистан	48	маляр	2004	NMY
15	2091	Узбекистан	26	строитель	2020	NM-
16	141к	Узбекистан	37	строитель	2020	NMW
17	332к	Узбекистан	40	строитель	2020	NMY
18	337к	Узбекистан	33	уборщик	2013	NMB
19	404к	Узбекистан	24	автомеханик	2013	NM-
20	2075	Узбекистан	21	строитель	2020	NM-

Заболеваемость ГФМИ вызывают преимущественно штаммы серогрупп А, В, С, Y, W, X, но они же встречаются и у носителей. Среди носительских штаммов в 50% случаев и чаще выделяются бескапсульные штаммы менингококка, что не позволяет определить серогруппу изолята. В настоящем исследовании половина изолятов принадлежала к негруппируемым, что широко встречается при проведении исследований по определению уровня носительства. Факта лидирующей позиции серогруппы Y ранее в РФ при исследовании носительства в различных коллективах не было отмечено. Данное обстоятельство требует пристального внимания, учитывая, что в некоторых странах менингококк серогруппы Y занимает значимую роль в этиологии инвазивной МИ.

Результаты серогруппирования в сочетании с данными МЛСТ и антигенной характеристикой трех вариабельных фрагментов белков наружной мембраны оболочки микробной клетки представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Антигенные и генетические свойства штаммов, выделенных при обследовании на носительство трудовых мигрантов

№*	Серо- группа	Антигенная характеристика			Генетическая характеристика	
		PorA_VR1	PorA_VR2	FetA_VR**	сиквенс-тип	клональный комплекс
«31к» (76601)	Y	5-3	10-4	F3-6	11585	не определен
«80к» (76602)	Y	5-3	10-4	F3-6	10033	не определен
«97к» (76603)	Y	5-1	10-1	F1-3	15488#	ST-167 complex
«102к» (76604)	NG	18-1	3	F5-2	15489#	не определен
«121к» (76605)	Y	5-3	10-4	F3-6	15490#	не определен
«332к» (76606)	Y	5-3	10-4	F4-77	15491#	не определен
«404к» (76607)	NG	7	16-75	F2-6	15492#	не определен
«2063» (76593)	NG	22-11	15-25	F5-1	175	ST-175 complex
«2073» (76594)	NG	22-11	15-25	F5-1	175	ST-175 complex
«2075» (76595)	NG	22-11	15-25	F5-1	175	ST-175 complex

Продолжение таблицы 32

№*		Антигенная характеристика	Генетическая характеристика
----	--	---------------------------	-----------------------------

	Серо- группа	PorA_VR1	PorA_VR2	FetA_VR**	сиквенс-тип	клональный комплекс
«2077» (76596)	NG	22-11	15-25	F5-1	175	ST-175 complex
«2086» (76597)	NG	22-11	15-25	del	175	ST-175 complex
«2091» (76598)	NG	22-11	15-25	F5-1	175	ST-175 complex
«2092» (76599)	NG	22-11	15-34	F5-1	175	ST-175 complex
«2097» (76600)	NG	22-11	15-25	F5-1	175	ST-175 complex
«56к» (76608)	W	5	2	F1-1	11	ST-11 complex
«86к» (76609)	W	5	2	F1-1	11	ST-11 complex
«141к» (76610)	W	5	2	F1-1	11	ST-11 complex
«261к» (76611)	A	5-2	10	F3-5	75	ST-1 complex
«337к» (76612)	B	5-1	10-1	F1-5	15497#	не определен
Примечание – * – в скобках указан идентификационный номер в базе данных https://pubmlst.org/neisseria/ ; ** – аллель F4-77 впервые найден в данном исследовании, у штамма «2086» выявлена делеция гена FetA; # – сиквенс-типы, впервые выявленные в данном исследовании.						

Как следует из таблицы 32, для части штаммов определены генотипы, характерные для изолятов, ассоциированных с ГФМИ на территории РФ. К ним относятся штамм серогруппы А («A: P1.5-2,10: F3-5: ST-75 (cc1)»), все штаммы серогруппы W («W: P1.5,2: F1-1: ST-11 (cc11)») и часть штаммов серогруппы Y, клональные комплексы для которых в PubMLST не определены [226], но которые при анализе с помощью алгоритма кластеризации BURST [85] образуют группу генетически близких изолятов «ST-10033», охарактеризованную ранее [11], кроме

штамма «80к» («Y: P1.5-3,10-4: F3-6: ST-10033 (-)») в эту группу входит штамм «31к» («Y: P1.5-3,10-4: F3-6: ST-11585 (-)») и штамм «121к» с таким же антигенным профилем и сиквенс-типом. Выделение у мигрантов штаммов, входящих в известные клональные комплексы, циркуляция которых характерна для текущего межэпидемического периода, не позволяет говорить об импорте на наблюдаемую территорию представителей известных гипервирулентных клональных комплексов. Вместе с тем повышенную настороженность должны вызывать случаи выявления штаммов серогруппы W, входящих в ST-11 complex, для которых, как было неоднократно показано ранее, 7-локусная схема МЛСТ [11; 112; 161] не обладает необходимой дискриминирующей способностью, позволяющей дифференцировать возбудителей, циркулирующих в межэпидемический период, и возбудителей, ассоциированных с подъемом заболеваемости ГФМИ в течение двух последних десятилетий [12; 120].

Антигенные и генетические характеристики всех остальных штаммов, входящих в клональные комплексы ST-167 complex и ST-175 complex, или для которых клональный комплекс определить не удастся, не позволяют говорить об их повышенных вирулентных свойствах и потенциальной возможности вызвать генерализованные формы инфекции. Отсутствие принадлежности к клональному комплексу свидетельствует о низком эпидемическом потенциале выделенных штаммов или его полном отсутствии. Согласно полученным ранее данным, примерно половина штаммов, входящих в клональный комплекс ST-167 complex, принадлежит серогруппе Y (для остальных – серогруппа не определена), выделенных преимущественно от носителей.

В данном исследовании впервые в РФ были выделены штаммы, входящие в клональный комплекс ST-175 complex. Серогруппу всех этих штаммов определить не удалось, как и не удалось определить их видовую принадлежность с помощью ПЦР. В связи с этим данные штаммы охарактеризованы с помощью массового параллельного секвенирования. Используемый подход позволил получить нуклеотидные последовательности 1 592 генетических локусов, образующих «основной геном» (core genome) бактерий вида *Neisseria meningitidis* [18], что

позволяет однозначным образом идентифицировать вид этих микроорганизмов. Анализ полногеномных данных подтвердил делецию гена FetA у штамма «2086» и показал отсутствие у всех изученных штаммов с сиквенс-типом ST-175 гена *ctrA* (NEIS0055, capsule polysaccharide export outer membrane protein) и генетических локусов (NEIS0073, NEIS0249 и NEIS0250), что объясняет отрицательный результат ПЦР-исследования и отрицательный результат серогруппирования с использованием антисывороток: делеция гена *ctrA* приводит к невозможности синтеза капсульного полисахарида.

Анализ генетических взаимоотношений этих штаммов позволяет, с одной стороны, выделить несколько клонов в изученной выборке и, с другой стороны, дает возможность говорить об относительно неравномерном уровне генетической изменчивости у изученных представителей клонального комплекса ST-175 complex. В таблице 33 представлена матрица генетических расстояний между охарактеризованными штаммами, из которой следует, что количество несовпадений в «основном геноме» между ними колеблется от 0,7 до 13%.

Таблица 33 – Генетические расстояния между штаммами, входящими в клональный комплекс ST-175 complex: количество несовпадений в 1 592 генетических локусах, образующих «основной геном» (core genom)

Штаммы	2063	2063	2063	2063	2063	2063	2063	2063
2063	–							
2073	97	–						
2075	103	28	–					
2077	100	19	26	–				
2086	187	147	155	150	–			
2091	98	14	29	11	148	–		
2092	216	179	185	180	167	178	–	
2097	128	50	63	54	180	53	207	–

Согласно данным, опубликованным в базе данных PubMLST, на момент окончания исследования (май 2020 г.), представители клонального комплекса ST-

ST-175 complex неоднократно описаны во многих странах (всего около 450), и принадлежали к серогруппам Y, W или являлись негруппируемыми, 55%, 20% и 19% соответственно. Данные микроорганизмы с примерно одинаковой частотой ассоциированы как с ГФМИ, так и с носительством, при этом негруппируемые изоляты или изоляты с неизвестной серогруппой редко ассоциированы с ГФМИ, что характерно для штаммов, не способных к синтезу капсулы.

Отсутствие до проведения настоящего исследования данных о циркуляции представителей клонального комплекса ST-175 complex в РФ, в том числе среди носителей [1; 11], их относительно высокая частота выделения в данном исследовании, высокий уровень генетической изменчивости и, как следует из опубликованных в PubMLST данных, потенциальная способность к приобретению генов, обеспечивающих возможность синтеза капсулы W- и Y-типов, не позволяют исключить возможность возникновения ГФМИ, обусловленных штаммами этого клонального комплекса с измененными в результате рекомбинационных процессов свойствами.

Выявленные 20 носительских штаммов менингококка были изучены на чувствительность к 6 АБП диффузным методом E-тестов. Нами не обнаружено устойчивых к рифампицину, тетрациклину, хлорамфениколу и цефтриаксону штаммов. Однако обнаружены штаммы, нечувствительные к пенициллину и устойчивые к ципрофлоксацину: 5 штаммов проявили умеренную устойчивость к бензилпенициллину с одновременной устойчивостью к ципрофлоксацину, и дополнительно еще 3 штамма оказались резистентными к ципрофлоксацину. Характеристика нечувствительных к АБП штаммов менингококка представлена в таблице 34. Уровень нечувствительных к бензилпенициллину штаммов составил 25% (5 штамма), с минимальными ингибирующими концентрациями (МИК) препарата 0,064-0,125 мкг/мл, а уровень устойчивых к ципрофлоксацину – 40% (8 штаммов), с МИК 0,047-0,125 мкг/мл. Семь из них были отнесены к негруппируемым штаммам менингококка клонального комплекса ST-175 complex, 1 – к менингококку серогруппы Y сиквенс-типа ST-11585.

Таблица 34 – Характеристика нечувствительных к АБП штаммов менингококка

Серогруппа менингококка	ST (cc)	МИК бензилпенициллина, мкг/мл	МИК ципрофлоксацина, мкг/мл
Y	ST-11585(-)	0,012	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,064	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,125	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,047	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,047	0,047
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,094	0,125
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,094	0,064
NG	ST-175 (ST-175 complex)	0,064	0,064

Примечание – Серым выделены МПК, характеризующие штаммы как нечувствительные к АБП.

Учитывая крайнюю неоднородность менингококковой популяции по степени патогенности, результативными могут оказаться меры по борьбе с носительством только инвазивных (гипервирулентных) клонов [6]. Такие носители находятся в окружении заболевших ГФМИ, то есть в очагах. Бактериологический метод выявляет не всех инфицированных лиц, занимает 3 суток, в течение которых могут произойти новые заражения, которые останутся неучтенными. В связи с этим целесообразным представляется не выявление в очаге носителей, а химиопрофилактика носительства – применение антибиотиков в короткие сроки всем близкоконтактным лицам в окружении заболевшего ГФМИ. Круг saniруемых лиц определяется эпидемиологом на месте проведения расследования в очаге МИ.

Таким образом, в рамках предложенных нами программ специально-организованных инициативных исследований установлено, что уровень менингококкового носительства среди мигрантов, прибывших в Москву с целью получения миграционного патента и осуществления профессиональной деятельности, превысил частоту носительства среди школьников (2,4%) и студентов (1,1%) и составил 5,7%. Среди штаммов, выделенных от трудовых мигрантов обнаружены штаммы, входящие в клональный комплекс ST-175 complex (*NmNG cc175*), который ранее не был описан на территории РФ. Видовая

характеристика этих штаммов установлена бактериологическим методом и не подтверждена методом ПЦР. Анализ полногеномных данных подтвердил отсутствие у всех изученных штаммов с сиквенс-типом ST-175 гена *ctrA*, что объяснило отрицательный результат ПЦР-исследования. Кроме того, среди этих штаммов установлен высокий уровень нечувствительности к пенициллину и ципрофлоксацину.

Штаммы менингококка данного сиквенс-типа привлекли к себе особое внимание после знакомства с публикацией L. Willerton et al. [121], где было отмечено, что *NmNG* сс175 вызвал девять случаев ГФМИ и два случая конъюнктивита в Европе. В связи с полученной информацией перед нами была поставлена новая цель – сопоставить новые российские штаммы *NmNG* ST-175 с уже охарактеризованными зарубежными *NmNG* ST-175 и проанализировать генетические маркеры, ассоциированные с устойчивостью к антибиотикам.

Повышенный мировой интерес к ST-175 возрос после публикации службы общественного здравоохранения Англии информации о появлении трех случаев ГФМИ, вызванных устойчивым к ципрофлоксацину неинкапсулированным штаммом *NmNG* (P1.22-11,15-25: ST-175 сс175), и связанных с поездкой в Мекку (Саудовская Аравия) [288]. После данного объявления Институт гигиены и микробиологии Вюрцбургского университета в Германии обратился в Управление общественного здравоохранения Англии по менингококковой инфекции в отношении четырех случаев инвазивного заболевания в результате которых были получены аналогичные изоляты в течение 2016-2019 гг., три из которых также были устойчивы к ципрофлоксацину. Далее L. Willerton et al. [121] изучили 79 геномов *N. meningitidis* сиквенс-типа ST-175 клонального комплекса сс175 и близкородственных геномов. Эти штаммы были классифицированы на шесть отдельных генетических подгрупп, включающих изоляты от носителей и больных, принадлежащих к нескольким серогруппам и циркулирующих в 15 странах Африки, Америки и Европы в период с 2000 г. по 2019 г. Изоляты от вышеупомянутых английских и немецких случаев МИ принадлежали к генетической подгруппе 1, которая к моменту исследования включала 31 изолят *NmNG* из Европы и Африки

(2014-2019 гг.), организованные в несколько кластеров (кластеры от А до Е). Все изоляты сублинии *NmNG* cc175 обладали аллелями *penA*, связанными со сниженной чувствительностью к пенициллину, что, если было об этом известно, отражалось на МПК пенициллина. Несколько кластеров обладали аллелями *gugA* с мутациями, ассоциированными с устойчивостью к ципрофлоксацину, что также соответствовало значениям МПК ципрофлоксацина.

Данные L. Willerton в таблице 35 были дополнены нами полногеномными данными о российских штаммах ST-175, полученными в результате проведения массового параллельного секвенирования. Как видно из таблицы 35 и рисунка 54 из восьми российских штаммов шесть оказались в кластере В, включающим в себя немецкие и шведский изоляты, вызвавшие ГФМИ. Еще два российских штамма были наиболее близки к изолятам кластера D, включающего носительские изоляты из Англии. Изоляты *NmNG*, входящие в клональный комплекс cc175, обладали аллелями *penA*, ассоциированными со сниженной чувствительностью к пенициллину, и это отражалось на МПК пенициллина. Исключение составили два чувствительных к пенициллину российских штамма с МПК, равной 0,047 мкг/мл. Несколько кластеров обладали аллелями *gugA* с мутациями, ассоциированными с устойчивостью к ципрофлоксацину.

По данным L. Willerton et al. *NmNG* cc175 вызвал девять случаев ГФМИ и два случая конъюнктивита в Европе. Семь из них (2 конъюнктивита и 5 ГФМИ) были вызваны изолятами, устойчивыми к ципрофлоксацину. **Английские** случаи 2019 г. (кластер А) включали в себя два географически разрозненных случая конъюнктивита у возвратившихся из Мекки после умры, и один случай ГФМИ у представителя той же общины мечети в Англии, которую посещал один из двух вышеупомянутых заболевших конъюнктивитом.

Таблица 35 – Характеристики изолятов *NmNG* с сиквенс-типом ST-175

PubMLST id и кластеры	Страна	Год	Диагноз	МПК пенициллина, мкг/мл	МПК ципрофлоксацина, мкг/мл	gyrA	penA	PorA_VR1	PorA_VR2	FetA_VR	Кол -во
А											
93679	Германия	2019	Менингококкцемия	0,19	0,064	313	662	–	15-25	F5-1	1
89565	Англия	2019	Конъюнктивит	0,25	0,12	313	662	22-11	15-25	F5-1	1
89712	Англия	2019	конъюнктивит	0,25	0,12	313	662	22-11	15-25	F5-1	1
89713	Англия	2019	ГФМИ	0,25	0,12	313	662	22-11	15-25	F5-1	1
84075	Италия	2017	ГФМИ	0,125	0,004	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
91539	Италия	2018	ГФМИ	0,25	0,006	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
63674	Англия	–	Носительство	–	–	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
93631	Германия	2017	Менингит и менингококкцемия	0,25	0,003	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
В											
93629	Германия	2016	Менингит	0,25	0,094	187	909	22-11	15-25	F5-1	1
93630	Германия	2016	Менингит	0,5	0,064	187	909	22-11	15-25	F5-1	1
42784	Швеция	2016	ГФМИ	0,094	0,094	187	662	22-11	15-25	F5-1	1
76595	Россия	2020	Носительство	0,094	0,064	187	–	22-11	15-25	F5-1	1
76598	Россия	2020	Носительство	0,064	0,064	187	–	22-11	15-25	F5-1	1
76593	Россия	2020	Носительство	0,064	0,064	187	662	22-11	15-25	F5-1	1
76600	Россия	2020	Носительство	0,094	0,125	187	–	22-11	15-25	F5-1	1

Продолжение таблицы 35

PubMLST id и кластеры	Страна	Год	Диагноз	МПК пенициллина, мкг/мл	МПК ципрофлоксацина, мкг/мл	gyrA	penA	PorA_VR1	PorA_VR2	FetA_VR	Кол-во
76594	Россия	2020	Носительство	0,094	0,047	187	–	22-11	15-25	F5-1	1
76596	Россия	2020	Носительство	0,047	0,064	187	–	22-11	15-25	F5-1	1
C											
41896	Эфиопия	2014	Носительство	0,25	0,004	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
61207	Эфиопия	2014	Носительство	–	–	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
42666	Эфиопия	2014	Носительство	0,25	0,004	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
60143	Эфиопия	2014	Носительство	0,25	0,004	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
41897	Эфиопия	2014	Носительство	0,25	0,004	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
60134	Эфиопия	2014	Носительство	0,25	0,002	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
60308	Эфиопия	2014	Носительство	0,125	0,002	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
42668	Эфиопия	2014	Носительство	0,25	0,002	12	662	22-11	15-56	F5-1	1
D											
50082	Англия	2015	Носительство	–	–	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
49960	Англия	2015	Носительство	–	–	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
52715	Англия	2015	Носительство	–	–	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
52614	Англия	2015	Носительство	–	–	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
76597	Россия	2020	Носительство	0,047	0,002	12	662	22-11	15-25	-	1
76599	Россия	2020	Носительство	0,047	0,047	152	662	22-11	15-34	F5-1	1

Продолжение таблицы 35

PubMLST id и кластеры	Страна	Год	Диагноз	МПК пенициллина, мкг/мл	МПК ципрофлоксацина, мкг/мл	gyrA	penA	PorA_VR1	PorA_VR2	FetA_VR	Кол -во
Е											
52572	Уэльс	2015	Носительство	–	–	152	662	22-11	15-25	F5-1	1
41727	Франция	2016	Носительство	–	0,125	152	662	22-11	15-25	F5-1	1
47101	Италия	2016	Носительство	–	–	152	662	22-11	15-25	F5-1	1
47115	Италия	2016	Носительство	–	–	152	662	22-11	15-25	F5-1	1
94493	Швеция	-	-	–	–	152	662	22-11	15-25	F5-1	1
84968	Норвегия	2018	Носительство	–	–	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
85033	Норвегия	2018	Носительство	–	–	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
92641	Норвегия	2019	Носительство	–	–	12	662	22-11	15-75	F5-1	1
Синглетон											
41526	Англия	2015	ГФМИ	0,19	0,004	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
кластер не обозначен											
89152	Китай	2007	Носительство	–	–	12	4	–	2-2	F5-8	1
89154	Китай	2005	Носительство	–	–	71	4	5-1	2-2	F5-8	1
83231	Буркина-Фасо	2016	Носительство	–	–	12	710	22-11	15-25	F5-1	83
94657	Буркина-Фасо	2017	Носительство	–	–	12	710	22-11	15-25	F1-31	1
83461	Буркина-Фасо	2017	Носительство	–	–	12	710	22-11	42-11	F5-1	1

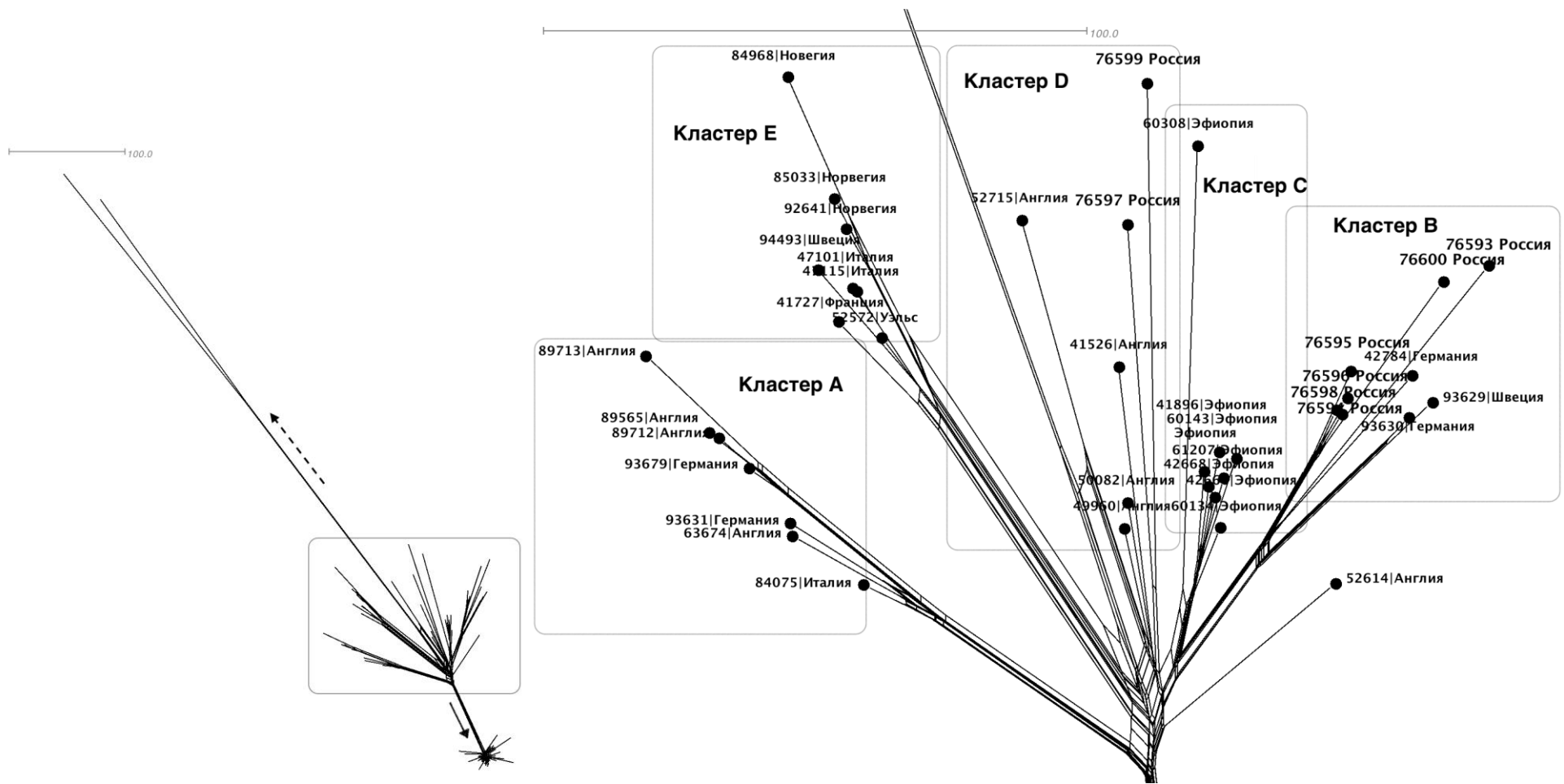


Рисунок 54 – Генетические взаимоотношения 127 штаммов, основанные на сравнении 1 605 локусов «основного генома» *NmNG* cc175, с указанием кластеров А-Е. Пунктирная стрелка указывает на группу из 2 китайских штаммов, черная – на группу из 85 штаммов, изолированных в Буркина-Фасо

В последнем случае у больного был подтвержден дефицит компонентов системы комплемента. Все три изолята были устойчивы к ципрофлоксацину (аллель *gyrA-313*). Четвертый случай ГФМИ на территории Англии не принадлежал ни к одному из описанных кластеров (id52614). Изолят был чувствителен к ципрофлоксацину (аллель *gyrA-12*). У пациента не обнаружено дефицита или недостаточности компонентов системы комплемента.

В **Германии** возникли четыре случая ГФМИ в 2016 г. (2), 2017 г. (1) и 2019 г. (1). В 2017 г. заболел беженец из Нигерии. Изолят (кластер А) оказался чувствительным к ципрофлоксацину (аллель *gyrA-12*). Случай 2019 г. возник у больного с онкологическим заболеванием, и соответствующий изолят (кластер А) оказался устойчивым к ципрофлоксацину (аллель *gyrA-313*). Два случая 2016 г. были выявлены у беженцев из Афганистана, которые были братом и сестрой с подтвержденным дефицитом терминального компонента системы комплемента. Оба изолята (кластер В) проявили устойчивость к ципрофлоксацину (аллель *gyrA-187*). Необходимо отметить, что шесть российских носительских изолятов, выделенных от трудовых мигрантов, прибывших в Москву из Таджикистана и Узбекистана, оказались отнесены к кластеру В. Штаммы проявили резистентность к ципрофлоксацину и обладали аллелем *gyrA-187*. Также к кластеру В был отнесен изолят из **Швеции** 2016 г., который стал причиной ГФМИ у беременной женщины и был устойчивым к ципрофлоксацину (аллель *gyrA-187*).

Клинико-эпидемиологические данные о случаях ГФМИ, возникших на территории **Италии** в 2017 и 2018 гг. (кластер А), были неизвестны. Оба изолята были чувствительны к ципрофлоксацину (аллель *gyrA-2*).

Остальные *NmNG* cc175 (кластеры С, D и E) были полностью представлены носительскими изолятами 2014-2020 гг. из Англии, Эфиопии, Италии, Норвегии, Франции, Уэльса, Швеции и России. Два российских штамма были наиболее близки к кластеру D, куда отнесены 4 английских штамма 2015 г. с аллелем *gyrA-12*, ассоциированным с чувствительностью к ципрофлоксацину. Один из российских штаммов также имел аллель *gyrA-12*, а другой обладал аллелем *gyrA-152* и был резистентен к ципрофлоксацину.

Аллели, связанные с устойчивостью к ципрофлоксацину, наблюдаемые среди изолятов *NmNG* ST-175 (аллели *gyrA*-313, *gyrA*-187 и *gyrA*-152), на основании филогенетического анализа аллелей *gyrA* L. Willerton et al. относились к генетическим ветвям *N. meningitidis* и *N. cinerea*. Было показано, что аллели *gyrA*-313 и *gyrA*-187 ветви *N. cinerea*, присутствовали у *NmNG* ST-175, вызвавших ГФМИ и конъюнктивит. Однако, 6 российских штаммов, также имеющие аллель *gyrA*-187, являются изолятами от носителей. Аллель *gyrA*-152, который присутствовал только среди носительских изолятов *NmNG* ST-175, в том числе 1 российском штамме, относился к генетической ветви *N. meningitidis*.

Три случая ГФМИ были связаны с поездкой в Мекку с целью паломничества умра. Ежегодное паломничество хадж в Мекку ранее ассоциировалось со вспышками МИ [96; 192; 209]. С тех пор, как с 2002 г. вакцинация тетравалентной (А, С, W и Y) полисахаридной вакциной против МИ стала обязательной, сообщений о вспышках ГФМИ, связанных с паломничеством, не поступало [225]. Однако, данная мера не сможет предотвратить носительство и заболевание, ассоциированные со штаммом *NmNG* ST-175. Профилактика ципрофлоксацином является обязательной для паломников, направляющихся в Саудовскую Аравию из стран Африки с высоким риском развития менингита к югу от Сахары. Однако, эта мера также будет неэффективна против устойчивых к ципрофлоксацину *NmNG* ST-175 и, возможно, именно этот факт сыграл определенную роль в его распространении [68; 288]: по оценкам, за последнее десятилетие путешественникам были введены примерно 1,5 миллиона доз препарата [288].

Три случая ГФМИ были обнаружены у беженцев из Нигерии и Афганистана. Беженцы могут путешествовать на большие расстояния и сталкиваться с условиями скопления людей, которые могут способствовать распространению менингококкового носительства [185; 233; 284]. Российские носительские штаммы, изученные в настоящем исследовании, были выделены от трудовых мигрантов из Таджикистана и Узбекистана [263], в образе жизни которых реализуются частые переезды и скученность проживания. Кроме того, в условиях образа жизни трудовых мигрантов также увеличивается риск возникновения ГФМИ, что

реализовалось в г. Новосибирске в виде эпидемической вспышки, когда за 4 месяца заболели 62 человека, большинство из них – трудовые мигранты из Таджикистана [14].

Хотя *NmNG* редко вызывают ГФМИ у здоровых людей, они могут вызывать инвазивные заболевания у людей с ослабленным (приобретенным или наследственным) иммунитетом [109]. Среди девяти заболевших ГФМИ, вызванных *NmNG* ST-175, по крайней мере пять имели иммунодефицит. Людям с ослабленным иммунитетом рекомендуется вводить вакцины против МИ, конъюгированные полисахаридные против МИ, вызываемой *N. meningitidis* серогрупп А, С, W, Y, и белковые вакцины против МИ, ассоциированной с *N. meningitidis* серогруппы В. Защитить от заболевания, ассоциированного с *NmNG* ST-175, используя первый вариант вакцин, невозможно. L. Willerton et al. изучили потенциальное покрытие белковой вакциной представителей *NmNG* ST-175 и предположили возможность такой защиты [121].

Помимо вакцинации, в некоторых странах, например Великобритании и Франции, для лиц с дефицитом терминальных компонентов системы комплемента рекомендована химиопрофилактика антибиотиками [109]. Антибиотиком выбора обычно является пенициллин, но сообщалось о возникновении в этой группе лиц ГФМИ, вызванной нечувствительными к пенициллину штаммами [139; 180]. В то время как устойчивость к пенициллину среди *N. meningitidis* встречается относительно редко, во всем мире все чаще появляются изоляты, демонстрирующие пониженную чувствительность [164; 200; 253]. Это связано с заменами аминокислот в пенициллин-связывающем белке 2, кодируемом геном *penA* [253], что наблюдалось для всех изолятов *NmNG* ST-175 (аллели *penA*-662 и *penA*-909), и штаммы при этом были умеренно устойчивы к пенициллину (МПК 0,064-0,5 мкг/мл). Обращает на себя внимание факт, что 2 российских штамма с аллелем *penA*-662 в нашем исследовании фенотипически оказались чувствительны к пенициллину (МПК 0,047 мкг/мл). В РФ химиопрофилактика против МИ осуществляется в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» в очаге

среди близкоконтактных с заболевшим ГФМИ с использованием одного из трех антибактериальных препаратов: рифампицин, ципрофлоксацин и ампициллин. В нашем исследовании из 8 штаммов *NmNG ST-175* 7 оказались резистентными к ципрофлоксацину, что при определенных обстоятельствах создаст условия для неэффективности химиопрофилактики.

Таким образом, устойчивый к ципрофлоксацину новый штамм *NmNG ST-175* сс175, который недавно стал причиной нескольких случаев МИ в Европе, обнаружен в РФ. Вызывает беспокойство факт того, что российские носительские штаммы оказались генетически наиболее близки к европейским *NmNG ST-175*, вызвавшим ГФМИ. Это говорит об инвазивном потенциале данного штамма. Существующие режимы вакцинопрофилактики и химиопрофилактики окажутся неэффективны в борьбе с ГФМИ, вызванной *NmNG ST-175*.

РЕЗЮМЕ

Основными результатами работы явилось следующее:

1. Обобщенный показатель носительства в **коллективах подростков** двух школ составил 2,4%, что соответствует фоновому невысокому уровню, который определяется, как правило, в эпидемиологически благополучных по МИ коллективах. Серогрупповая характеристика выявленных от носителей штаммов менингококка разнообразна. В школах не сформировался единый моноклон по серогруппе, что является показателем эпидемиологического благополучия среди подростков обследованных школ. Состояние параметрических характеристик носительства менингококка в коллективе подростков двух средних школ Восточного округа города Москвы указало на низкую активность течения скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции и не потребовало проведения специальных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

2. Обобщенный показатель носительства в **коллективах студентов** составил 1,1%. Серогрупповая характеристика выявленных от носителей штаммов менингококка разнообразна, однако половина изолятов принадлежала к

неагглютинируемым штаммам, что широко встречается при проведении исследований по определению уровня носительства. Среди обследованных не сформировался единый моноклон по серогруппе, что является показателем эпидемиологического благополучия среди студентов. Состояние параметрических характеристик носительства менингококка в коллективе студентов также не потребовало проведения специальных профилактических и противоэпидемических мероприятий.

3. Уровень менингококкового носительства **среди мигрантов**, прибывших в Москву с целью получения миграционного патента и осуществления профессиональной деятельности, превысил частоту носительства среди школьников и студентов и составил 5,7%. Среди штаммов, выделенных от трудовых мигрантов обнаружены негруппируемые (неинкапсулированные) штаммы менингококка, входящие в клональный комплекс ST-175 complex, который ранее не был описан на территории РФ. Видовая характеристика этих штаммов установлена бактериологическим методом и не подтверждена методом ПЦР. Анализ полногеномных данных подтвердил отсутствие у всех изученных штаммов с сиквенс-типом ST-175 гена *ctrA*, что объяснило отрицательный результат ПЦР-исследования. Кроме того, среди них установлена высокая доля штаммов, нечувствительных к пенициллину и ципрофлоксацину.

4. На основании полногеномных характеристик российские носительские штаммы оказались генетически наиболее близки к европейским *NmNG* ST-175, вызвавшим девять случаев ГФМИ и два случая конъюнктивита в 2016-2018 гг., что говорит об их инвазивном потенциале.

5. Возможности профилактики МИ, вызванной *NmNG* ST-175, лишенным полисахаридной капсулы и устойчивым к ципрофлоксацину, оказываются резко ограниченными, так как зарегистрированные в РФ вакцины против МИ являются полисахаридными, а ципрофлоксацин используется с целью химиопрофилактики. В этой связи представляется крайне необходимым непрерывный надзор за устойчивостью *N. meningitidis* к АБП с целью выявления и мониторинга резистентных штаммов, а также для изучения возможности применения

альтернативных химиофилактических средств. Из всех возможных видов менингококковых вакцин, только белковые могли бы обеспечить защиту от NmNG ST-175. Перспективным представляется изучение антигенных характеристик российских штаммов *N. meningitidis*, в том числе NmNG ST-175, для оценки потенциального охвата вакцинацией существующими белковыми вакцинами, возможности их регистрации на территории РФ, а также разработки отечественных вакцин.

6. С целью поиска новых и опасных клонов, а также оценки покрытия циркулирующих в РФ штаммов менингококка, пневмококка, гемофильной палочки, нами были инициированы исследования по изучению фенотипических и генетических свойств, а также чувствительности основных возбудителей ГБМ к антимикробным препаратам. В следующих главах мы представим результаты этих исследований.

Глава 6

**ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
ГНОЙНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА
И ИХ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ**

**6.1 Фенотипические свойства основных возбудителей
гнойного бактериального менингита**

6.1.1 Серогрупповая характеристика штаммов *Neisseria meningitidis*

Одним из важнейших индикаторных параметров мониторинга за МИ является изучение серогрупповой характеристики штаммов менингококка. За 10-летний период наблюдения из 10 119 случаев ГФМИ 6 114 (60%) подтверждены лабораторно. Штаммы менингококка серогруппы В составили 26%, А – 21%, С – 20%, W – 4%, другие серогруппы – 1%. Серогруппа не установлена в 28% случаев (рисунок 55).

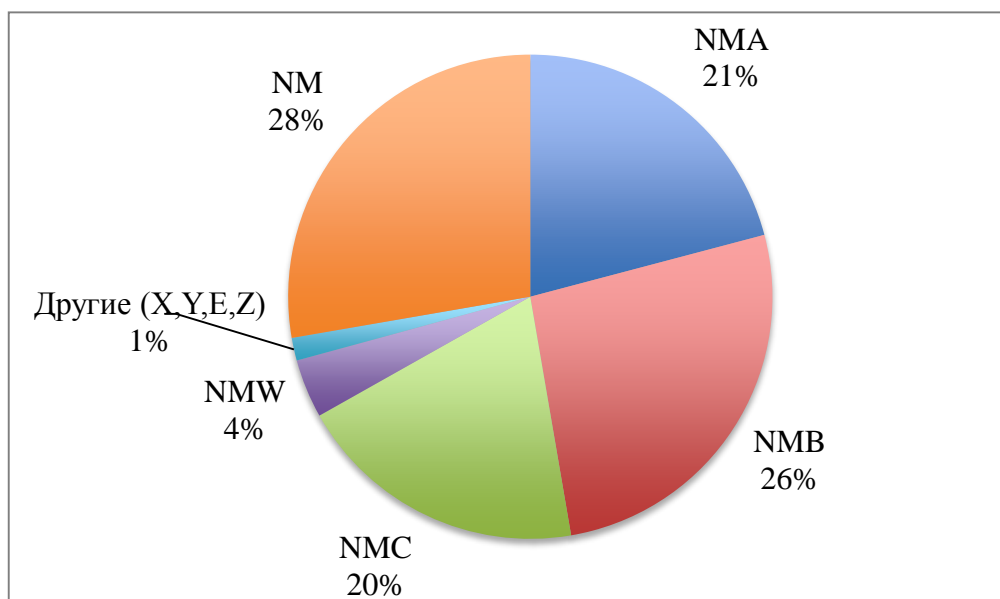


Рисунок 55 – Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ в РФ за период 2010-2019 гг.

Нами был проведен анализ зависимости серогрупповой характеристики ГФМИ от года и сезона возникновения заболевания, федерального округа РФ, возраста, местожительства и пола больного, формы и исхода заболевания.

В анализ не вошли случаи с неизвестным возрастом больного и исходом заболевания (106 случаев). В итоге в исследование включено 6008 случаев ГФМИ. Абсолютное число случаев ГФМИ, вызванных штаммами менингококка разных серогрупп, в динамике представлено на рисунке 56.

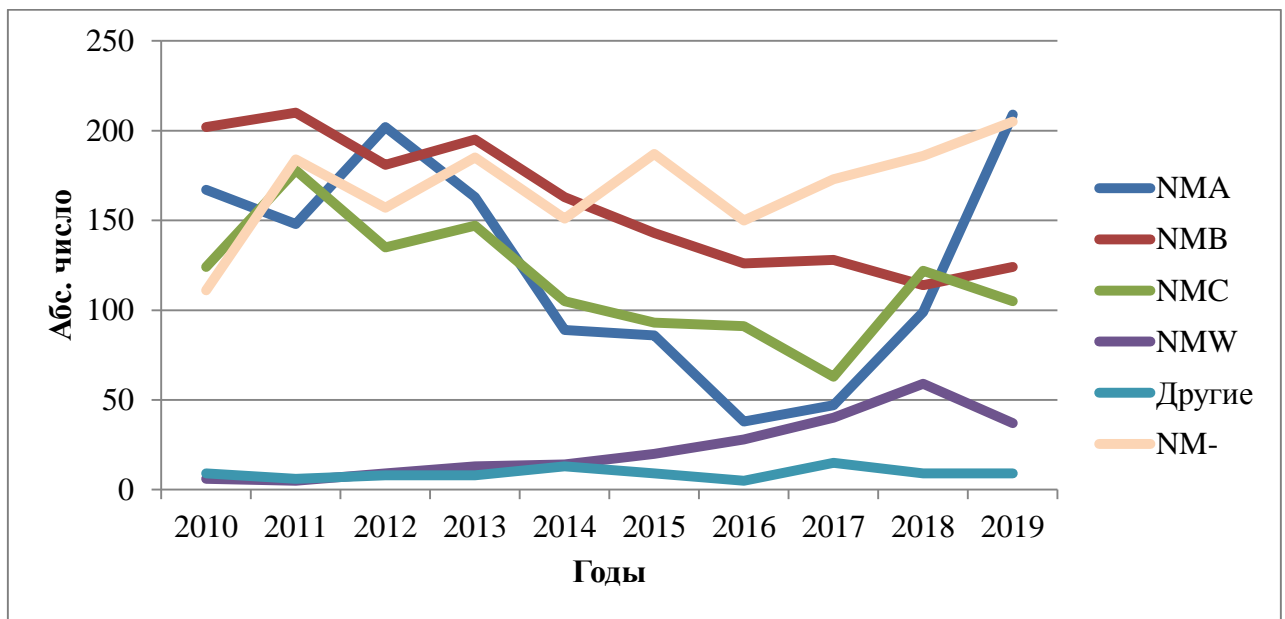


Рисунок 56 – Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ в РФ, 2010-2019 гг.

В результате проведенного исследования нами установлено статистически значимое увеличение частоты случаев А-ГФМИ в 2010 г. (27%), 2012 г. (29%), 2019 г. (30%) гг. по сравнению с другими годами изучаемого периода (Москва); уменьшение частоты случаев В-ГФМИ в 2019 г. по сравнению с предыдущими годами (18% наряду с например 33% в 2010 г., 30,5% в 2014 г.); увеличение частоты случаев С-ГФМИ в 2011 г. (24%) по сравнению с последними годами 10-летнего периода; значимый рост числа случаев W-ГФМИ с 2016 г. (6%, 9%, 10%, 5% в 2016-2019 гг.). Статистически значимо увеличилась частота случаев ГФМИ, при которой серогруппа вызвавшего ее менингококка не установлена, за период 2015-2017 гг. по сравнению с началом изучаемого периода (35%, 34%, 37%) (рисунки 57, 58).

Критерий χ^2 Крамера составил 0,121, что свидетельствовало о наличии слабой связи между сопоставляемыми признаками.

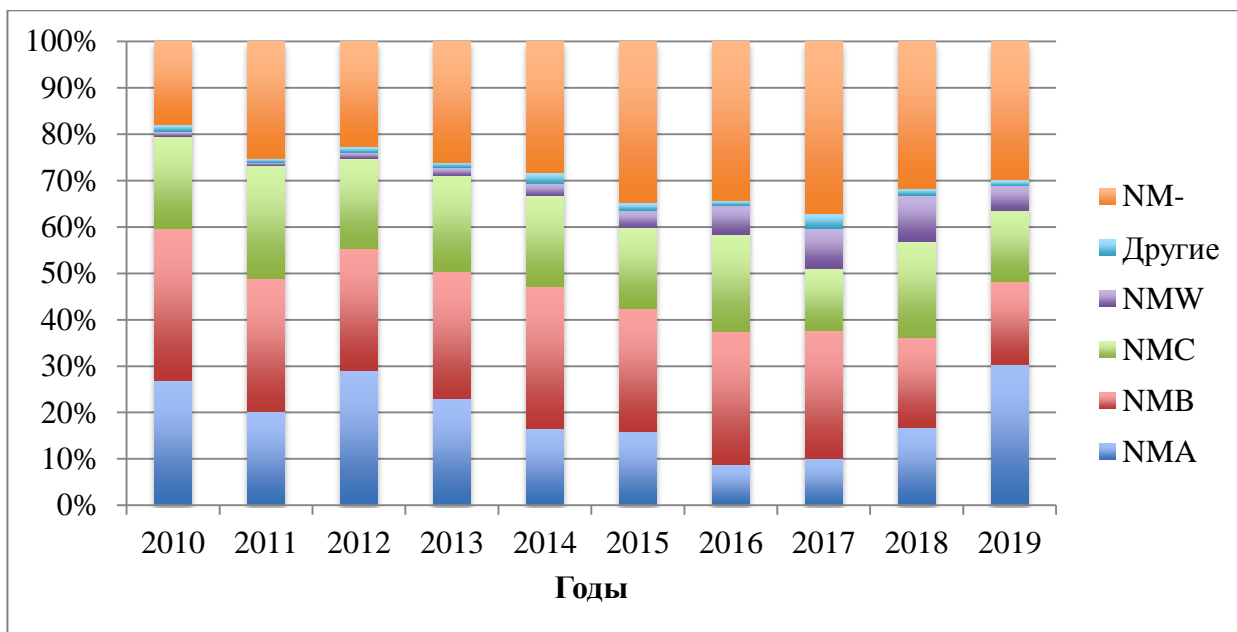


Рисунок 57 – Долевое соотношение штаммов менингококка разных серогрупп, выделенных от больных ГФМИ в РФ, 2010-2019 гг.

		год									
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	(I)	(J)
возбудитель	NMA	E(,001) F(,000) G(,000) H(,000) I(,001)	G(,000) H(,000)	B(,004) E(,000) F(,000) G(,000) H(,000) I(,000)	G(,000) H(,000)	G(,011)	G(,029)			G(,007)	B(,001) E(,000) F(,000) G(,000) H(,000) I(,000)
	NMB	I(,000) J(,000)	I(,004) J(,000)	J(,012)	I(,030) J(,001)	I(,001) J(,000)	J(,013)	I(,019) J(,001)	J(,006)		
	NMC		H(,000) J(,001)								
	NMW						B(,005)	A(,000) B(,000) C(,000) D(,002)	A(,000) B(,000) C(,000) D(,000) E(,001)	A(,000) B(,000) C(,000) D(,000) E(,000) F(,002)	A(,000) B(,000) C(,001) D(,016)
	Другие										
	NM-				A(,018)	A(,001)	A(,000) B(,009) C(,000) D(,037)	A(,000) B(,040) C(,001)	A(,000) B(,000) C(,000) D(,002)	A(,000) C(,015)	A(,000)

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.
Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): ,05^a

a. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.

Рисунок 58 – Результаты сравнения частоты разных серогрупп менингококка в зависимости от года наблюдения

При сравнении частоты ГФМИ, вызванных штаммами менингококка различных серогрупп, по ФО РФ были получены статистически значимые различия. А-ГФМИ чаще регистрировалась в ЦФО (32%) и СКФО (64%); В-ГФМИ – в СФО (37%) по сравнению с ЦФО (20,5%), ЮФО и СКФО (по 18%) и ПФО (27%); С-ГФМИ – в УФО (27%) по сравнению с ЦФО (16%), ЮФО (14%), СКФО (11%); W-ГФМИ – в ЦФО (7%) по сравнению со всеми остальными ФО. Доля ГФМИ, вызванная штаммами менингококка, серогруппа которых не установлена, оказалась статистически значимо выше в ЮФО (48%) по сравнению с другими ФО РФ. χ^2 Крamera составил 0,158, что свидетельствовало о наличии слабой связи между сопоставляемыми признаками (рисунки 59, 60).

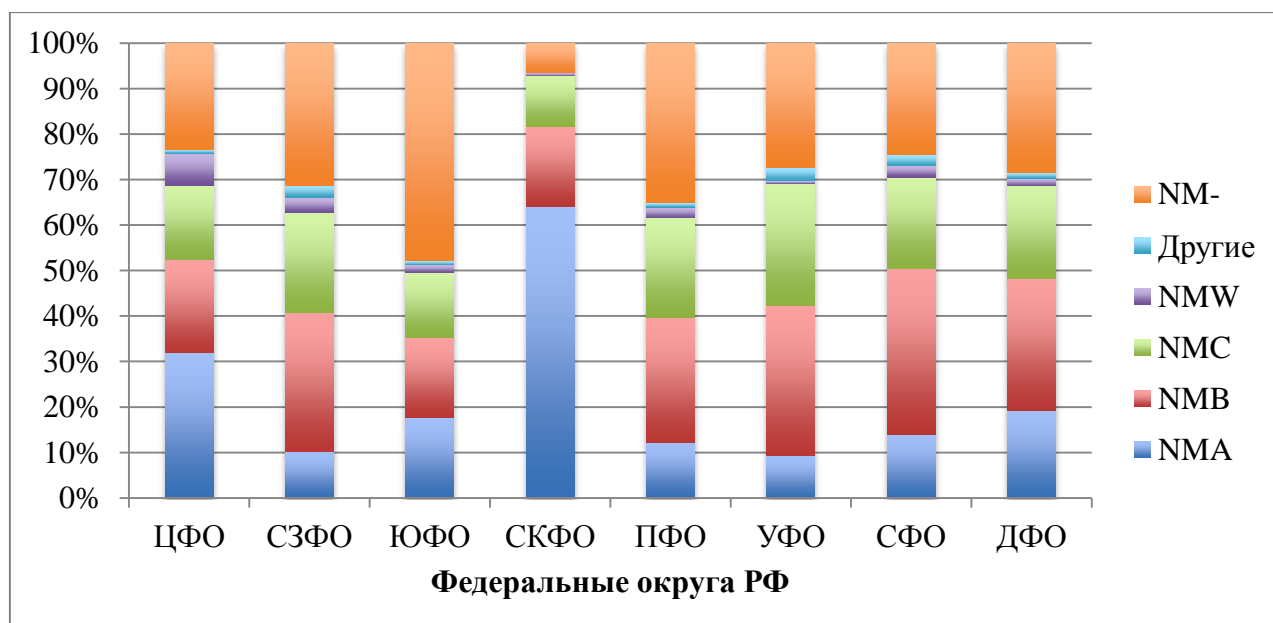


Рисунок 59 – Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ по ФО РФ за период 2010-2019 г.

		округ							
		ЦФО (A)	СЗФО (B)	ЮФО (C)	СКФО (D)	ПФО (E)	УФО (F)	СФО (G)	ДФО (H)
возбудитель	NMA	B(,000) C(,000) E(,000) F(,000) G(,000) H(,000)		B(,022) F(,010)	A(,000) B(,000) C(,000) E(,000) F(,000) G(,000) H(,000)				B(,005) F(,002)
	NMB		A(,000) C(,000) D(,039)			A(,000) C(,007)	A(,000) C(,000) D(,008)	A(,000) C(,000) D(,000) E(,000)	A(,021) C(,017)
	NMC		A(,022)			A(,003)	A(,000) C(,000) D(,001)		
	NMW	B(,010) C(,004) E(,000) F(,000) G(,000) H(,010)	F(,047)						
	Другие		A(,012)		. ^a		A(,005)	A(,017)	
	NM-	D(,000)	A(,001) D(,000)	A(,000) B(,000) D(,000) E(,000) F(,000) G(,000) H(,000)		A(,000) D(,000) G(,000)	D(,000)	D(,000)	D(,000)

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.
Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): ,05^b

а. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице.
б. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.

Рисунок 60 – Результаты сравнения частоты разных серогрупп менингококка в зависимости от ФО РФ

Нами установлено статистически значимое увеличение частоты ГФМИ, вызванных штаммами менингококка разных серогрупп, в зависимости от возрастной группы заболевшего. Частота А-ГФМИ оказалась существенно выше в возрастной группе 20-24 года (33%) по сравнению с группами детей до 10 лет (до 1 года – 14%; 1-5 лет – 16%; 5-9 лет – 22%) и группой лиц 45-64 года (22%). Доля В-ГФМИ статистически значимо выше была у детей до 1 года (39%) по сравнению со всеми остальными возрастными группами, за исключением группы лиц старше 65 лет (31%), а также для групп лиц 1-4 года (30%) и старших возрастных групп по сравнению с подростками и молодыми взрослыми. С-ГФМИ существенно чаще поражала подростков 15-19 лет (35%) по сравнению с детьми до 5 лет (до 1 года – 13,5%; 1-4 года – 19%) и взрослыми от 20 лет (20-24 года – 25%; 25-44 года – 11%, 45-64 года – 14%, 65 лет и старше – 12%), а также детей от 5 до 14 лет (5-9 лет – 27%; 10-14 лет – 31%) и лиц 20-24 лет по сравнению с детьми до 5 лет и взрослыми от 25 лет. Частота W-ГФМИ была существенно выше в группах лиц 20-64 лет (20-

24 – 7%; 25-44 – 6,5%; 45-64 года – 6%) по сравнению с группами детей до 5 лет (до 1 года и 1-4 года – по 2%), и 10-14 лет (1%). χ^2 Крамера составило 0,136, что свидетельствовало о наличии слабой связи между сопоставляемыми признаками (рисунки 61, 62).

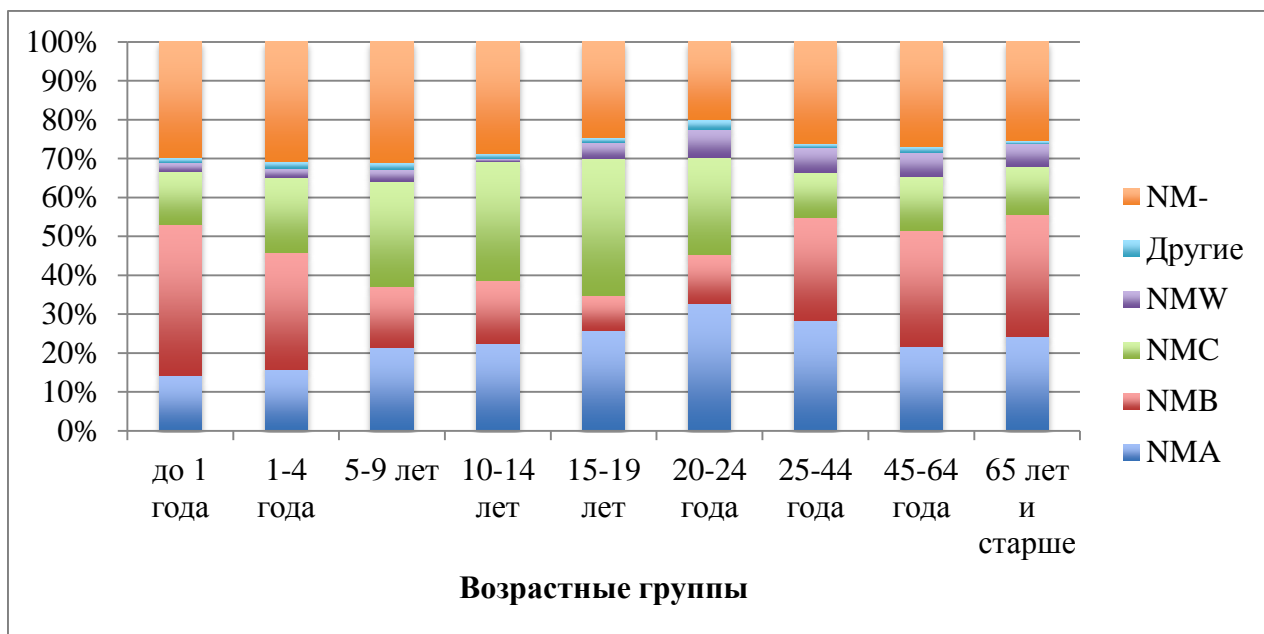


Рисунок 61 – Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ, в различных возрастных группах в 2020 г.

		возрастные группы								
		до 1 года (A)	1-4 года (B)	5-9 лет (C)	10-14 лет (D)	15-19 лет (E)	20-24 года (F)	25-44 года (G)	45-64 года (H)	65 лет и старше (I)
возбудитель	NMA			A(,010)	A(,029)	A(,000) B(,000)	A(,000) B(,000) C(,006) H(,005)	A(,000) B(,000)	A(,004) B(,033)	
	NMB	B(,000) C(,000) D(,000) E(,000) F(,000) G(,000) H(,007)	C(,000) D(,000) E(,000) F(,000)					C(,000) D(,013) E(,000) F(,000)	C(,000) D(,001) E(,000) F(,000)	C(,001) D(,008) E(,000) F(,000)
	NMC		A(,002) G(,000)	A(,000) B(,006) G(,000) H(,000) I(,007)	A(,000) B(,000) G(,000) H(,000) I(,001)	A(,000) B(,000) F(,042) G(,000) H(,000) I(,000)	A(,000) B(,000) G(,000) H(,000) I(,040)			
	NMW						A(,000) B(,000) D(,002)	A(,000) B(,000) D(,005)	A(,001) B(,000) D(,008)	D(,039)
	Другие									
	NM-	F(,005)	F(,001)	F(,006)						

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.
Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): ,05
а. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.

Рисунок 62 – Результаты сравнения частоты разных серогрупп менингококка в зависимости от возраста больного

При сравнении частоты ГФМИ, вызванной различными серогруппами, в зависимости от пола заболевшего получены статистически значимые различия. Так, частота А-ГФМИ была выше для мужчин (23%) по сравнению с женщинами (18%), С-ГФМИ – для женщин (22%) по сравнению с мужчинами (17%); $p < 0,001$. V Крамера составило 0,071, что свидетельствовало о наличии несущественной связи между сопоставляемыми признаками (рисунок 63).

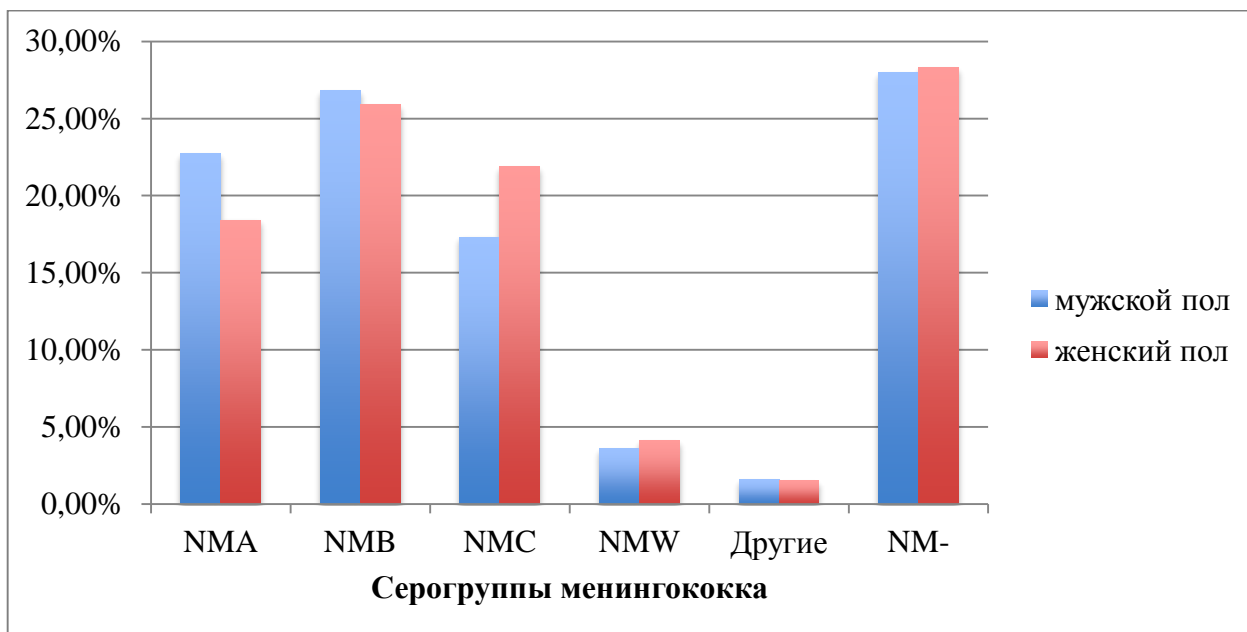


Рисунок 63 – Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ мужского и женского пола за период 2010-2019 г.

При сравнении частоты ГФМИ, вызванной различными серогруппами, в зависимости от сезона года получены статистически значимые различия. А-ГФМИ существенно чаще возникала весной (23%) и летом (24%) по сравнению с зимой и осенью ($p < 0,001-0,023$), В-ГФМИ – осенью и зимой (по 28%) по сравнению с летом и весной ($p = 0,014-0,023$). V Крамера составило 0,048, что свидетельствовало о наличии несущественной связи между сопоставляемыми признаками (рисунок 64).

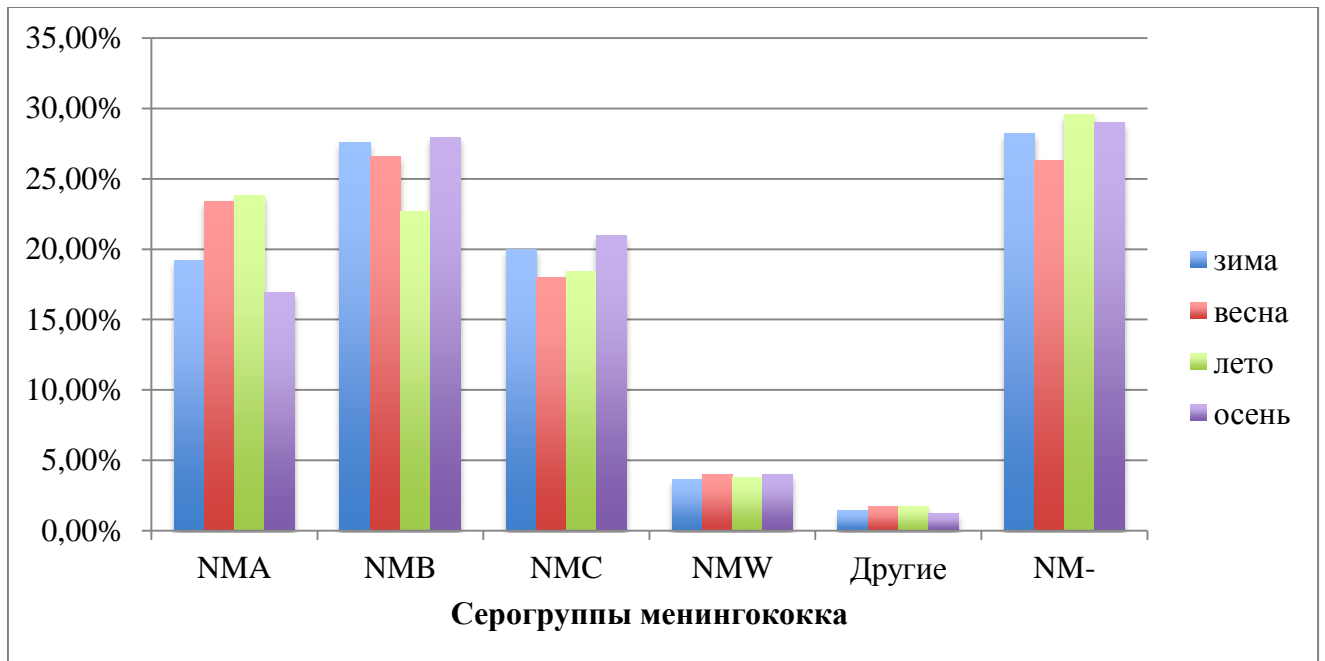


Рисунок 64 – Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ, по сезонам года за период 2010-2019 гг.

Нами изучена частота ГФМИ, вызванной различными серогруппами, при различных клинических формах инвазивной МИ, и получены статистически значимые различия. Менингококк серогруппы А чаще вызывал смешанную форму ГФМИ (24%) по сравнению с менингитом (19%) и менингококкцемией (18%) ($p, 0,001-0,007$); менингококк серогруппы В – менингококкцемию (30%) по сравнению с менингитом (25%) и смешанной формой (25%) ($p=0,002-0,032$; серогруппа W – менингит (6%) по сравнению с менингококкцемией и смешанной формой (по 3%) ($p<0,001$). V Крамера составил 0,057, что свидетельствовало о наличии несущественной связи между сопоставляемыми признаками (рисунок 65).

При сравнении частоты летального исхода в зависимости от серогруппы менингококка, нами получены статистически значимые различия. Так, частота летального исхода была существенно выше при В- (21%), С- (20,5%), W-ГФМИ (29%) по сравнению с А-ГФМИ (8%) и ГФМИ без установленной серогруппы менингококка (10%). V Крамера составил 0,176, что свидетельствовало о наличии слабой связи между сопоставляемыми признаками (рисунок 66, 67).

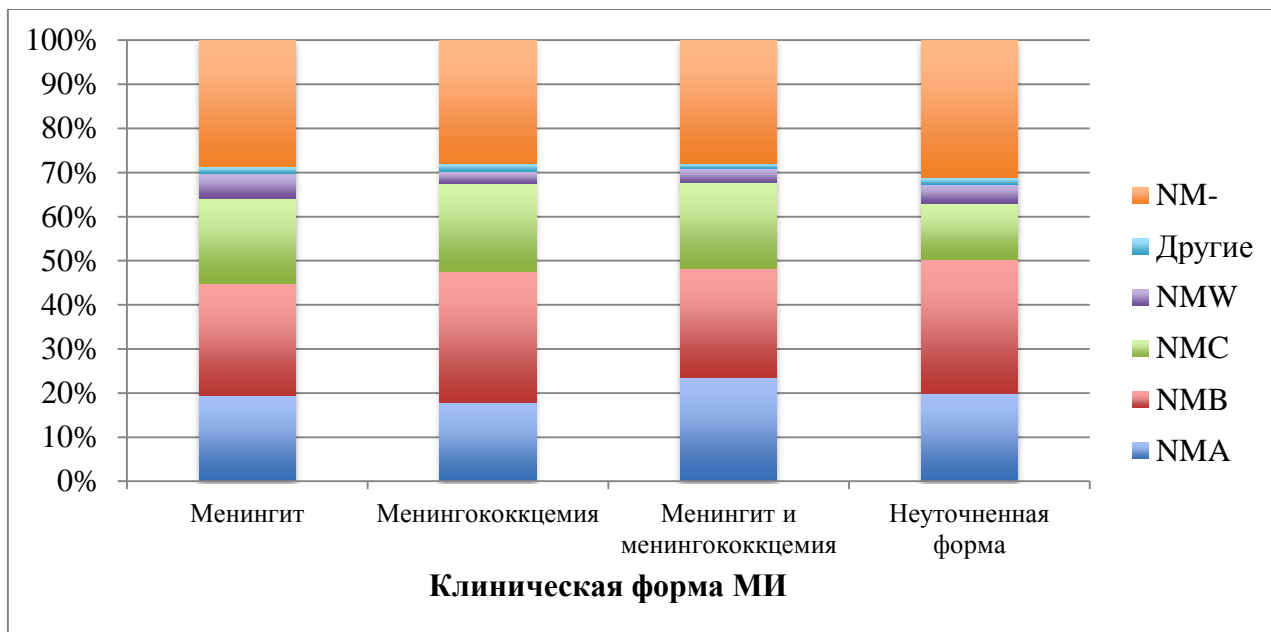


Рисунок 65 – Серогрупповая характеристика штаммов менингококка при различной форме инвазивной МИ за период 2010-2019 г.

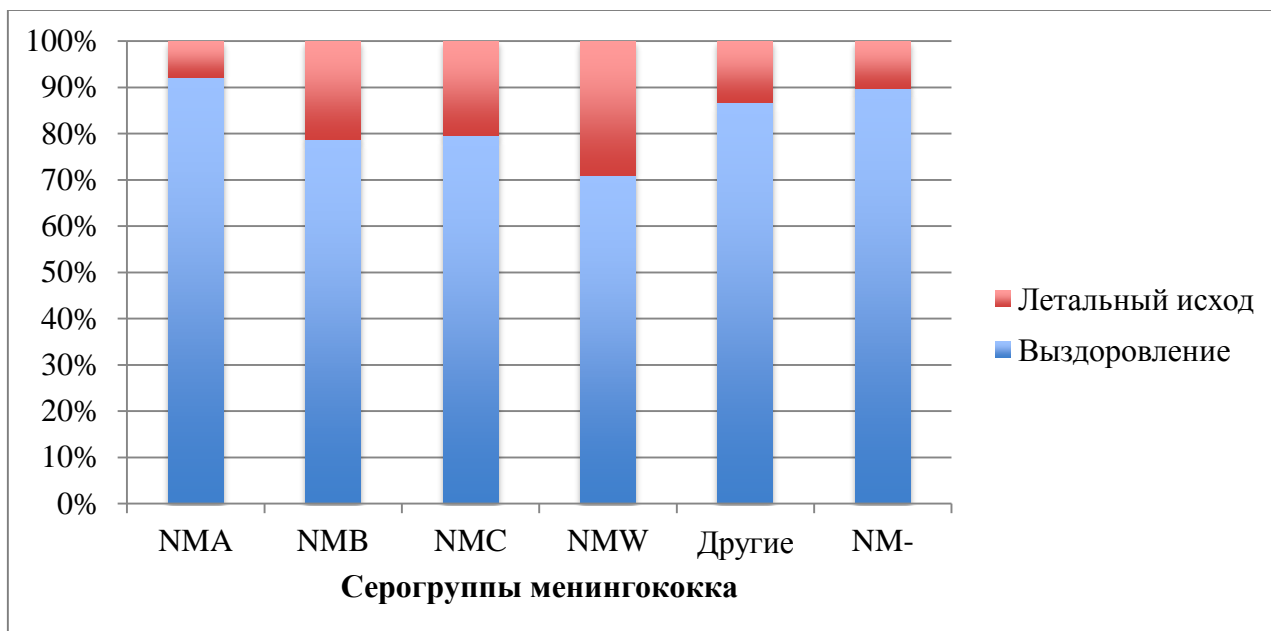


Рисунок 66 – Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ, различных возрастных группах за период 2010-2019 г.

		возбудитель					
		NMA (A)	NMB (B)	NMC (C)	NMW (D)	Другие (E)	NM- (F)
исход	Выздоровление	B(,000) C(,000) D(,000)				D(,045)	B(,000) C(,000) D(,000)
	Летальный исход		A(,000) F(,000)	A(,000) F(,000)	A(,000) E(,045) F(,000)		
<p>Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца. Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): ,05</p> <p>а. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони.</p>							

Рисунок 67 – Результаты сравнения частоты летального исхода при ГФМИ в зависимости от серогруппы менингококка.

При сравнении частоты ГФМИ, вызванной различными серогруппами менингококка, в зависимости от места жительства больного получены существенные различия. Частота А-ГФМИ и W-ГФМИ была существенно выше среди городского населения (81% и 89% соответственно) по сравнению с В-ГФМИ (74%) и ГФМИ без установленной серогрупповой характеристики менингококка (70%), а среди сельского населения статистически значимо чаще отмечена ГФМИ без установленной серогрупповой характеристики менингококка (29%) по сравнению с А- (19%), В- (21%), С- (24%) и W-ГФМИ (10%). V Крамера составил 0,086, что свидетельствовало о наличии несущественной связи между сопоставляемыми признаками (рисунки 68, 69).

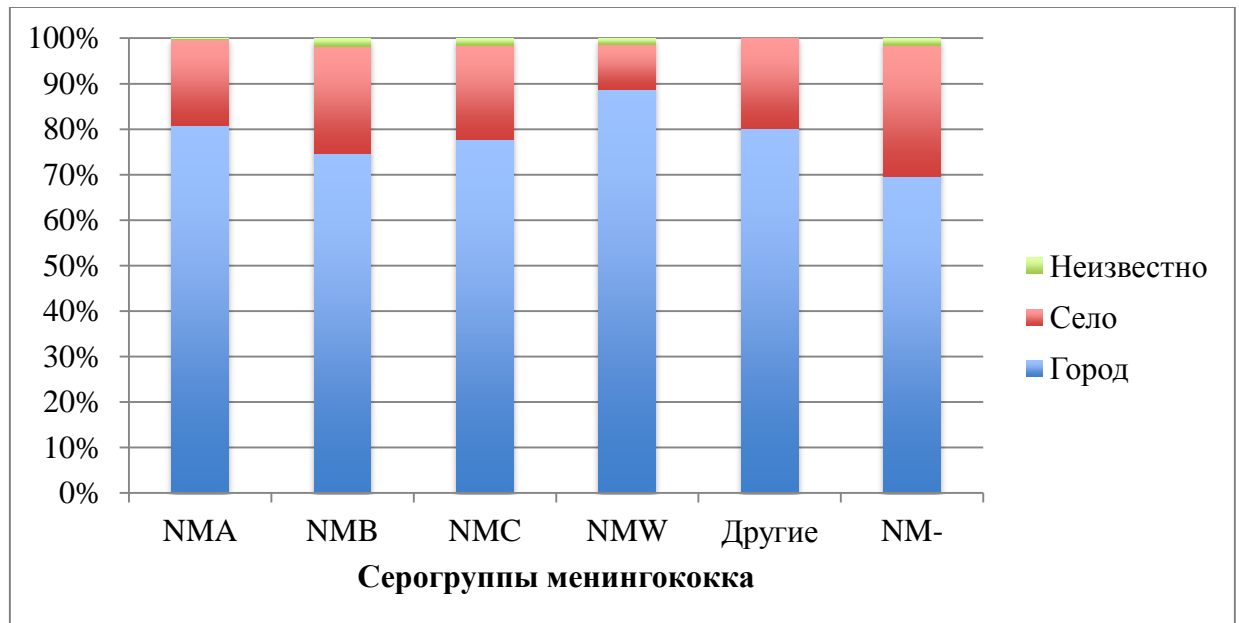


Рисунок 68 – Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ, среди городских и сельских случаев за период 2010-2019 гг.

	возбудитель					
	NMA (A)	NMB (B)	NMC (C)	NMW (D)	Другие (E)	NM- (F)
Город	B(,002) F(,000)	F(,023)	F(,000)	B(,000) C(,002) F(,000)		
Село	D(,014)	A(,048) D(,000)	D(,002)			A(,000) B(,010) C(,000) D(,000)

Рисунок 69 – Результаты сравнения частоты ГФМИ, вызванной разными серогруппами, в зависимости от места жительства

Таким образом, нами были определены особенности ГФМИ, вызванной штаммами менингококка разных серогрупп. Обобщенные данные представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Особенности ГФМИ, вызванной штаммами менингококка разных серогрупп

Параметр	А-ГФМИ		В-ГФМИ		С-ГФМИ		W-ГФМИ	
	категория	%	категория	%	категория	%	категория	%
Год	2010 г.	27	2010 г.	33	2011 г.	24	2016 г.	6
	2012 г.	29	2014 г.	31			2017 г.	9
	2019 г.	30					2018 г.	10
							2019 г.	5
ФО РФ	ЦФО	32	СФО	37	УФО	27	ЦФО	7
	СКФО	64	ПФО	27				
Возрастные группы	20-24 г.	33%	дети до 1 года	39%	15-19 лет	35%	20-24 г	7
							25-44 г	7
							45-64 г	6
Пол	муж	23	–	–	жен	22	–	–
Место жительства	город	81	–	–	–	–	город	89
Сезон	весна	23	осень	28	–	–	–	–
	лето	24	зима	28				
Клиническая форма ГФМИ	МИ+МКЦ	24	МКЦ	30	–	–	МТ	6
Летальный исход	8%		21%		21%		29%	

6.1.2 Биохимическая активность и серотиповая характеристика пневмококка

Штаммы *S. pneumoniae* чувствительны к химическому оптохину (гидрохлорид этилгидрокупреина). В начале XX века его использовали для лечения пневмококковой инфекции. Оптохин-резистентные штаммы были отмечены уже в

1912 г. во время эксперимента по лечению оптохином экспериментально зараженных пневмококковой инфекцией мышей. Впервые развитие устойчивости пневмококка к оптохину во время лечения пациентов отмечено в 1917 г. Последующее использование препарата было приостановлено из-за серьезных побочных эффектов (4,5% больных долевой пневмонией, принимавших его, потеряли зрение). На сегодняшний день чувствительность к оптохину позволяет предполагать идентификацию альфа-гемолитических стрептококков как *S. pneumoniae*, хотя некоторые пневмококковые штаммы являются устойчивыми к оптохину [169]. Среди 99 исследованных нами штаммов 1 оказался устойчивым к оптохину, 98 – чувствительны.

Пневмококки лизируются в присутствии желчных кислот, в отличие от других стрептококков. В рамках настоящего исследования из 99 штаммов 69% штаммов дали положительную реакцию при проведении желчного теста. Отрицательный результат получен при тестировании 32 штаммов. Согласно руководству по лабораторной диагностике «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты» [3], диски не стандартизованы по содержанию желчных кислот, поэтому к результатам теста следует относиться с настороженностью.

Мониторинг серотиповой характеристики пневмококка является неотъемлемой частью эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией и неотъемлем для выбора препарата для вакцинопрофилактики. Полученный серотиповой пейзаж на определенной территории позволит обосновать целесообразность использования существующих вакцин с определенным набором типовых полисахаридов, а также необходимость конструирования новых препаратов.

Нами изучена серотиповая характеристика 300 инвазивных штаммов пневмококка, выделенных на территории РФ за период 2006-2021 гг. Штаммы получены из 23 регионов РФ и всех ФО РФ, кроме СКФО. Штаммы относились к 37 известным серотипам, 6 штаммов были нетипируемыми, серотипы 4 штаммов не исследовались (таблица 37).

Таблица 37 – Серотиповая характеристика штаммов *S.pneumoniae*, вызвавших менингит, по ФО РФ

Года	ЦФО		СЗФО		ЮФО		ПФО		УФО		СФО		ДФ О	Итого
	кол- во	серотипы	кол- во	серот.	кол- во	серот.	кол- во	серотипы	кол- во	серотипы	кол- во	серотипы	кол- во	
2006	2	3, NT	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2
2007	2	18C,19B	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2
2008	2	3,19F	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2
2009	2	22F,14	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2
2010	18	3,4,20,34,11A,15A,19A,19F,23 A,6A,7F	–	–	–	–	–	–	1	19F	–	–	–	19
2011	17	3,4,15,11A,19F,35,6A,6B,7F	–	–	–	–	1	19F	1	14	–	–	–	19
2012	16	3,15,20,10,15A,19F,22A,25,35, 7F,4	–	–	–	–	–	–	1	3	1	14	–	18
2013	27	2,3,4,8,45,12F,15A,18C,19F, 22A,23F,25,6A,7F,9V	–	–	–	–	1	14	2	19F 11A	–	–	–	30
2014	18	1,14,20,10,11A,12F,18C,23A,3 3,6A	–	–	1	н/и	3	20,6A,11A	2	NT	6	3,15A,8, н/и	–	30
2015	28	3,4,5,14,34,38,11A,15A,19F, 23F,25,6A,7F	1	23F	–	–	–	–	1	35	4	28,14, 23F,10	1-3	35

Продолжение таблицы 37

Года	ЦФО		СЗФО		ЮФО		ПФО		УФО		СФО		ДФ О	Итого
	кол- во	серотипы	кол- во	серот.	кол- во	серот.	кол- во	серотипы	кол- во	серотипы	кол- во	серотипы	кол- во	
2016	21	1,3,14,11A,12A,12B,15A,19F, 9V,23F,6A,6B,7F	1	36	—	—	2	15A 3	4	1,3,38	2	1,3	1 - н/и	31
2017	28	1,2,3,4,17,36,10,12A,15A,19F, 23F,25,33,6A,6B,7F,9V,NT	2	18C 1	—	—	5	19F,NT,4,1 8C	1	6A	1	6A	—	37
2018	15	1,3,4,11A,12A,18C,19F,23F, 6A,7F,9V	1	12A	—	—	6	3,NT,15A, 22A,23F	1	3	—	—	—	23
2019	21	3,4,8,29,10,11A,18C,19F,9V, 23F,33,6A,7F	1	23F	4	22A 34	7	9V,3,4,23F, 15A	4	9,23F, 19F	—	—	—	37
2020	6	3,6,8,14,28	—	—	—	—	1	6	1	8	—	—	—	8
2021	5	3,12,19F,8,4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5
Всего	228	36	6	6	5	2	26	12	19	8	14	11	2	300

Серотиповой пейзаж штаммов, выделенных из крови или спинномозговой жидкости больных ГБМ детей и взрослых, представлен в таблице 38.

Таблица 38 – Серотиповая характеристика штаммов *S.pneumoniae*, вызвавших менингит среди детей и взрослых

Серотипы	Всего	%	Дети (0-14 лет)	%	Взрослые (от 15 лет и старше)	%	Возраст н/и
3	46	15	4	12	37	16	5
19F	28	9	8	24	17	7	3
23F	24	8	1	3	23	10	0
4	19	6	1	3	16	7	2
6A	19	6	0	0	17	7	2
7F	13	4	2	6	11	5	0
14	13	4	4	12	8	3	1
1	11	4	0	0	9	4	2
15A	11	4	4	12	7	3	0
18C	11	4	2	6	7	3	2
11A	9	3	0	0	8	3	1
9V	8	3	0	0	6	3	2
6B	7	2	3	9	3	1	1
22A	7	2	0	0	7	3	0
8	6	2	0	0	5	2	1
10	6	2	1	3	5	2	0
NT	6	2	0	0	5	2	1
20	5	2	1	3	3	1	1
12A	4	1	1	3	3	1	0
15	4	1	0	0	4	2	0
25	4	1	0	0	3	1	1
35	4	1	0	0	4	2	0
н/и	4	1	0	0	4	2	0
2	3	1	0	0	3	1	0

Продолжение таблицы 38

Серотипы	Всего	%	Дети (0-14 лет)	%	Взрослые (от 15 лет и старше)	%	Возраст н/и
33	3	1	1	3	2	1	0
34	3	1	0	0	3	1	0
6	2	1	0	0	2	1	0
12F	2	1	0	0	2	1	0
23A	2	1	1	3	1	0	0
28	2	1	0	0	2	1	0
36	2	1	0	0	2	1	0
38	2	1	0	0	1	0	1
5	1	0	0	0	1	0	0
9	1	0	0	0	1	0	0
12	1	0	0	0	1	0	0
12B	1	0	0	0	1	0	0
17	1	0	0	0	1	0	0
19A	1	0	0	0	0	0	1
19B	1	0	0	0	0	0	1
22F	1	0	0	0	0	0	1
29	1	0	0	0	1	0	0
45	1	0	0	0	1	0	0
Всего	300	100	34	100	237	100	29

Самыми распространенными серотипами пневмококка в РФ за более чем 10-летний период наблюдения определены серотипы 3 (15%), 19F (9%), 23F (8%). При этом у детей при ПМ наибольшую долю составили серотипы 19F (24%), 14 (12%), 15A (12%), а у взрослых 3 (16%) и 23F (10%). Все перечисленные серотипы, кроме 15A, входят в состав конъюгированной 13-валентной вакцины. Ее покрытие российских штаммов составило 68% (рисунок 70).

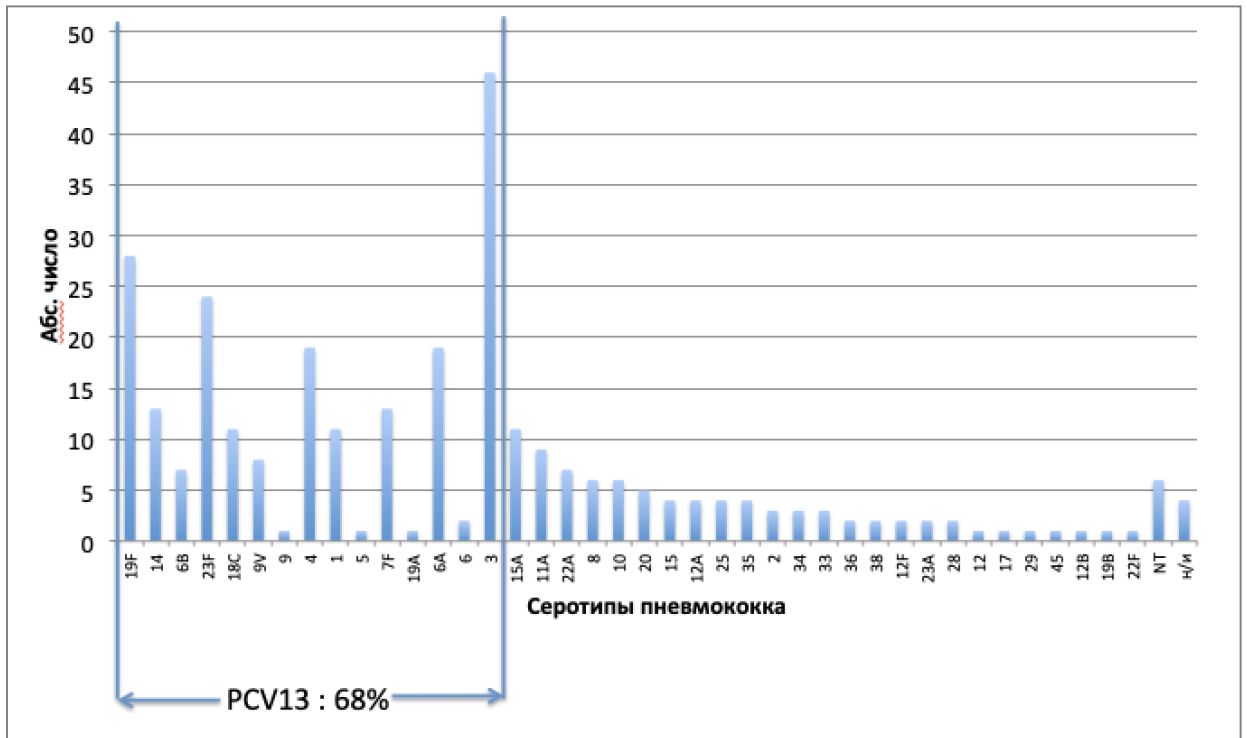


Рисунок 70 – Серотиповая характеристика штаммов *S.pneumoniae*, выделенных при пневмококковом менингите в РФ и покрытие 13-валентной полисахаридной конъюгированной вакциной

При изучении серотиповой характеристики штаммов пневмококка, выделенных при детских менингитах (34 штамма), в течение трех периодов исследования (2006-2013 гг., 2014-2017 гг. 2018-2021 гг.) мы наблюдали практически полное исчезновение вакцино-ассоциированных штаммов с течением времени, что возможно связано со стартом вакцинации против пневмококковой инфекции в 2014 г. В первом периоде наблюдения из 14 штаммов пневмококка все, кроме одного (с серотипом 15А) были вакцинно-ассоциированными (93%). Во втором периоде (рисунок 71) из 16 штаммов 10 были вакцинно-ассоциированы (63%), 6 серотипов не включены в 13-валентную вакцину (2 штамма серотипа 15А, и по одному штамму серотипов 10, 20, 12А, 23А). В третьем периоде наблюдения нами получено лишь 4 штамма, выделенные при ПМ у детей, два из них были вакцинно-ассоциированными (серотипы 3 и 23F) и 2 не входят в 13-валентную вакцину (серотипы 15А, 33) (50%) (рисунок 71).

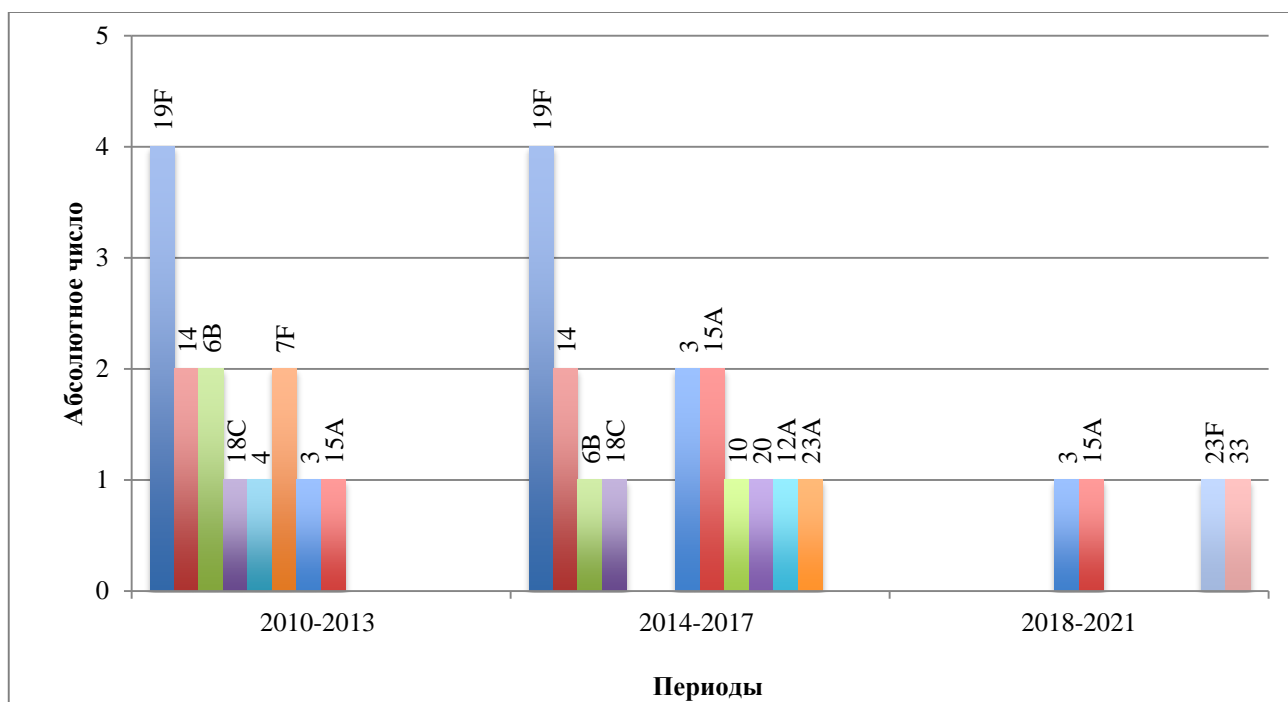


Рисунок 71 – Серотиповая характеристика *S.pneumoniae*, выделенных от больных пневмококковым менингитом детей за три периода наблюдения

В отличие от детского ПМ, серогрупповой пейзаж штаммов пневмококка, выделенных при менингитах взрослых, не претерпевал серьезных изменений. Так, в первом периоде наблюдения из 64 штаммов 39 были вакцино-ассоциированными (61%), во втором периоде из 107 штаммов – 71 (66%), в третьем периоде – из 66 штаммов 44 (67%) (рисунок 72).

Согласно предыдущему исследованию по изучению серотиповой характеристики 191 инвазивного штамма пневмококка, выделенных в ИКБ2 г. Москвы за период 1981-1990 гг., было выделено 29 серотипов [4]. Наибольшую долю серотипового пейзажа составили серотипы 1 (19%), 3 (11%), 19 (11%), при этом среди детей превалировала доля серотипов 19 (22%), 1 и 12 (по 14%), а среди взрослых – 1 (19%) и 3 (13%). Актуальные для современного периода наблюдения серотипы 23F, 14, 15A встречались среди ранее изученных московских штаммов редко (из 191 штамма – 3 штамма серогруппы 23, 6 – серогруппы 14, 4 – серогруппы 15).

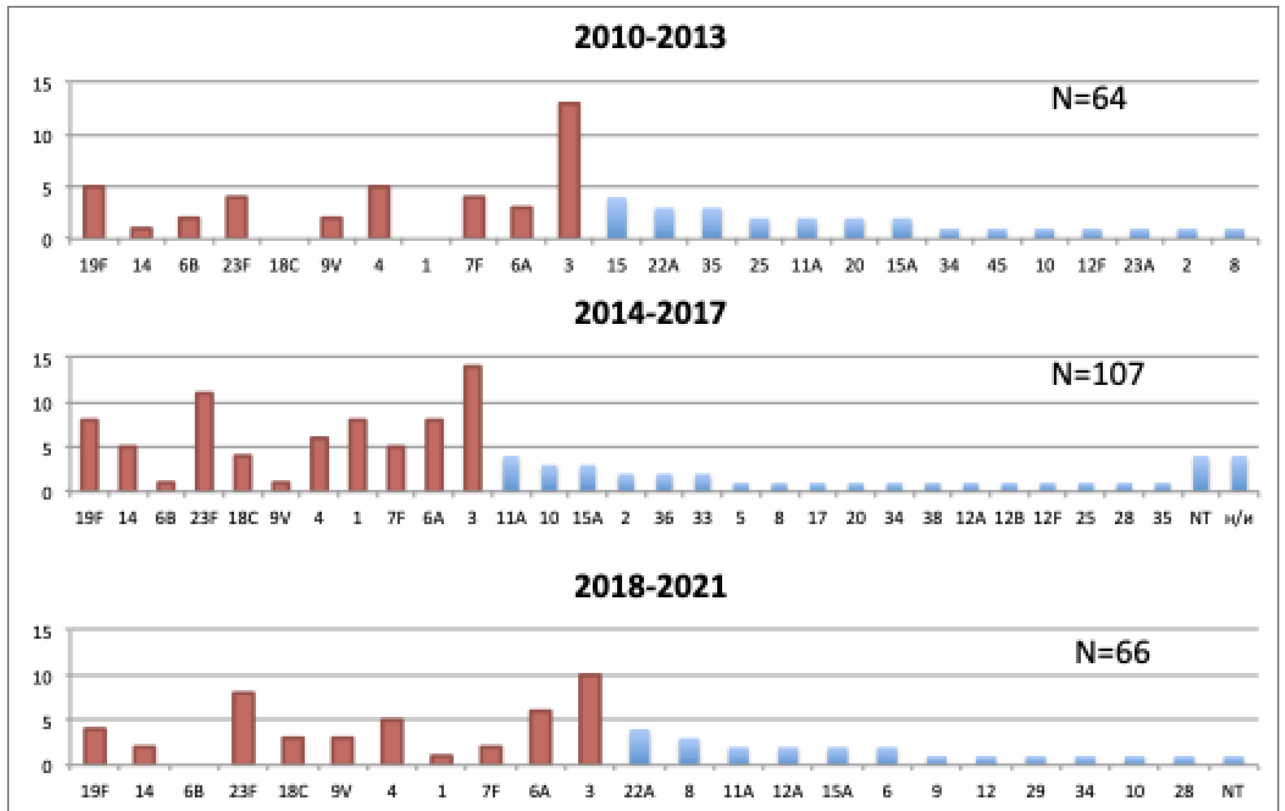


Рисунок 72 – Серотиповая характеристика *S.pneumoniae*, выделенных от больных пневмококковым менингитом лиц старше 15 лет за три периода наблюдения

Таким образом, основными серотипами пневмококка, вызвавшими ПМ за более чем 10-летний период наблюдения в РФ, являются вакцино-ассоциированные серотипы 3, 19F, 23F. При этом при детских ПМ наибольшую долю составили серотипы 19F, 14, 15A, а при менингитах взрослых 3 и 23F. Покрытие вакциной ПКВ13 циркулирующих в РФ инвазивных штаммов пневмококка составило 68%. Показано значительное снижение числа случаев детского ПМ, вызванного вакцино-ассоциированными серотипами пневмококка. Аналогичная ситуация наблюдается во многих странах мира, которые включили вакцинопрофилактику против пневмококковой инфекции в национальные календари прививок. Это требует поиска новых подходов к разработке вакцин с более широким набором серотипов, такие вакцины в настоящее время проходят клинические испытания, это 15- и 20-валентная вакцины, а также созданию серотип-независимых вакцин.

6.1.3 Типирование и биотипирование гемофильной палочки

Одним из наиболее хорошо изученных факторов вирулентности *H. influenzae* является полисахаридная капсула, которая определяет ее серотип. Маргарет Питман в 1931 г. выделила 6 серотипов *H. influenzae* (a-f) на основании антигенных особенностей различных структур капсулы [214]. Большинство случаев гемофильной инфекции до введения вакцинации против *H. influenzae* серотипа b (Hib), были вызваны штаммами этого серотипа (Hib-инфекция) [150; 216]. С уменьшением числа случаев Hib-инфекции стало расти количество гемофильных инфекций, вызываемых другими серотипами, включая и нетипируемые штаммы (HiNT) [28; 41; 57].

В зависимости от продукции индола, уреазы и орнитиндекарбоксилазы согласно классификации М. Killian (1976) *H. influenzae* подразделяется на 8 биотипов (I-VIII) [167]. Определение биотипов имеет важное эпидемиологическое значение, так как заболевания чаще вызывают штаммы биотипов II (преимущественно) и I [4].

Нами изучено 103 штамма *H. influenzae*, выделенных из крови и спинномозговой жидкости больных менингитом, вызванным гемофильной палочкой, из лечебно-профилактических учреждений 8 регионов 6 ФО РФ: г. Москвы, Ярославской, Нижегородской, Челябинской, Ленинградской, Астраханской областей, Республики Марий Эл, Красноярского края за 16-летний период (2004-2019 гг.) (таблица 39).

Изучение серотиповой характеристики 93 штаммов *H. influenzae* продемонстрировало принадлежность их подавляющего большинства к серотипу b (89 из 93 – 96%).

Изучение метаболической и ферментативной активности 99 штаммов *H. influenzae* показало неоднозначность некоторых свойств у различных штаммов. Способность разлагать фруктозу отмечена у 40 штаммов (40%), продуцировать орнитинде-карбоксилазу – у 12 штаммов (12%), уреазу – у 77 штаммов (78%).

Некоторые свойства были одинаковыми и обнаруживались во всех штаммах. Так, все 99 изученных штаммов не разлагали мальтозу, сахарозу, и не продуцировали липазу, бетагалактозидазу, пролинариламидазу, гаммаглутамилтрансферазу. Одновременно с этим все штаммы разлагали глюкозу, продуцировали щелочную фосфатазу и индол.

Таблица 39 – Пространственно-временная характеристика изученных штаммов *H. influenzae*

Годы	ЦФО		УФО	ПФО		СЗФО	ЮФО	СФО	Итого
	Москва	Ярославская обл.	Челябинская обл.	Нижегородская обл.	Респ. Марий Эл	Ленинградская обл.	Астраханская обл.	Красноярский край	
2004	12	–	–	–	–	–	–	–	12
2005	2	–	–	–	–	–	–	–	2
2006	9	–	–	–	–	–	–	–	9
2007	1	–	–	–	–	–	–	–	1
2008	7	4	–	–	–	–	–	–	11
2009	3	–	–	–	–	–	–	–	3
2010	6	–	1	–	–	2	–	–	9
2011	3	–	–	–	–	–	–	–	3
2012	6	–	–	–	–	1	–	–	7
2013	12	–	2	–	1	–	–	–	15
2014	9	–	–	–	–	–	1	–	10
2015	5	–	1	3	–	–	–	1	10
2016	–	–	–	1	–	–	–	–	1
2017	–	–	1	–	–	–	–	–	1
2018	6	–	–	1	–	–	–	–	7
2019	1	–	–	1	–	–	–	–	2
Всего	82	4	5	6	1	3	1	1	103

Большинство штаммов (68 из 103 – 66%) отнесены к биотипу II, далее следовали штаммы биотипа VII (22 – 21%) и штаммы биотипа I (12 – 12%). Один штамм (1%) был отнесен к биотипу II/III.

В предыдущем исследовании московских инвазивных штаммов 1997-1999 гг. показано более широкое разнообразие фенотипических свойств *H. influenzae* [4]. Была отмечена циркуляция биотипов III и IV, не обнаруженных в настоящем исследовании. Соотношение преобладающих биотипов в предыдущий период исследования было схожим с данными настоящего исследования: первое место отведено биотипу II (43,5%), второе (с небольшим отрывом) – биотипу VII (34,9%), третье (по 8,7%) – биотипу I и IV и 4,3% – биотипу III. Гемофильную палочку биотипа VII выделяли от больных менингитом из г. Москвы, Ленинградской, Ярославской областей и Республики Марий Эл. В зарубежных источниках литературы не было обнаружено информации о циркуляции штаммов данного биотипа как во время проведения предыдущего исследования (1997-1999 гг.), так и настоящего. К примеру, в Канадском исследовании из 122 инвазивных штаммов *H. influenzae*, выделенных в 2000-2006 гг., не обнаружено ни одного штамма биотипа VII, все относились к биотипам I-VI [217]. Таким образом, биотип VII *H. influenzae* можно охарактеризовать как «российский» биотип.

Не выявлено особенностей распределения биотипов среди штаммов из регионов РФ. Отсюда следует, что за 22-летний период исследования в свойствах циркулирующих российских инвазивных штаммов *H. influenzae* отмечена устойчивая мозаичность с преобладанием биотипа II и следующих за ним биотипов VII и I. По данным зарубежной литературы, установлена корреляция между серотипами и биотипами. Изучение инвазивных штаммов *H. influenzae* в Канаде показало преимущество биотипа II среди наиболее распространенных в этой стране нетипируемых *H. influenzae* (69) и штаммов серотипа a (36). Все штаммы серотипа b (5) принадлежали к биотипу I [217]. В нашем исследовании 4 штамма *H. influenzae* не-b серотипа принадлежали к биотипам I, II, II/III.

Таким образом, подавляющее большинство (96%) российских штаммов *H. influenzae* за более чем 10-летний период наблюдения относились к серотипу b,

биотипу II (66%). Биотип VII, занимающий 2-е место по частоте встречаемости среди изученных штаммов *H. influenzae* (21%), в совокупности с отсутствием упоминания этого биотипа в зарубежных источниках литературы, может быть охарактеризован как «русский» биотип. Серотиповая и биотиповая характеристика российских инвазивных штаммов *H. influenzae*, а также их свойства по отношению к АБП проявили меньший полиморфизм, нежели аналогичные характеристики зарубежных штаммов.

6.2 Чувствительность основных возбудителей гнойного бактериального менингита к антибактериальным препаратам

6.2.1 Чувствительность менингококка к антибактериальным препаратам

Нами проведено исследование чувствительности 225 носительских (42 штамма) и инвазивных (183 штамма) штаммов менингококка к 6 антибактериальным препаратам диффузным методом E-тестов. Штаммы выделены из 22 регионов из 7 ФО РФ (за исключением СКФО) за период 2006-2020 гг. (таблица 40).

Таблица 40 – Пространственно-временная характеристика изученных штаммов *N.meningitidis*

Годы	ЦФО	СЗФО	ЮФО	ПФО	УФО	СФО	ДФО	Итого
2006	8	–	–	–	–	–	–	8
2007	1	–	–	–	–	–	–	1
2008	11	–	–	–	–	–	–	11

Продолжение таблицы 40

Годы	ЦФО	СЗФО	ЮФО	ПФО	УФО	СФО	ДФО	Итого
2009	3	–	–	–	–	–	–	3
2010	5	–	–	–	–	–	–	5
2011	8	–	–	–	–	–	–	8
2012	16	–	–	–	–	–	–	16
2013	18	–	–	–	–	–	–	18
2014	14	–	–	–	–	–	–	14
2015	14	–	–	–	–	–	–	14
2016	6	2	–	–	2	–	–	10
2017	8	4	1	3	–	–	–	16
2018	17	2	1	7	3	1	1	32
2019	15	–	3	7	1	2	–	28
2020	35	–	1	3	–	2	–	41
Всего	179	8	6	20	6	5	1	225

В результате обнаружены умеренно устойчивые к бензилпенициллину, и устойчивые рифампицину и ципрофлоксацину штаммы. Доля нечувствительных к бензилпенициллину штаммов была статистически значимо выше среди носительских штаммов (9 штаммов из 42; 21%) по сравнению с инвазивными (9 штаммов из 183; 5%), при этом шанс обнаружения таких штаммов среди носительских был выше в 5 раз (ОШ=5,3(1,9-14,3).

Устойчивые к ципрофлоксацину штаммы также достоверно чаще встречались в группе носительских штаммов (8 штаммов; 19%) по сравнению с инвазивными (2 штамма; 1%) и шансы резистентности в этой группе штаммов были выше в 21 раз (ОШ=21,2(4,3-104,7).

Устойчивость к рифампицину отмечена только в группе инвазивных штаммов (5 штаммов; 3%).

Не обнаружено устойчивых к цефтриаксону, тетрациклину и хлорамфениколу штаммов менингококка (таблица 41).

Таблица 41 – Чувствительность носительских и инвазивных штаммов *N.meningitidis* к антибактериальным препаратам за период 2006-2020 гг.

АБП	Инвазивные <i>N.men</i> , N=183					Носительские <i>N.men</i> , N=42					p value	ОШ (95% ДИ)
	% изолятов			МПК, мкг/мл		% изолятов			МПК, мкг/мл			
	S	I	R	0,5	0,9	S	I	R	0,5	0,9		
Бензилпенициллин	95	4,9	0	0,016	0,047	79	21,4	0	0,023	0,064	0,002	5,3 (1,9-14,3)
Цефтриаксон	100	0	0	0,002	0,004	100	0	0	0,002	0,002	—	—
Рифампицин	97	0	2,7	0,012	0,047	100	0	0	0,016	0,047	—	—
Тетрациклин	100	0	0	0,094	0,19	100	0	0	0,094	0,19	—	—
Ципрофлоксацин	99	0	1,1	0,002	0,003	81	0	19	0,002	0,064	<0,001	21,2 (4,3-104,7)
Хлорамфеникол	100	0	0	0,38	0,5	100	0	0	0,38	0,75	—	—

Характеристика нечувствительных к бензилпенициллину, ципрофлоксацину и рифампицину штаммов менингококка представлена в таблице 42.

Таблица 42 – Характеристика нечувствительных к бензилпенициллину, ципрофлоксацину и рифампицину штаммов *N.meningitidis*

№№	ФО РФ	Регион РФ	Год	пол	Возраст	Локус	Серогруппа	МИК мкг/мл	Чувствительность
Бензилпенициллин									
1	ЦФО	Москва	2008	ж	н/и	смж	NMB	0,25	I
2	ЦФО	Москва	2008	ж	11	смж	NMC	0,19	I
Бензилпенициллин									
3	ЦФО	Москва	2008	н/и	н/и	кровь	NMA	0,064	I
4	ЦФО	Москва	2011	ж	17	смж	NMC	0,25	I
5	ЦФО	Москва	2013	м	16	смж	NMA	0,064	I
6	СЗФО	Архангельская обл.	2016	ж	1	кровь	NMB	0,094	I

Продолжение таблицы 42

№№	ФО РФ	Регион РФ	Год	пол	Возраст	Локус	Серогруппа	МИК ммг/мл	Чувствительность
7	ЦФО	Москва	2017	ж	32	смж	NMW	0,064	I
8	ПФО	Нижегородская обл.	2018	ж	45	смж	NMB	0,094	I
9	ЦФО	Москва	2018	м	14	н/гл	NMW	0,064	I
10	ЦФО	Москва	2018	м	16	н/гл	NMB	0,064	I
11	ЦФО	Москва	2018	ж	17	н/гл	NM	0,094	I
12	ЦФО	Москва	2019	м	21	н/гл	NMW	0,064	I
13	ЦФО	Москва	2020	м	1	смж	NMW	0,064	I
14	ЦФО	Москва	2020	м	20	н/гл	NM	0,064	I
15	ЦФО	Москва	2020	м	33	н/гл	NM	0,125	I
16	ЦФО	Москва	2020	м	21	н/гл	NM	0,094	I
17	ЦФО	Москва	2020	м	26	н/гл	NM	0,064	I
18	ЦФО	Москва	2020	м	29	н/гл	NM	0,094	I
Ципрофлоксацин									
1	ЦФО	Владимирская обл.	2017	м	1	смж	NMB	0,047	R
2	ПФО	Респ. Чувашия	2017	м	34	смж	NMB	0,047	R
3	ЦФО	Москва	2020	м	20	н/гл	NM	0,064	R
4	ЦФО	Москва	2020	м	33	н/гл	NM	0,064	R
5	ЦФО	Москва	2020	м	21	н/гл	NM	0,064	R
6	ЦФО	Москва	2020	м	28	н/гл	NM	0,064	R
7	ЦФО	Москва	2020	м	31	н/гл	NMY	0,064	R
8	ЦФО	Москва	2020	м	26	н/гл	NM	0,064	R
9	ЦФО	Москва	2020	м	33	н/гл	NM	0,047	R
10	ЦФО	Москва	2020	м	29	н/гл	NM	0,125	R
Рифампицин									
1	ЦФО	Москва	2006	н/и	н/и	смж	NMB	6	R
2	ЦФО	Москва	2010	ж	н/и	смж	NMB	3	R
3	ЦФО	Москва	2015	ж	51	смж	NMB	10	R
4	ЦФО	Владимирская обл.	2017	м	1	смж	NMB	3	R
5	ЦФО	Тульская обл	2019	ж	0,06	смж	NMB	4	R

Для выявления изменений показателей чувствительности инвазивных штаммов менингококка к АБП было изучено 98 штаммов за два периода

наблюдения: 1-й – 2006-2011 годы (36 штаммов) и 2-й – 2012-2015 годы (62 штамма). Без учета умеренно устойчивых к бензилпенициллину штаммов в среднем за весь период наблюдения МПК бензилпенициллина составила 0,021 мкг/мл, при этом средние значения не различались в 1-м и 2-м периоде. Однако необходимо отметить, что во 2-м периоде самые низкие МПК подавляли рост большей доли штаммов (МПК до 0,033 мкг/мл подавляла рост 87% штаммов), чем в 1-м (67%) (рисунок 73).

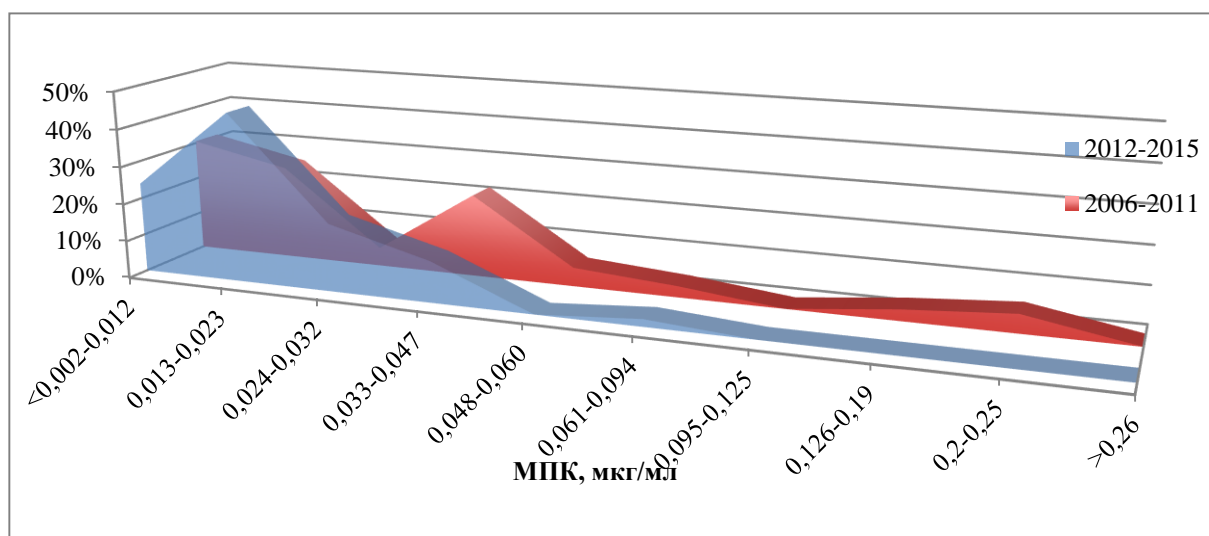


Рисунок 73 – Чувствительность *N. meningitidis* к бензилпенициллину за два периода наблюдения

Как было сказано выше, штаммы *N. meningitidis* были чувствительны к цефтриаксону. В 1-м периоде МПК цефтриаксона ниже 0,002 мкг/мл подавляла рост 83% штаммов, тогда как во 2-м периоде аналогичная МПК подавляла рост большей доли штаммов (98%) (рисунок 74).

Без учета устойчивых к рифампицину штаммов средняя МПК рифампицина за весь период исследования составила 0,021 мкг/мл, при этом в 1-м периоде МПК была выше, чем во 2-м (средние значения МПК – 0,024 мкг/мл и 0,02 мг/мл соответственно). Если в 1-м периоде самые низкие МПК рифампицина (до 0,024 мкг/мл) подавляли рост 61% штаммов, то во 2-м периоде – 75% штаммов.

Устойчивые к рифампицину штаммы в 1-м периоде составили 6%, а во 2-м – 2% (рисунок 75).

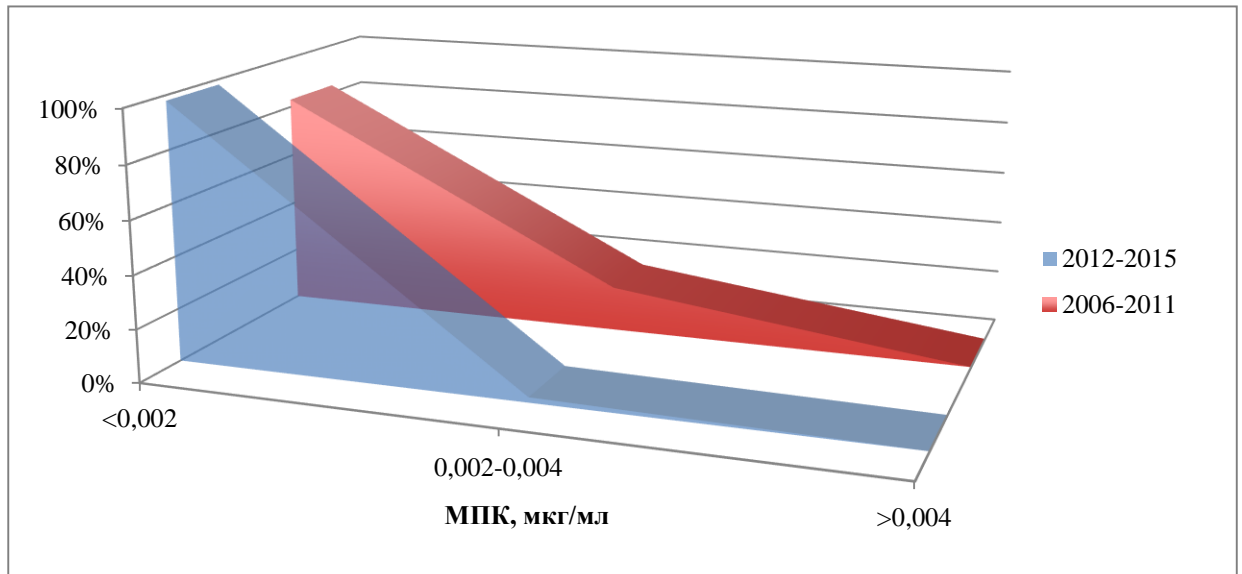


Рисунок 74 – Чувствительность *N. meningitidis* к цефтриаксону за два периода наблюдения

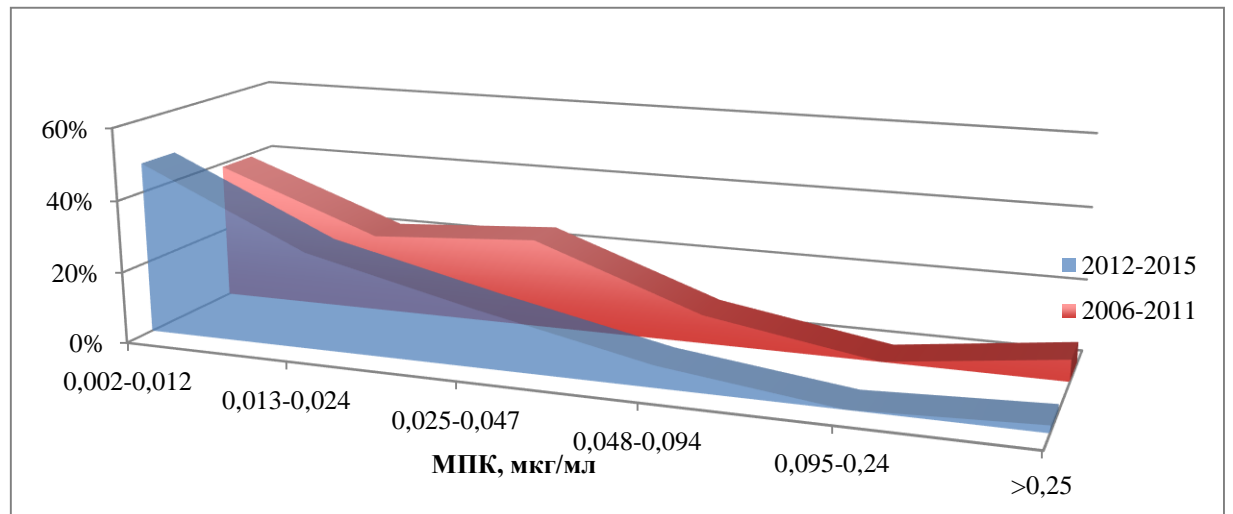


Рисунок 75 – Чувствительность *N. meningitidis* к рифампицину за два периода наблюдения

Все исследованные штаммы *N. meningitidis* оказались чувствительны к тетрациклину. Средняя МПК за весь период изучения составила 0,113 мкг/мл,

при этом в 1-м периоде самые низкие МПК (до 0,064 мкг/мл) подавляли рост 8% штаммов, во 2-м – 34% штаммов (рисунок 76).

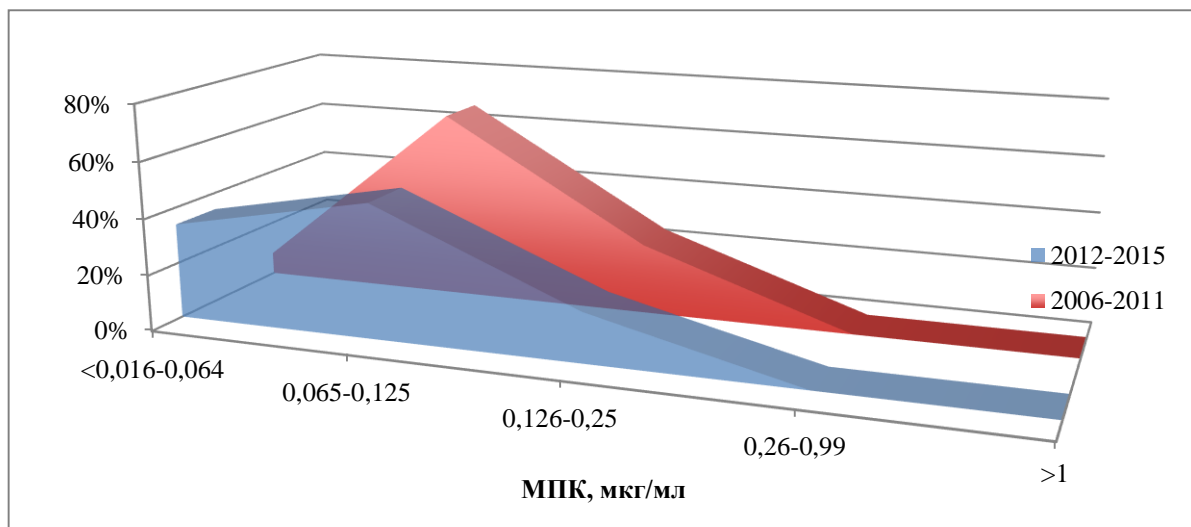


Рисунок 76 – Чувствительность *N. meningitidis* к тетрациклину за два периода наблюдения

Средняя МПК ципрофлоксацина составила 0,0026 мкг/мл, при этом в 1-м периоде была выше (0,0031 мкг/мл), во втором – несколько ниже (0,0023 мкг/мл). Во 2-м периоде МПК ципрофлоксацина до 0,004 мкг/мл подавляли рост всех штаммов, в первом – 89% штаммов (рисунок 77).

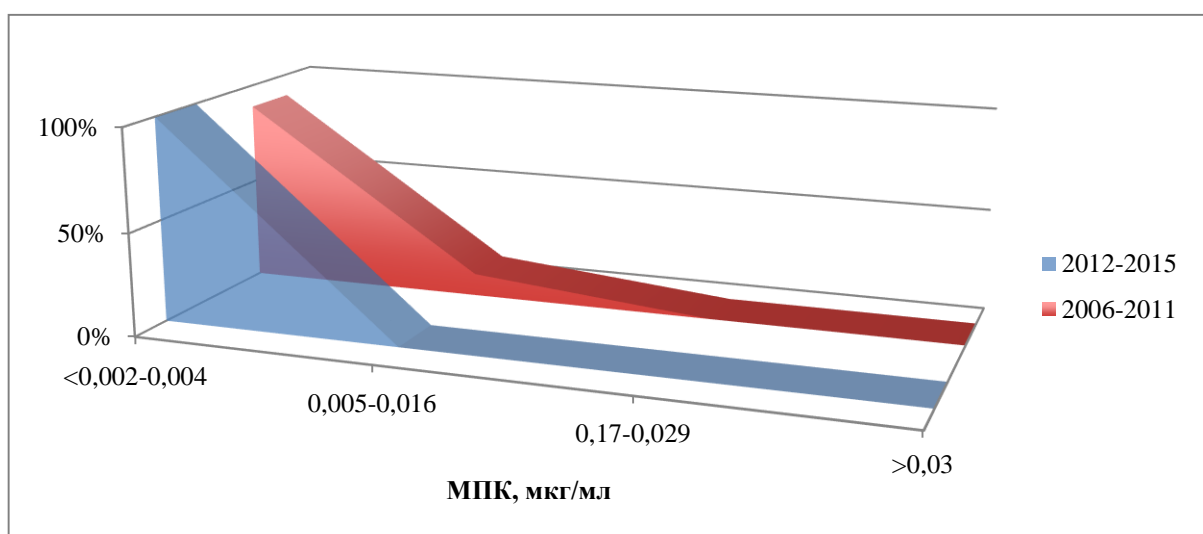


Рисунок 77 – Чувствительность *N. meningitidis* к ципрофлоксацину за два периода наблюдения

Все исследованные штаммы *N. meningitidis* были чувствительны к хлорамфениколу. Средняя МПК составила 0,393 мкг/мл, при этом она была выше в 1-м периоде (0,452 мкг/мл) и ниже – во 2-м (0,358 мкг/мл). Самые низкие МПК хлорамфеникола (до 0,25 мкг/мл) в 1-м периоде подавляли рост 14% штаммов, во 2-м – 35% (рисунок 78).

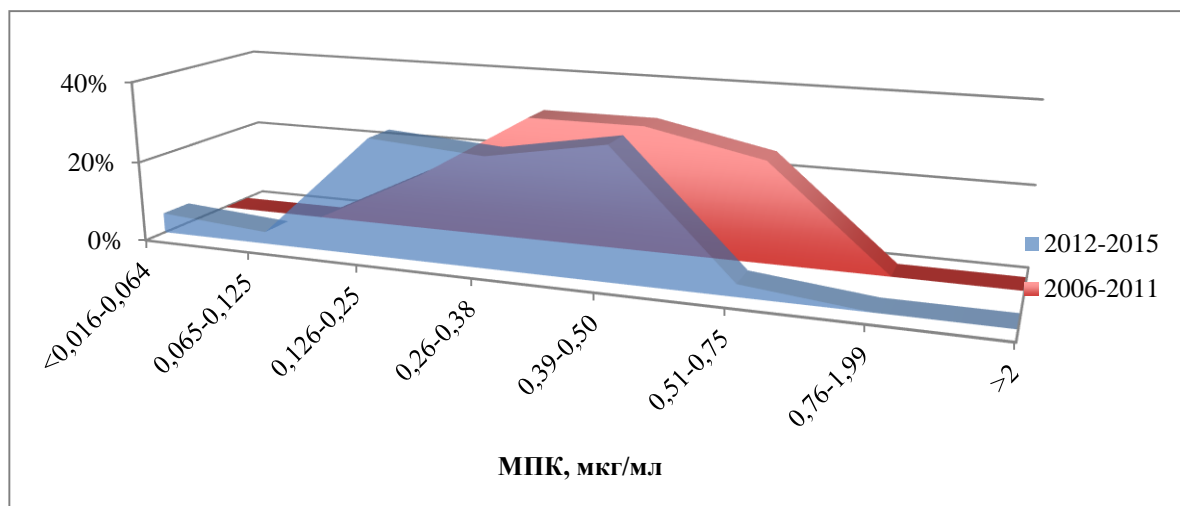


Рисунок 78 – Чувствительность *N. meningitidis* к хлорамфениколу за два периода наблюдения

На сегодняшний день факт обнаружения в мире гетерогенности популяции штаммов менингококка в отношении чувствительности как к пенициллину, так и к другим АБП, не до конца объясним. Наблюдения за российскими штаммами менингококков в конце XX века не выявили резистентных или умеренно резистентных штаммов к пенициллину и рифампицину. По данным И.С. Королевой, все изученные методом E-тестов 74 московских штамма *N. meningitidis* за период 1993-1995 года были чувствительны к пенициллину, рифампицину и хлорамфениколу, средние значения МПК составили 0,038 мкг/мл, 0,045 мкг/мл и 0,74 мкг/мл соответственно [4]. Сопоставив эти данные с двумя временными периодами настоящего исследования, можно констатировать накопление потенциала чувствительности популяции штаммов менингококка к АБП (за исключением отсутствия изменений средних значений МПК цефтриаксона) (рисунок 79).

Антибиотики	1993 – 1995 гг., МИК в мкг/мл	1-й период (2006 – 2011 гг.) МИК в мкг/мл	2-й период (2012 – 2015 гг.) МИК в мкг/мл	В среднем МИК в мкг/мл	Изменения МИК
Бензилпенициллин	0,038	0,021	0,021	0,021	снижение
Цефтриаксон	–	< 0,002	< 0,002	< 0,002	=
Рифампицин	0,045	0,024	0,020	0,021	снижение
Тетрациклин	–	0,128	0,104	0,113	снижение
Ципрофлоксацин	–	0,0031	0,0023	0,0026	снижение
Хлорамфеникол	0,74	0,452	0,358	0,393	снижение

(МИК – минимальная ингибирующая (подавляющая) концентрация)

Рисунок 79 – Динамика чувствительности штаммов *N. meningitidis*
к антибактериальным препаратам

Таким образом, нами были обнаружены нечувствительные к бензилпенициллину и устойчивые к ципрофлоксацину и рифампицину российские штаммы менингококка. Уровень резистентности к бензилпенициллину и ципрофлоксацину существенно выше среди носительских штаммов (21% и 19% соответственно) по сравнению с инвазивными (5% и 1% соответственно). Факт обнаружения таких штаммов вызывает настороженность, так как три препарата, к которым менингококк проявил резистентность используются в РФ с целью химиопрофилактики (ципрофлоксацин, рифампицин) и лечения (пенициллин).

6.2.2 Чувствительность пневмококка к антибактериальным препаратам

Нами проведено исследование чувствительности 206 инвазивных штамма пневмококка к 7 АБП диффузным методом Е-тестов. Штаммы выделены из 21 региона 7 ФО РФ (за исключением СКФО) за период 2006-2021 гг. (таблица 43).

Таблица 43 – Пространственно-временная характеристика изученных штаммов *S.pneumoniae*

Годы	ЦФО	СЗФО	ЮФО	ПФО	УФО	СФО	ДФО	Итого
2006	2	–	–	–	–	–	–	2
2007	2	–	–	–	–	–	–	2
2008	2	–	–	–	–	–	–	2
2009	2	–	–	–	–	–	–	2
2010	10	–	–	–	1	–	–	11
2011	12	–	–	–	1	–	–	13
2012	11	–	–	–	1	1	–	13
2013	13	–	–	1	2	–	–	16
2014	12	–	1	3	2	5	–	23
2015	15	1	–	–	1	3	1	21
2016	13	1	–	2	3	2	1	22
2017	11	2	–	4	1	–	–	18
2018	14	1	–	4	–	1	–	20
2019	19	1	4	5	–	3	–	32
2020	5	–	–	1	–	1	–	7
2021	2	–	–	–	–	–	–	2
Всего	145	6	5	20	12	16	2	206

Уровень устойчивых к пенициллину штаммов составил 15% (30 штаммов из 206), тетрациклину – 12% (12 из 99), к эритромицину – 17% (34 из 206), цефтриаксону 2% (4 из 205), клиндамицину – 11% (22 из 205), триметоприм-сульфаметоксазолу – 19% (40 из 206). Кроме того, обнаружены умеренно устойчивые к эритромицину (1,5%), и триметоприм-сульфаметоксазолу (4%) штаммы пневмококка, и таким образом уровень нечувствительных к этим АБП штаммов составил 18% и 24% соответственно. На основании критериев EUCAST 2020 года (версия 10.0) 100% исследованных штаммов определены как умеренно устойчивые к левофлоксацину (таблица 44).

Таблица 44 – Чувствительность к АБП штаммов пневмококка, вызвавших менингит, за период 2010-2021 гг.

АБП	Кол-во	% изолятов			МПК, мкг/мл		
	изолятов	S	I	R	50%	90%	значения
Бензилпенициллин	206	85,4	0	14,6	0,016	0,19	0,002-32
Тетрациклин	99	87,9	0	12,1	0,047	2	0,016-32
Эритромицин	206	82	1,5	16,5	0,032	256	0,006-256
Цефтриаксон	205	98	0	2	0,012	0,094	0,002-32
Левифлоксацин	206	0	100	0	0,38	1	0,016-2
Клиндамицин	205	89,3	0	10,7	0,047	64	0,016-256
Триметоприм-сульфаметоксазол	206	76,2	4,4	19,4	0,38	4	0,032-64

При этом в динамике за три периода наблюдения (2006-2013 гг., 2014-2017 гг., 2018-2021 гг.), существенно увеличилась доля резистентных к эритромицину и клиндамицину пневмококка: с 11% до 25% выросла устойчивость к эритромицину, и с 5% до 18% – к клиндамицину (рисунок 80).

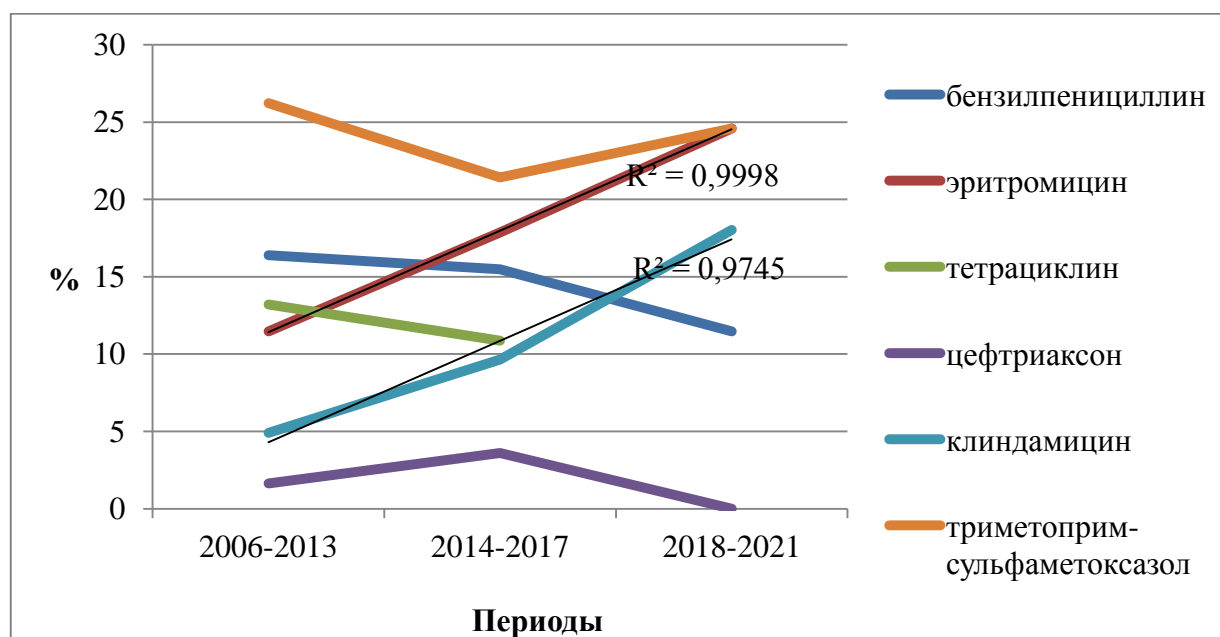


Рисунок 80 – Динамика резистентности *S. pneumoniae* к антибактериальным препаратам в РФ за три периода наблюдения

Нами был проведен анализ частоты резистентности пневмококка к бензилпенициллину по ФО РФ, возрастным группам заболевших лиц и среди различных серотипов пневмококка.

Резистентные к пенициллину штаммы пневмококка существенно чаще выделяли в Сибирском (40%), Уральском (33%) и Приволжском (30%) ФО РФ по сравнению с Центральным (9%) (рисунок 81).

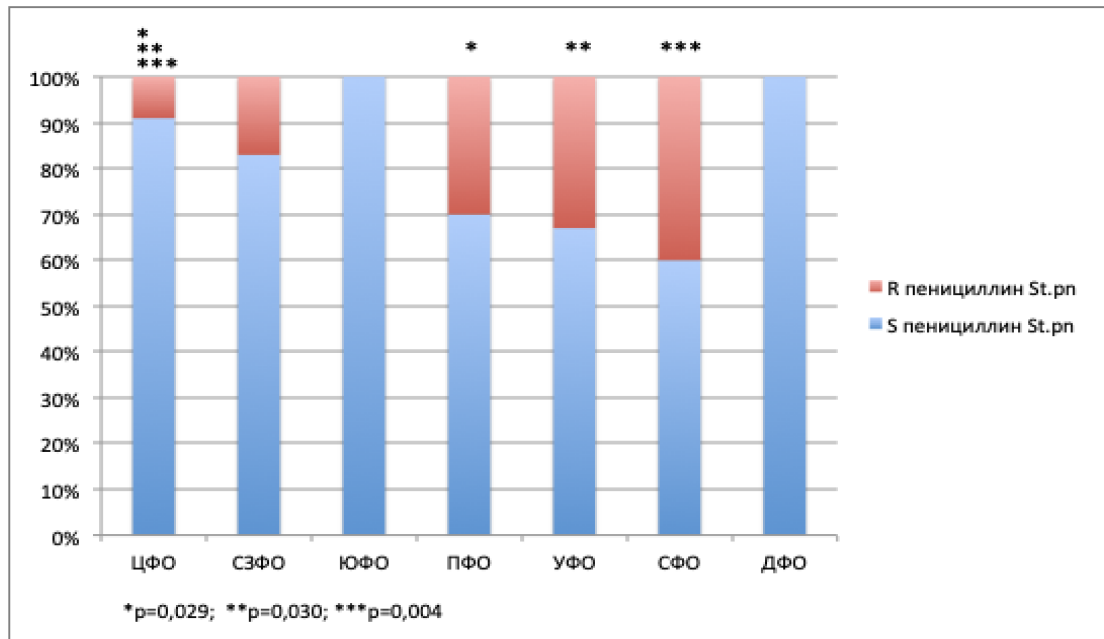


Рисунок 81 – Территориальные различия в частоте резистентности *S. pneumoniae* к бензилпенициллину

Статистически значимо чаще резистентные к пенициллину штаммы пневмококка выделяли от детей по сравнению со взрослыми. Доля резистентных штаммов, выделенных от заболевших ПМ детей в возрасте 0-4 года, составила 39%, 5-14 лет – 57%, тогда как частота резистентности штаммов пневмококка, выделенных от взрослых 25-44 года определена на уровне 10%, 45-64 года – 8,5% (рисунок 82).

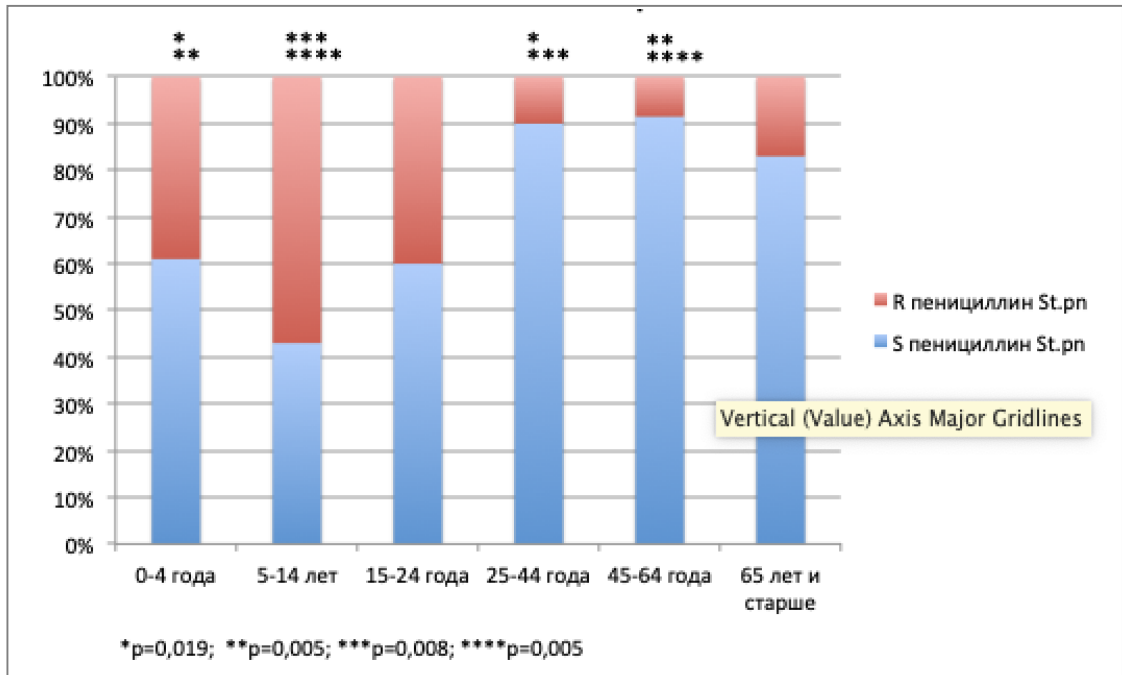


Рисунок 82 – Частота резистентности *S. pneumoniae* к бензилпенициллину среди различных возрастных групп заболевших

В серотиповой характеристике штаммов частота резистентных штаммов была выше среди серотипов 19F (37,5%) и 14 (60%) по сравнению с серотипом 3 (3%). Все штаммы 6В оказались устойчивы к бензилпенициллину (рисунок 83).

Установлена взаимосвязь резистентности пневмококка к пенициллину с резистентностью к тетрациклину, цефтриаксону, клиндамицину, эритромицину, триметоприм-сульфаметоксазолу, т.е. если штамм был устойчив к пенициллину, он, как правило, проявлял резистентность к другим АБП (рисунок 84).

Характеристика резистентных к бензилпенициллину штаммов пневмококка представлена в таблице 45.

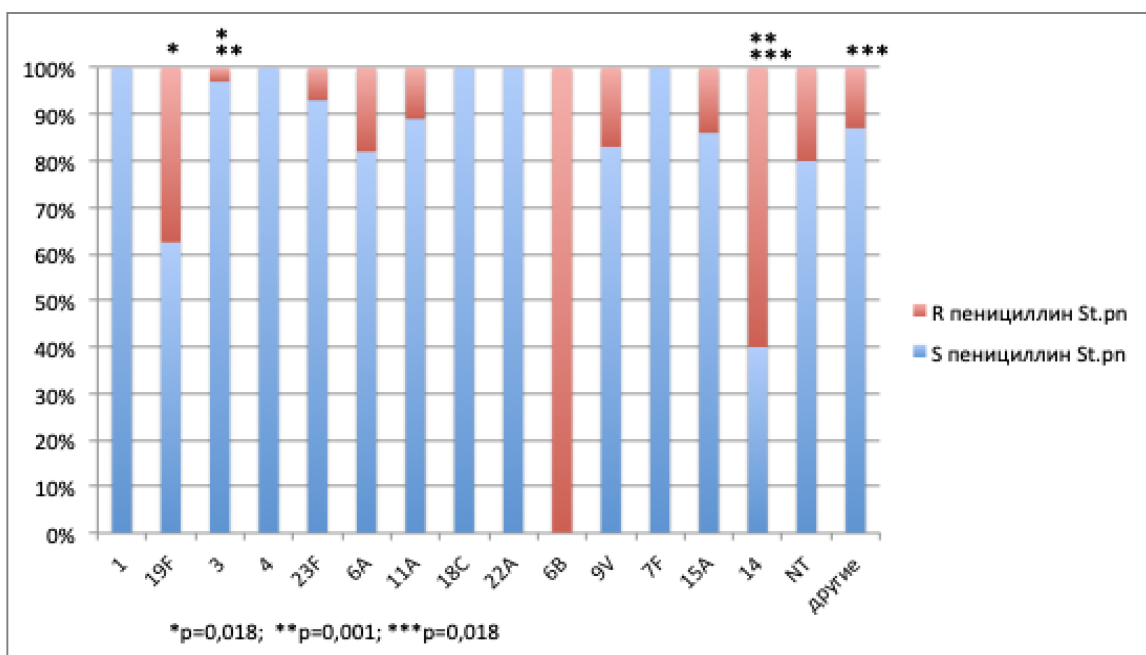


Рисунок 83 – Частота резистентности *S. pneumoniae* к бензилпенициллину в зависимости от серотиповой характеристики

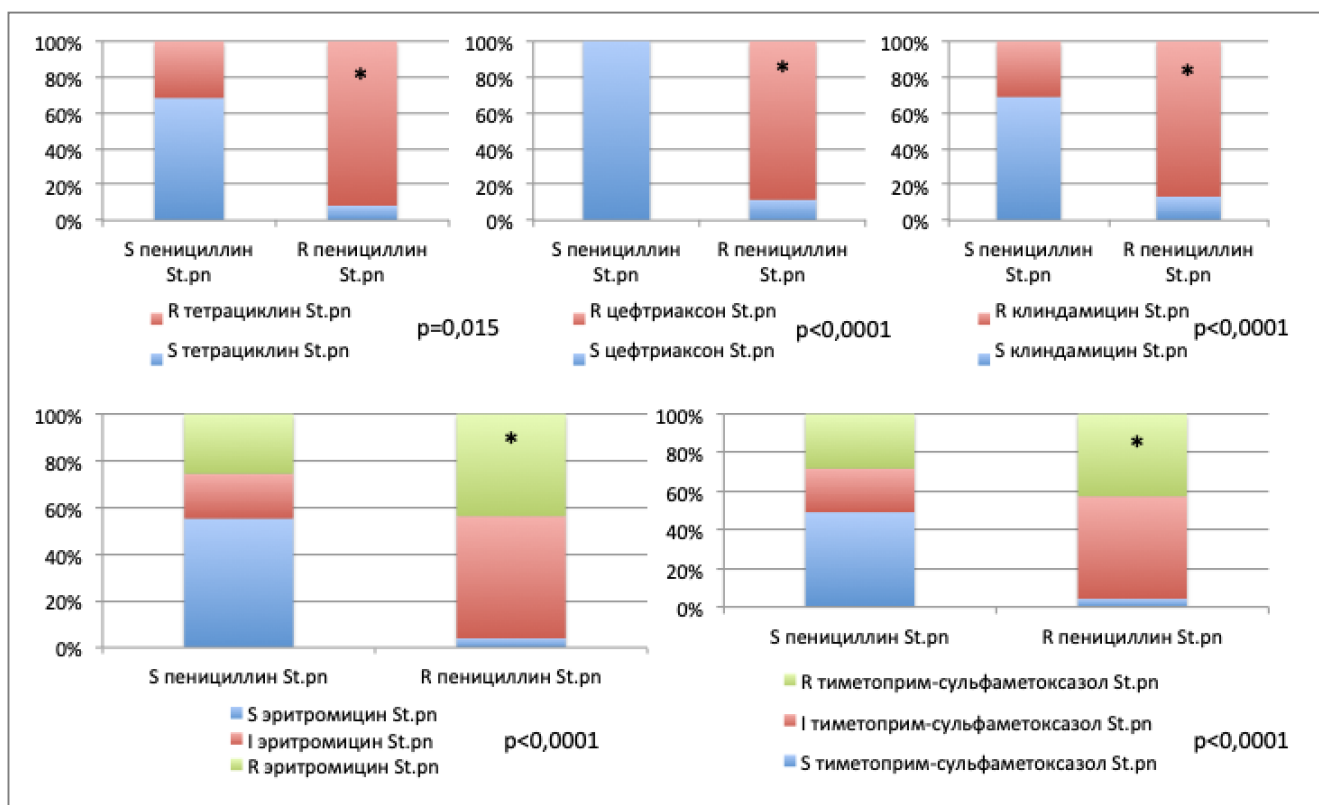


Рисунок 84 – Взаимосвязь резистентности *S. pneumoniae* к бензилпенициллину с резистентностью к другим антибактериальным препаратам

Таблица 45 – Характеристика нечувствительных к антибактериальным препаратам штаммов *S. pneumoniae*

Серотип	Возраст больного	Год	ФО РФ	Регион РФ	Пол	Исход заболевания	Бензилпенициллин мкг/мл		Тетрациклин мкг/мл		Эритромицин мкг/мл		Цефтриаксон мкг/мл		Левифлоксацин мкг/мл		Клиндамицин мкг/мл		Триметоприм- сульфаметоксазол мкг/мл	
NT	н/и	2006	ЦФО	Москва		н/и	0,5	R	2	R	0,016	S	0,125	S	0,25	I	0,016	S	4	R
19F	2	2010	УФО	Челябинская обл.	ж	В	0,75	R	–	–	0,38	I	0,19	S	0,5	I	0,047	S	0,25	S
6B	50	2011	ЦФО	Москва		В	0,064	R	0,016	S	0,016	S	0,064	S	0,19	I	0,047	S	64	R
6B	54	2011	ЦФО	Москва		В	0,064	R	1	S	2	R	0,023	S	0,094	I	0,19	S	64	R
14	2	2011	УФО	Челябинская обл.	м	В	0,094	R	–	–	256	R	0,016	S	0,75	I	256	R	6	R
6B	9	2011	ЦФО	Москва		В	0,25	R	3	R	256	R	0,094	S	0,125	I	12	R	64	R
14	0,09	2012	СФО	Бурятия	ж	С	0,125	R	–	–	256	R	0,047	S	0,75	I	256	R	2	R
8	73	2013	ЦФО	Москва		н/и	0,125	R	32	R	1	R	0,25	S	0,5	I	0,047	S	0,38	S
14	39	2013	ПФО	Марий Эл	м	В	6	R	–	–	0,047	S	0,38	S	0,75	I	0,032	S	3	R
19F	0,06	2013	УФО	Курганская обл	м	С	32	R	–	–	96	R	2	R	0,5	I	0,125	S	1,5	I
н/и	38	2014	СФО	Алтайский край	м	В	2	R	–	–	256	R	0,5	S	0,38	I	256	R	2	R
н/и	33	2014	СФО	Алтайский край	м	В	1,5	R	–	–	256	R	0,75	R	0,75	I	256	R	8	R
6A	54	2014	ПФО	Марий Эл	ж	н/и	0,064	R	–	–	1,5	R	0,064	S	0,5	I	0,047	S	0,094	S
15A	0,08	2014	СФО	Омская обл.	м	В	0,25	R	–	–	0,032	S	0,064	S	1	I	0,064	S	1,5	I

Продолжение таблицы 45

Серотип	Возраст больного	Год	ФО РФ	Регион РФ	Пол	Исход заболевания	Бензилпенициллин мкг/мл		Тетрациклин мкг/мл		Эритромицин мкг/мл		Цефтриаксон мкг/мл		Левовфлоксацин мкг/мл		Клиндамицин мкг/мл		Триметоприм- сульфаметоксазол мкг/мл	
14	8	2015	СФО	Красноярский край	ж	В	2	R	-	-	0,064	S	0,75	R	0,5	I	0,064	S	1,5	I
19F	0,03	2015	ЦФО	Московская обл.	м	н/и	0,75	R	-	-	256	R	0,38	S	1	I	256	R	8	R
14	56	2016	ЦФО	Москва		В	2,5	R	0,032	S	256	R	0,19	S	0,38	I	0,125	S	64	R
3	80	2016	СФО	Красноярский край	ж	С	1,5	R	-	-	256	R	0,5	S	0,5	I	256	R	2	R
38	30	2016	УФО	Челябинская обл.	м	В	0,064	R	-	-	0,064	S	0,023	S	1	I	0,032	S	0,094	S
11A	24	2016	ЦФО	Москва		В	1	R	0,047	S	0,016	S	0,125	S	0,5	I	0,047	S	64	R
6B	9	2016	ЦФО	Ивановская обл.	ж	В	0,19	R	-	-	2	R	0,125	S	1	I	0,023	S	0,25	S
19F	0,04	2017	ПФО	Нижегородская обл.	м	В	32	R	-	-	256	R	32	R	1	I	256	R	0,5	S
19F	10	2017	ПФО	Нижегородская обл.	ж	н/и	0,25	R	-	-	0,032	S	0,125	S	0,75	I	0,047	S	1,5	I

Таким образом, резистентность инвазивных штаммов пневмококка к бензилпенициллину определена на уровне 15%. Выявлен факт существенного роста резистентности пневмококка к эритромицину и клиндамицину. Частота устойчивых к бензилпенициллину штаммов пневмококка оказалась значительно выше среди штаммов, выделенных в ПФО, УФО и СФО, вызвавших детские менингиты, а также среди штаммов серотипов 6В, 19F и 14. Устойчивость пневмококка к бензилпенициллину существенно связана с его полирезистентностью.

6.2.3 Чувствительность гемофильной палочки к антибактериальным препаратам

Нами проведено исследование чувствительности 103 инвазивных штамма гемофильной палочки к 3 АБП диффузным методом Е-тестов. Штаммы выделены из 6 ФО РФ (за исключением СКФО и ДФО) за период 2004-2019 гг. (таблица 46).

Таблица 46 - Исследованные на чувствительность к АБП российские штаммы *H. influenzae*

Годы	ЦФО		УФО	ПФО		СЗФО	ЮФО	СФО	Итого
	Москва	Ярославская обл.	Челябинская обл.	Нижегородская обл.	Респ. Марий Эл	Ленинградская обл.	Астраханская обл.	Красноярский край	
2004	12	–	–	–	–	–	–	–	12
2005	2	–	–	–	–	–	–	–	2
2006	9	–	–	–	–	–	–	–	9
2007	1	–	–	–	–	–	–	–	1
2008	7	4	–	–	–	–	–	–	11
2009	3	–	–	–	–	–	–	–	3
2010	6	–	1	–	–	2	–	–	9

Продолжение таблицы 46

Годы	ЦФО		УФО	ПФО		СЗФО	ЮФО	СФО	Итого
	Москва	Ярославская обл.	Челябинская обл.	Нижегородская обл.	Респ. Марий Эл	Ленинградская обл.	Астраханская обл.	Красноярский край	
2011	3	-	-	-	-	-	-	-	3
2012	6	-	-	-	-	1	-	-	7
2013	12	-	2	-	1	-	-	-	15
2014	9	-	-	-	-	-	1	-	10
2015	5	-	1	3	-	-	-	1	10
2016	-	-	-	1	-	-	-	-	1
2017	-	-	1	-	-	-	-	-	1
2018	6	-	-	1	-	-	-	-	7
2019	1	-	-	1	-	-	-	-	2
Всего	82	4	5	6	1	3	1	1	103

Устойчивые к ампициллину штаммы составили 10% (10 штаммов). Все они продуцировали фермент бета-лактамазу (БЛ), то есть могут быть охарактеризованы как VLPAR (штаммы, резистентные к ампициллину и продуцирующие БЛ). Штаммов *H. influenzae*, устойчивых к ампициллину и не продуцирующих БЛ, VLNAR, обнаружено не было. Штаммов *H. influenzae*, устойчивых к амоксиклаву, VLPACR, также не было обнаружено. Факт обнаружения VLPAR с одновременным отсутствием циркуляции VLNAR и VLPACR свидетельствует о наличии в популяции российских инвазивных *H. influenzae* только одного механизма резистентности – БЛ, теряющего на сегодняшний день свою актуальность среди штаммов *H. influenzae* в развитых странах, где широко распространен механизм резистентности из-за изменений в ПСБЗ [63; 115; 150; 194; 274]. Согласно предыдущему исследованию московских инвазивных штаммов (1997-1999 гг.), впервые БЛ-продуцирующие *H. influenzae* обнаружены в 1998 году [4].

Распределение устойчивых к ампициллину штаммов по трем изучаемым периодам (2004-2007 гг., 2008-2012 гг., 2013-2016 гг.) показало преобладание таких штаммов во 2-м периоде исследования (рисунок 85).

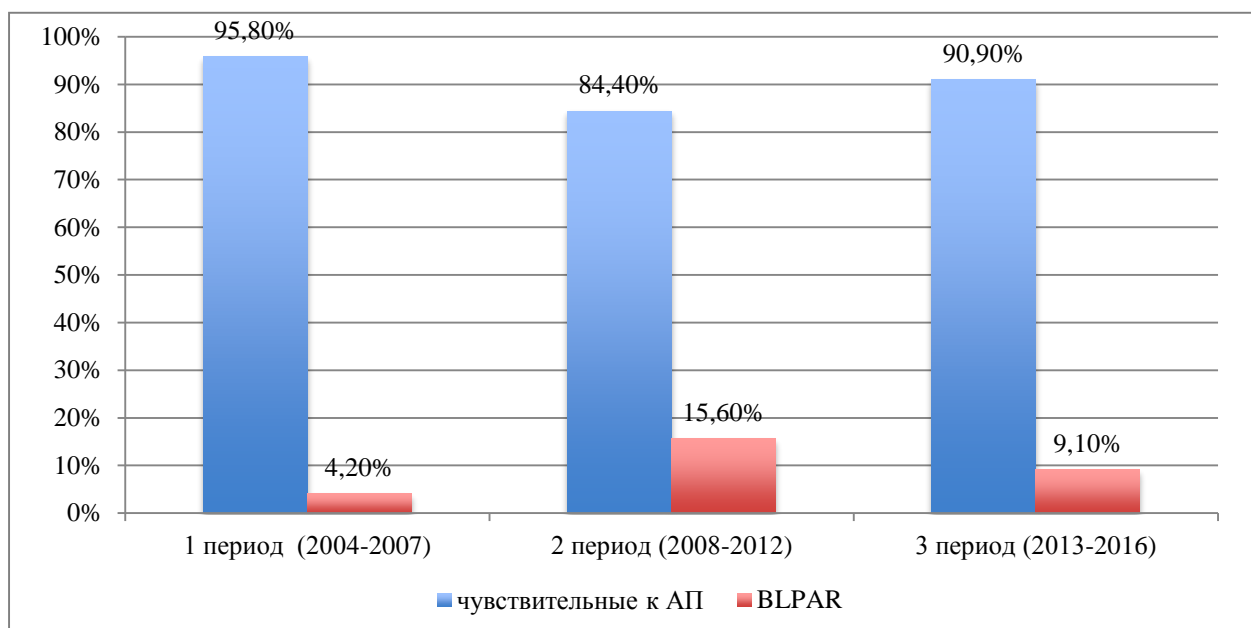


Рисунок 85 – Чувствительность российских инвазивных штаммов *H.influenzae* к ампициллину за три периода исследования

Характеристика устойчивых к ампициллину штаммов представлена в таблице 47.

Устойчивые к ампициллину штаммы *H. influenzae* выделены из ликвора (8 штаммов) и крови (2 штамма) среди детей 5 месяцев – 4 лет из Москвы (8 штаммов), Ярославля (1 штамм), п. Советский Республики Марий Эл (1 штамм) в 2005 (1 штамм), 2008 (1 штамм), 2010 (2 штамма), 2012 (2 штамма), 2013 (2 штамма), 2014 (1 штамм) и 2018 (1 штамм) гг. Все они относились к серотипу b (серотип одного штамма не устанавливали), биотипам II (7 штаммов) и VII (3 штамма). Одновременную устойчивость к тетрациклину проявили 8 штаммов. Пять из 10 штаммов были мультирезистентными, помимо ампициллина и тетрациклина проявляя резистентные свойства к хлорамфениколу, а 1 штамм – дополнительно к триметоприм-сульфаметоксазолу. К хлорамфениколу из общего количества исследованных штаммов устойчивыми оказались 7 штаммов (7%). Все они принадлежали к серотипу b, биотипам II (6 штаммов) и VII (1 штамм).

Таблица 47 – Характеристика нечувствительных к антибактериальным препаратам штаммов *H.influenzae*

Годы	ФО РФ	Регион РФ	Пол больного	Возраст больного	Локус выделения	Исход болезни	Биотип Hі	Серотип Hі	Наличие БЛ	Хлорамфеникол мкг/мл	Цефтриаксон мкг/мл	Ампициллин мкг/мл	Амоксилав			
Ампициллин																
2005	ЦФО	Москва	н/и	н/и	кровь	н/и	II	b	да	0,38	S	<0,016	S	5	R	S
2008	ЦФО	Ярославская обл.	н/и	0,11	смж	н/и	II	b	да	0,38	S	<0,016	S	8	R	S
2010	ЦФО	Москва	ж	0,06	смж	V	II	b	да	8	R	<0,016	S	>8	R	S
2010	ЦФО	Москва	м	4	кровь	V	II	b	да	16	R	<0,016	S	4	R	S
2012	ЦФО	Москва	ж	0,05	смж	V	II	b	да	6	R	<0,016	S	12	R	S
2012	ЦФО	Москва	м	1	смж	V	II	b	да	32	R	<0,016	S	4	R	S
2013	ЦФО	Москва	ж	3	смж	н/и	VII	b	да	4	R	<0,016	S	4	R	S
2013	ПФО	Марий Эл	м	0,09	смж	н/и	VII	b	да	0,5	S	<0,016	S	4	R	S
2014	ЦФО	Москва	м	3	смж	V	II	b	да	0,5	S	<0,016	S	6	R	S
2018	ЦФО	Москва	м	0,09	смж	V	VII	н/и	да	3	R	0,002	S	1,5	R	S
Хлорамфеникол																
2010	ЦФО	Москва	ж	0,06	смж	V	II	b	да	8	R	<0,016	S	>8	R	S
2010	ЦФО	Москва	м	4	кровь	V	II	b	да	16	R	<0,016	S	4	R	S

Продолжение таблицы 47

Годы	ФО РФ	Регион РФ	Пол больного	Возраст больного	Локус выделения	Исход болезни	Биотип Ni	Серотип Ni	Наличие БЛ	Хлорамфеникол мкг/мл	Цефтриаксон мкг/мл	Ампициллин мкг/мл	Амоксилав			
Хлорамфеникол																
2012	ЦФО	Москва	ж	0,05	смж	В	II	b	да	6	R	<0,016	S	12	R	S
2012	ЦФО	Москва	м	1	смж	В	II	b	да	32	R	<0,016	S	4	R	S
2013	ЦФО	Москва	ж	3	смж	н/и	VII	b	да	4	R	<0,016	S	4	R	S
2013	ЦФО	Москва	ж	1	смж	н/и	II	b	нет	128	R	<0,016	S	0,023	S	S
2018	ЦФО	Москва	м	0,09	смж	В	VII	н/и	да	3	R	0,002	S	1,5	R	S

Все штаммы были чувствительны к цефтриаксону, с МПК < 0,016-0,002.

Без учета устойчивых штаммов *H. influenzae*, в среднем МПК ампициллина и хлорамфеникола были выше во 2-м периоде исследования (рисунок 86).

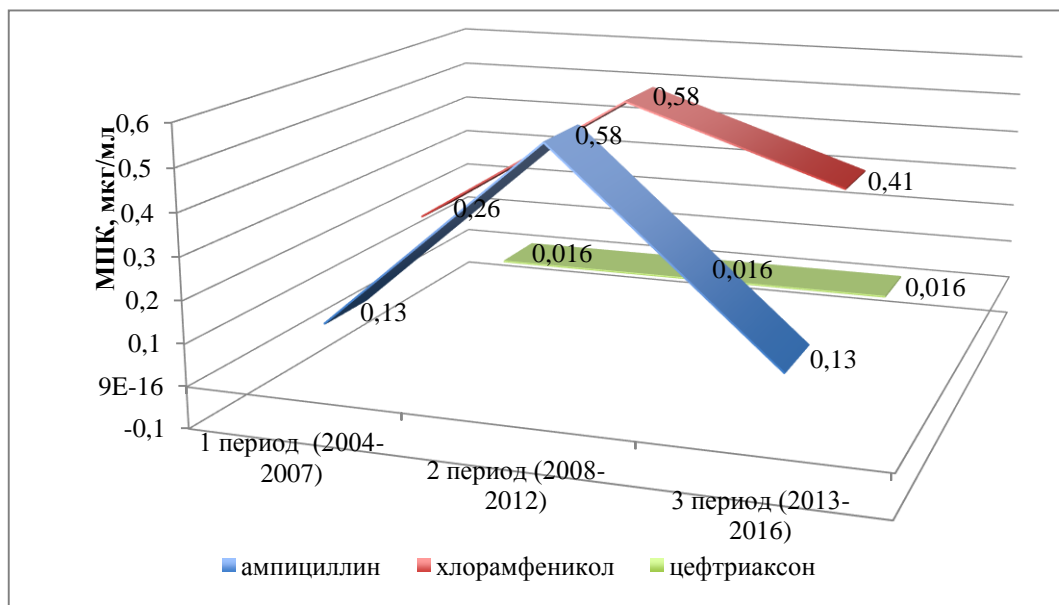


Рисунок 86 – Динамика чувствительности российских инвазивных штаммов *H. influenzae* к ампициллину, хлорамфениколу и цефтриаксону за три периода наблюдения (мкг/мл)

За увеличением во 2-м периоде числа резистентных к АБП штаммов *H. influenzae*, а также повышением МПК ампициллина и хлорамфеникола, последовало снижение этих показателей к 3-му периоду на фоне введения в 2010 г. в РФ вакцинации против Ниб-инфекции (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 31 января 2011 г. № 51н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям»). Данный факт согласуется с опытом зарубежных и отечественных ученых, сообщающих о благотворном влиянии вакцинации на вирулентные свойства *H. influenzae* в результате снижения циркуляции как инвазивных, так и носительских штаммов [196]. В исследовании И.С. Королевой на фоне вакцинации отмечено снижение более чем в 2 раза уровня носительства Ниб в коллективе детей до 5 лет [4].

На основании набора реагентов АТВ-НАЕМО изучена чувствительность 89 штаммов гемофильной палочки к расширенному спектру АБП. К триметоприм-сульфаметоксазолу в настоящем исследовании были устойчивы 4 из 89 (4,5%) штамма *H. influenzae*. Все они принадлежали к серотипу b, биотипам II (3 штамма) и VII (1 штамм). По зарубежным данным, в настоящее время отмечается увеличение распространения устойчивых к триметоприм-сульфаметоксазолу респираторных и инвазивных штаммов, относящихся преимущественно к нетипируемой *H. influenzae* [217].

Восемь из 89 (9%) штаммов *H. influenzae* оказались устойчивы к тетрациклину и относились к серотипу b, биотипам II (6 штаммов) и VII (2 штамма).

Шесть (6,7%) штаммов из 89 оказались нечувствительны к цефалотину: 3 штамма устойчивы и 3 штамма умеренно устойчивы. Все кроме одного относились к серотипу b, биотипам II (3 штамма), I (2 штамма), VII (1 штамм).

Все исследованные штаммы *H. influenzae* были чувствительны к амоксиклаву, офлоксацину, рифампицину, цефуроксиму, цефаклору, цефтаксиму.

Таким образом, доля устойчивых к ампициллину российских инвазивных штаммов *H. influenzae* составила 10%. Все они охарактеризованы как BLPAR, так как продуцировали фермент БЛ. Факт обнаружения штаммов BLPAR и одновременного отсутствия циркуляции штаммов BLNAR и BLPACR свидетельствует об актуальности для популяции российских инвазивных *H. influenzae* только одного механизма резистентности – БЛ. Отмечено снижение МПК ампициллина и хлорамфеникола на фоне введения в 2010 г. в РФ вакцинации против *Hib*-инфекции.

РЕЗЮМЕ

Нами были определены фенотипические характеристики циркулирующих в РФ штаммов менингококка, пневмококка и гемофильной палочки, эпидемиологические особенности ГФМИ, вызванной штаммами менингококка разных серогрупп, а также степень покрытия циркулирующих в РФ штаммов

основных возбудителей ГБМ строго серогрупп-, серотипспецифичными используемыми в РФ вакцинами на основании полученных характеристик. Основными результатами работы является следующее:

1. Нами были выявлены особенности ГФМИ, вызванные разными серогруппами менингококка. Эпидемиологическими особенностями **А-ГФМИ** в РФ за период 2010-2019 гг. является наибольшая частота ее регистрации в начале и конце изучаемого периода, в ЦФО и СКФО, поражение преимущественно молодых взрослых 20-24 лет, жителей города, мужского пола, в виде смешанной формы ГФМИ (менингококкцемия+менингит), с самыми низкими показателями летальности. Наибольшая доля **В-ГФМИ** в общей структуре лабораторно-подтвержденных случаев отмечена в 2010 г. и 2014 г., со снижением доли к концу изучаемого периода, преимущественно регистрация в СФО и ПФО, среди детей до 1 года, в клинической форме менингококкцемии, с показателями летальности 21%. Частота **С-ГФМИ** была существенно выше в 2011 г. по сравнению с другими годами изучаемого периода, в УФО, в особенности среди подростков 15-19 лет, среди лиц женского пола, показатель летальности определен на уровне 21%. Особенности **W-ГФМИ** является существенное увеличение частоты возникновения случаев в конце изучаемого периода, 2016-2019 гг., регистрация преимущественно в ЦФО, среди взрослых 20-64 лет, главным образом среди городского населения, в клинической форме менингита, с самым высоким показателем летальности 29%.

2. Покрытие многокомпонентной вакциной против А-, С-, W-, Y-МИ, в разные годы наблюдения оценено в показателе не менее 65-75% (рисунок 87).

3. Доля В-ГФМИ в разные годы исследования составила не менее 25-45% в общей структуре лабораторно-подтвержденных случаев. Однако, вакцинные препараты против В-ГФМИ не зарегистрированы в РФ, вакцинопрофилактика В-ГФМИ на сегодняшний день в РФ не проводится.

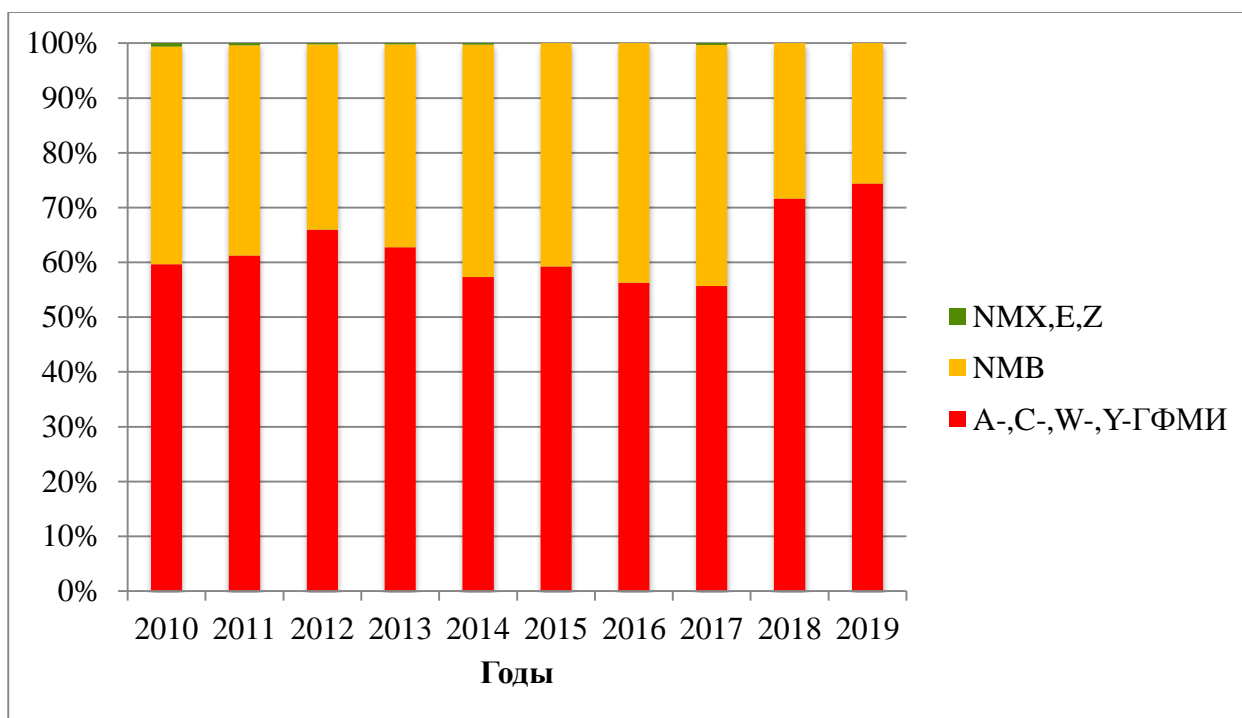


Рисунок 87 – Доля А-, С-, W-, Y-МИ и доля В-ГФМИ в структуре лабораторно-расшифрованных случаев

4. Впервые были обнаружены нечувствительные к бензилпенициллину и устойчивые к ципрофлоксацину и рифампицину российские штаммы менингококка. Уровень резистентности к бензилпенициллину и ципрофлоксацину оказался существенно выше среди носительских штаммов (21% и 19% соответственно) по сравнению с инвазивными (5% и 1% соответственно). Факт обнаружения нечувствительных штаммов вызывает настороженность, так как три препарата, к которым менингококк проявил резистентность используются в РФ с целью химиопрофилактики (ципрофлоксацин, рифампицин) и лечения (пенициллин).

5. Впервые определена динамика серотиповой характеристики циркулирующих в РФ, инвазивных штаммов пневмококка. Основными серотипами пневмококка, вызвавшими ПМ за более чем 10-летний период, определены вакцино-ассоциированные серотипы 3, 19F, 23F. При этом при детских ПМ наибольшую долю составили серотипы 19F, 14, 15A, а при менингитах взрослых – 3 и 23F. Покрытие вакциной ПКВ13 циркулирующих в РФ инвазивных штаммов пневмококка составило 68%. Доля вакцинно-ассоциированных серотипов при

детском пневмококковом менингите на фоне введения с 2014 г. вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции с течением времени снижалась, тогда как при менингитах взрослых, серотиповой пейзаж не претерпевал серьезных изменений.

6. Резистентность инвазивных штаммов пневмококка к бензилпенициллину определена на уровне 15%. Выявлен факт существенного роста резистентности пневмококка к эритромицину и клиндамицину. Частота устойчивых к бензилпенициллину штаммов пневмококка оказалась значительно выше среди штаммов, выделенных в ПФО, УФО и СФО, вызвавших детские менингиты, а также среди штаммов серотипов 6В, 19F и 14. Устойчивость пневмококка к бензилпенициллину существенно связана с его полирезистентностью.

7. Подавляющее большинство (96%) российских штаммов *H. influenzae* относятся к серотипу b, ассоциированному с существующими и зарегистрированными в РФ вакцинами, и биотипу II (66%). Биотип VII, занимающий 2-е место по частоте встречаемости среди изученных штаммов *H. influenzae* (21%), в совокупности с отсутствием упоминания этого биотипа в зарубежных источниках литературы, может быть охарактеризован как «русский» биотип. Серотиповая и биотиповая характеристика российских инвазивных штаммов *H. influenzae*, а также их свойства по отношению к АБП проявили меньший полиморфизм, нежели аналогичные характеристики зарубежных штаммов.

8. Доля устойчивых к ампициллину российских инвазивных штаммов *H. influenzae* составила 10%. Все эти штаммы продуцировали фермент бета-лактамазу, что и определило их устойчивость. Показано, что российских штаммов гемофильной палочки по всей вероятности не коснулась распространенная по всему миру мутация в гене *ftsI*, приводящая к нечувствительности к ампициллину. Отмечено снижение МПК ампициллина и хлорамфеникола на фоне введения в 2010 г. в РФ вакцинации против гемофильной инфекции.

9. Выявление потенциала резистентных штаммов является дополнительным обоснованием для расширения тактики вакцинопрофилактики.

Глава 7

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ МЕНИНГОКОККА, ЦИРКУЛИРУЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Лишь очень небольшое количество инфекций приводит к разрушительному и быстро прогрессирующему заболеванию в форме сепсиса, менингита или того и другого. По причинам, которые до конца не изучены, некоторые генотипы менингококка с гораздо большей вероятностью могут вызвать инвазивное заболевание, чем другие [18]. Типирование на основе нуклеотидной последовательности, особенно МЛСТ, позволило установить, что эти генотипы соответствуют определенным генеалогиям, известным как «гиперинвазивные клоны» [51]. Существует ряд факторов, которые, как известно, способствуют гиперинвазивному фенотипу, в частности, наличие определенных капсульных полисахаридов, но сравнения на уровне видов позволяют предположить, что большая часть пангенома широко распространена среди инвазивных и неинвазивных генотипов. Это привело к заключению, что способность вызывать инвазивное заболевание является полигенным и разным среди гиперинвазивных клонов [67; 117; 283], но детерминанты, связанные с конкретными клонами, остаются плохо определенными. Сравнительные полногеномные данные коллекций изолятов менингококка, которые включают репрезентативные изоляты болезни и носительства, могут определить генетические различия, которые определяют гиперинвазивные фенотипы.

Наша способность изучать сложные фенотипы, то есть те, которые зависят от взаимодействий нескольких компонентов организма и окружающей его среды, за последние 20 лет расширилась за счет очень значительного увеличения нашей способности собирать и анализировать биологическую информацию [161]. Среди наиболее важных из этих разработок были методы высокопроизводительного секвенирования и подходы к информатике, необходимые для интерпретации больших объемов данных, которые они генерируют; однако на момент написания

остаются серьезные проблемы в реализации потенциала возможностей, предоставляемых такими разработками [170]. В частности, эти данные должны храниться, организовываться, обрабатываться, интерпретироваться, анализироваться и распространяться удобным для использования способом. Каждый из этих шагов требует устойчивой инфраструктуры и должен выполняться в соответствии с соответствующими стандартами точности и открытости [166], при соблюдении этических и законодательных требований конфиденциальности и владения данными [59; 206]. Базы данных PubMLST.org [163], которые работают на базе программного обеспечения Bacterial Isolate Genome Sequence Database (BIGSdb) [160], представляют собой подход к достижению этих целей для анализа микроорганизмов, особенно бактериальных патогенов.

Базы данных PubMLST.org используют подход к решению этой проблемы с позиций геномики бактериальной популяции [118; 159]. Популяционная геномика объединяет концепции популяционной генетики с данными о последовательностях в масштабе всего генома, чтобы сделать вывод о связях между фенотипом и генотипом [265]. Эта мощная парадигма требует способности связывать популяционную информацию о данных последовательности генома с информацией о происхождении (время и место) и фенотипе (поведении) рассматриваемого организма. Он особенно подходит для устранения сложных фенотипов [278], таких как вирулентность и устойчивость к антибиотикам у бактериальных патогенов.

Одним из первых практических применений геномики бактериальной популяции было МЛСТ. Этот метод проиндексировал последовательности множества, но немногочисленных (шести или семи) фрагментов генов «домашнего хозяйства», чтобы идентифицировать бактериальные генотипы и связать их с биологическими свойствами, например склонностью вызывать инвазивные заболевания [53; 162; 193]. Позднее этот подход был дополнен анализом генов, кодирующих определенные функции, такие как антигены вакцины [158], и в конечном итоге был расширен, чтобы включить данные о полногеномных последовательностях путем разработки платформы BIGSdb в 2010 г. [160]. Объем

данных о последовательностях, хранящихся в базах данных PubMLST.org, значительно увеличился с появлением доступного по цене определения полногеномных последовательностей с использованием платформ «секвенирования следующего поколения» (NGS) [140].

Большинство конечных пользователей взаимодействуют с PubMLST через веб-интерфейс (<https://pubmlst.org>), через который доступны все функции. Запрос последовательностей может выполняться либо путем вставки данных, либо путем загрузки файлов для анализа через веб-формы. Веб-сайт PubMLST (<https://pubmlst.org>) работает уже 15 лет и был создан в 2003 г. под доменом pubmlst.org. Его непосредственным прародителем была исходная база данных МЛСТ, созданная для поддержки схемы *Neisseria* [53; 193] первая схема МЛСТ была разработана в 1998 г. Первоначальная роль сайта заключалась в размещении номенклатуры и изоляции записей коллекций для схем типирования, но он был быстро открыт для более широкого сообщества, в котором размещались схемы других организмов [162]. Вскоре после этого другие сайты начали размещать схемы МЛСТ, наиболее известной из которых был mlst.net [21] в Имперском колледже Лондона, Ирландском национальном университете в Корке, которые позже перешли в Уорикский университет, Великобритания, и были включены в платформу Enterobase [19], и Институт Пастера, Париж, Франция. Ранние поколения программного обеспечения, разработанного для поддержки баз данных [53; 158; 162], были ограничены конкретными локусами, определенными для единой схемы типирования, указанной в их конфигурации. В связи с перспективой обширных полногеномных данных в 2008 г. началась работа над платформой, предназначенной для гибкой обработки геномных данных с использованием любого количества локусов и схем типирования. Получившаяся платформа базы данных последовательностей генома изолятов бактерий (BIGSdb) с тех пор использовалась для размещения баз данных в PubMLST, а также для баз данных, размещенных в Институте Пастера. С тех пор он находится в постоянном развитии. В 2016 г. базы данных, размещенные на mlst.net, были перенесены в PubMLST, в результате чего большинство схем MLST теперь размещаются на одной и той же

платформе (основными исключениями являются *Salmonella* и *Escherichia coli*, размещенные на Enterobase, хотя эти схемы отражены в PubMLST).

Платформа BIGSdb включает плагин для сравнительной геномики под названием Genome Comparator. При этом выполняется быстрое попарное сравнение генов до 1 000 геномов с использованием либо: локусов, определенных в базе данных, либо создания профилей МЛСТ, состоящих из выбранных локусов, которые могут быть любой определенной схемой или выбранной пользователем коллекцией локусы; или с использованием аннотированного эталонного генома или просто файла последовательностей FASTA в качестве источника последовательностей компаратора, производящего специальный МЛСТ-анализ всего генома. Матрица попарных расстояний, сгенерированная из этих профилей, затем используется для создания анализа Neighbor-Net [46] с использованием пакета программного обеспечения SplitsTree [141] для визуализации отношений между анализируемыми изолятами. Это быстрый процесс, который подходит для выявления кластеров связанных организмов, например, в сценарии вспышки заболевания, или для поиска общих генетических вариантов при выполнении функциональных исследований. Филогенетические деревья могут быть созданы из выровненных последовательностей из любых выбранных локусов или набора локусов, определенных схемой, и визуализированы с наложением метаданных в Interactive Tree of Life [172] или объединены с географическими и временными данными для визуализации в программном обеспечении пространственно-филогенетического анализа Microreact [187]. Возможность изобразить происхождение изолята на географической карте и связать его с его генотипическим размещением на филогенетическом дереве может быть полезна при исследовании структуры вспышек или глобального распространения клонов. Microreact – это веб-инструмент, разработанный для создания этих визуализаций, а сайт предоставляет средства для автоматической загрузки данных из других ресурсов, таких как PubMLST.

Многие вакцины нацелены на экспрессированные белки, которые демонстрируют естественные вариации последовательности в бактериальной

популяции в результате взаимодействий с иммунной системой хозяина. Со временем это может привести к тому, что вакцины станут менее эффективными. Поэтому важно проводить постоянное наблюдение для выявления изменений в бактериальной популяции. Платформа BIGSdb гибкая в том, как определяются локусы, и позволяет использовать небольшие антигенные пептидные последовательности, такие как экспрессируемые на открытых петлях белков, в дополнение к более часто используемым нуклеотидным последовательностям полных генов. Следовательно, могут быть определены схемы, которые включают только антигенные последовательности белковых компонентов вакцинного состава, и их варианты, определенные как для любой другой последовательности. Одной из таких схем является схема последовательности менингококкового антигена Bexsero (Bexsero Antigen Sequence Type, BAST) [81], которая используется для обзора структурированных наборов данных, включая исследования носительства, с целью раннего предупреждения об изменениях в популяции менингококка, которые могут привести к снижению эффективности вакцины [102].

Таким образом, PubMLST – это крупнейший узел баз данных по молекулярному типированию бактерий, который широко запрашивается и анализируется различными целевыми аудиториями. Эпидемиология инфекционных болезней человека была и остается основным приложением PubMLST.org и связанных с ним баз данных.

7.1 Генотипирование штаммов менингококка

Результаты генотипирования менингококка депонированы в международном интернет-ресурсе базе данных Pubmlst (БД). На момент настоящего исследования в БД была доступна информация о 63 113 изолятах менингококка, из которых 537 выделены в РФ. Нами проанализированы данные БД о 268 российских изолятах за

период 2010-2020 гг.: носительских (37) и инвазивных (231) изолята *N. meningitidis*. Отправителями информации в БД являлись: 258 – ЦНИИЭ (Миронов К.О., штаммы предоставлены Королева М.А., Грицай М.И., Матосова С. и др.), 6 – МНИИЭМ им.Г.Н.Габричевского (Комбарова С.Ю.), 4 – Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (Мартенс Э.А).

Генотипирование штаммов базируется на определении последовательностей аминокислот-поринов PorA и FetA. При генотипировании 225 инвазивных штаммов были получены 16 вариантов варибельного участка 1 белка PorA и 20 вариантов варибельного участка 2 белка PorA. Преобладали варианты P1. 5-2, 10 – 36%; P1. 5, 2 – 20%; P1. 17, 16-4 – 11%; P1. 5-3, 2-16 – 7% (рисунки 88, 89).

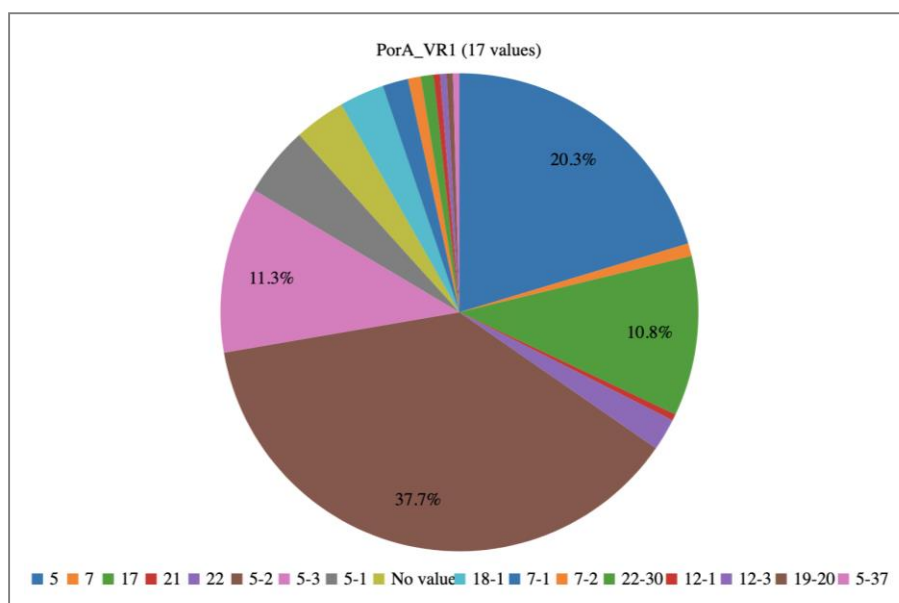


Рисунок 88 – Варианты VR1 порина PorA российских инвазивных штаммов *N. meningitidis*, 2010-2020 гг.

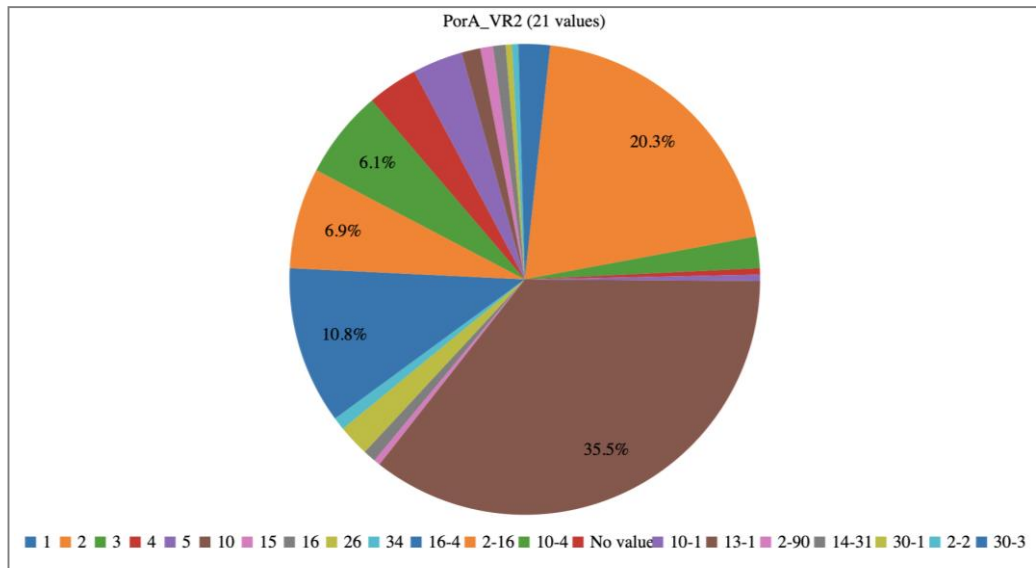


Рисунок 89 –Варианты VR2 порина PorA российских инвазивных штаммов *N. meningitidis*, 2010-2020 гг.

Антигенные варианты белка FetA определены у 223 изолятов. Были установлены 29 антигенных вариантов белка, распределенных по 5 семействам, из которых чаще других встречались варианты 3 семейства. Выявлены следующие доминирующие геносубтипы и варианты белка FetA доминирующие VR FetA (N=223): F3-5 – 36%; F1-1 – 20%; F3-9 – 10%; F3-6 – 7% (рисунок 90).

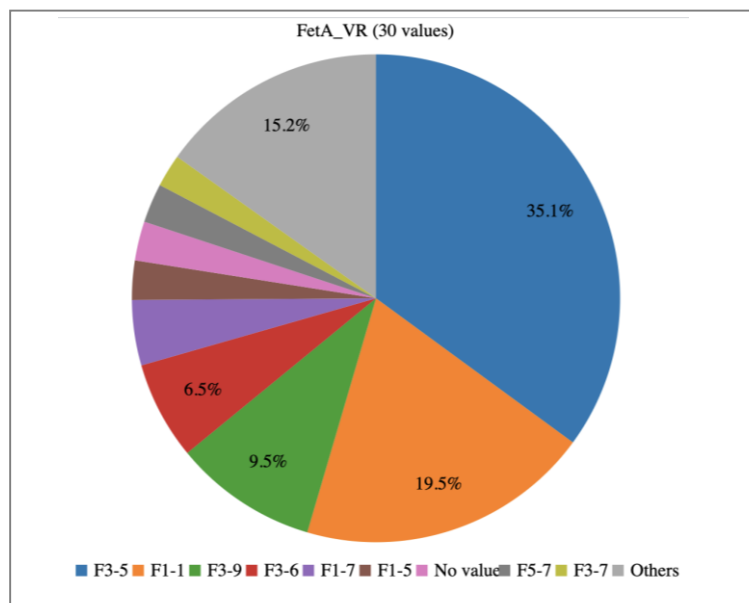


Рисунок 90 – Варианты белка FetA российских инвазивных штаммов *N. meningitidis*, 2010-2020 гг.

При генотипировании 37 носительских штаммов были выявлены 12 вариантов варибельного участка 1 PorA и 16 вариантов варибельно участка 2. Доминировали гепотипы P1. 5-3, 10-4 – 19%; P1. 22-11, 15-25 – 19%; P1. 5, 2 – 16%. (рисунки 91, 92). Были установлены 16 антигенных вариантов белка FetA. Чаще других встречались следующие варианты: F5-1 – 19%; F1-1 – 16%; F3-6 – 11%; F3-5 – 8% (рисунок 93).

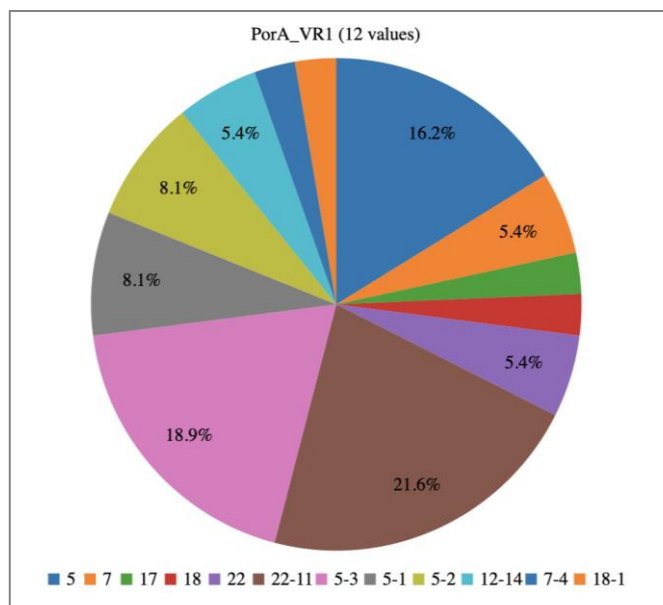


Рисунок 91 – Варианты VR1 порина PorA российских носительских штаммов *N. meningitidis*, 2010-2020 гг.

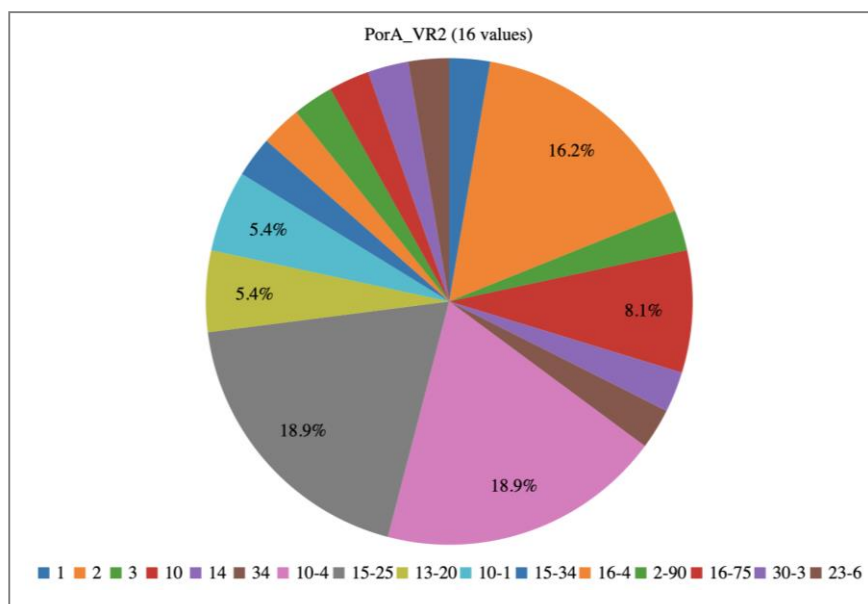


Рисунок 92 – Варианты VR2 порина PorA российских носительских штаммов *N. meningitidis*, 2010-2020 гг.

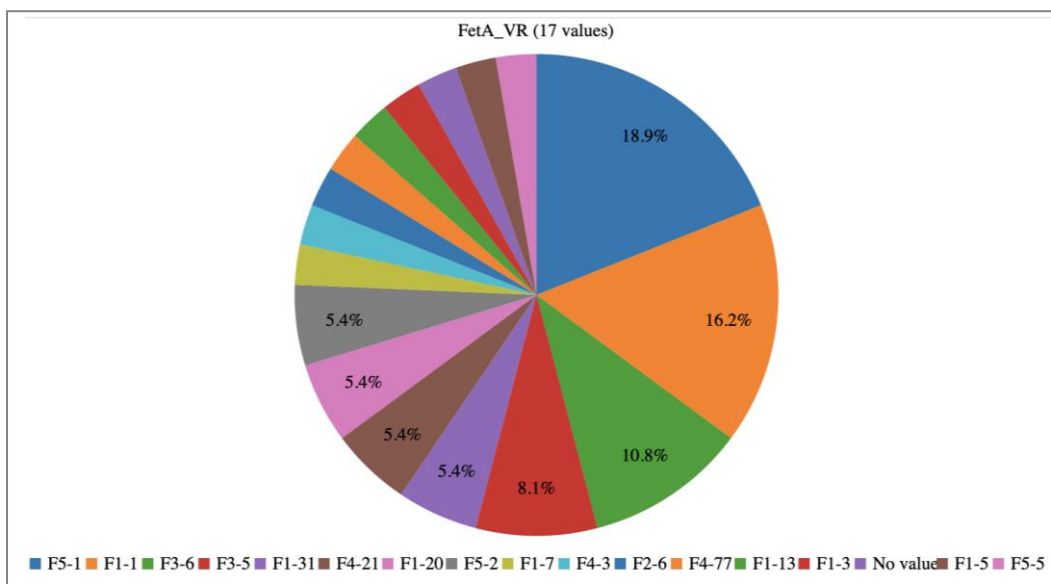


Рисунок 93 – Варианты белка FetA российских носительских штаммов *N. meningitidis*, 2010-2020 гг.

Анализ сочетания 7 генов «домашнего хозяйства» в исследованной популяции менингококка позволили установить 76 сиквенс-типов среди инвазивных штаммов и 16 сиквенс-типов среди носительских. Среди 76 ST 59 не были выявлены ранее и депонированы в БД впервые. Доминирующими ST среди инвазивных Nm были ST-75 (32%) и ST-11 (19%) (рисунок 94).

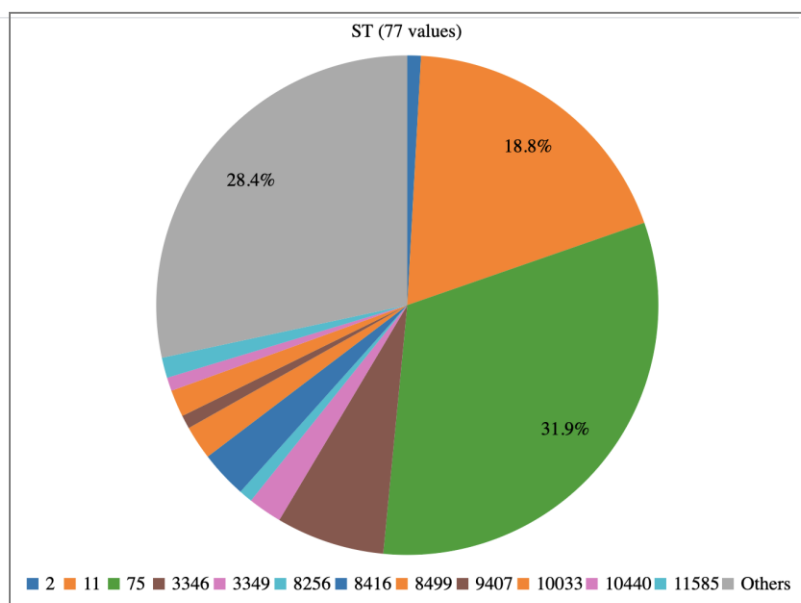


Рисунок 94 – Сиквенс-типы российских инвазивных штаммов *N. meningitidis* в РФ, 2010-2020 гг.

Среди 16 ST носительских штаммов 9 не были выявлены ранее и соответственно отсутствовали в БД. Остальные относились к известным ST, среди которых чаще других встречались ST-175 (24%), ST-11 (12%), ST-10033 (12%) (рисунок 95).

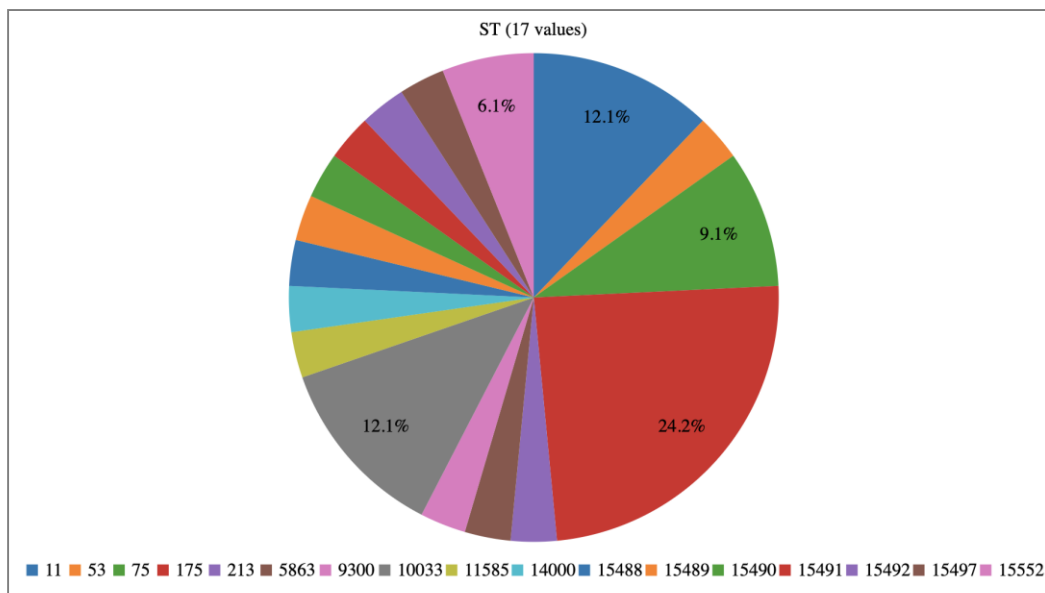


Рисунок 95 – Сиквенс-типы российских носительских штаммов *N. meningitidis* в РФ, 2010-2020 гг.

Сиквенс-типы, отличающиеся как правило лишь одним аллелем определенного гена «домашнего хозяйства» относятся к определенному клональному комплексу. Среди всех установленных сиквенс-типов инвазивных штаммов 31 относился 8 известным клональным комплексам. Доминирующими отмечены ST-1 complex (35%) и ST-11 complex (20%) (рисунок 96).

Среди носительских 8 установленных сиквенс-типа относились к 7 известным клональным комплексам. Чаще других встречались ST-175 complex (24%) и ST-11 complex (15%) (рисунок 97).

Таким образом, установлены доминирующие в БД российские геносубтипы, сиквенс-типы и клональные комплексы менингококка. В международную базу данных депонированы 59 новых сиквенс-типа, вызвавших ГФМИ, выявленных впервые в мире.

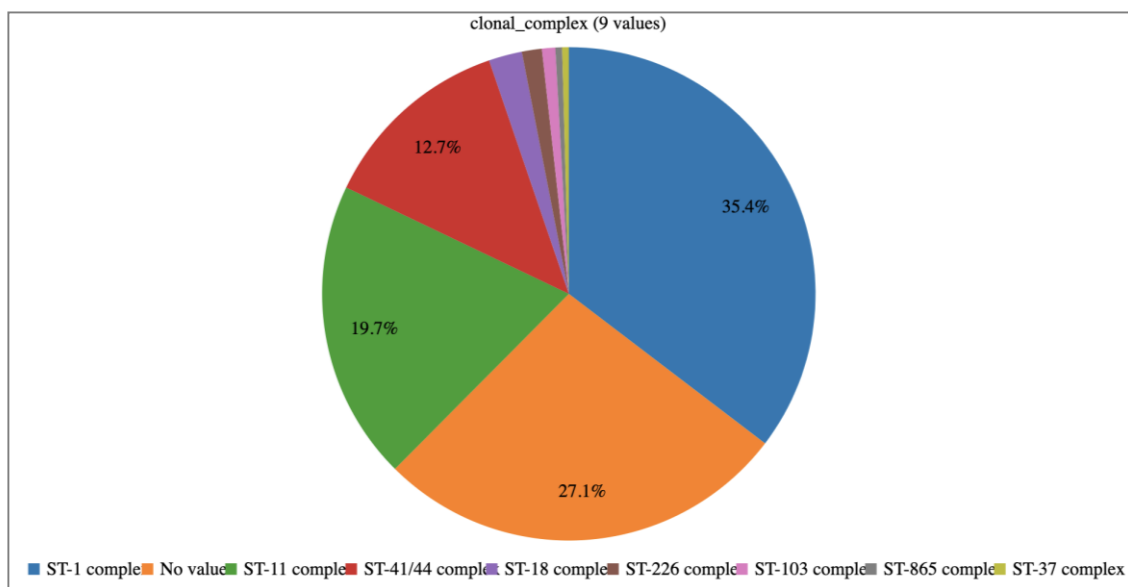


Рисунок 96 – Клональные комплексы российских инвазивных штаммов *N. meningitidis* в РФ, 2010-2020 гг.

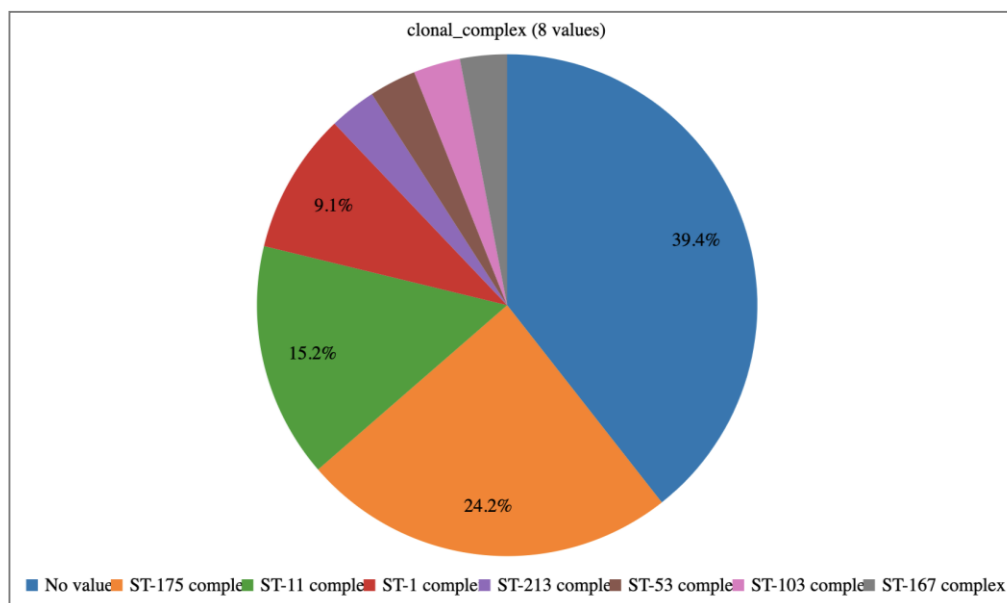


Рисунок 97 – Клональные комплексы российских носительских штаммов *N. meningitidis* в РФ, 2010-2020 гг.

Обращает на себя внимание широкое распространение в РФ клонального комплекса ST-11 complex, гиперинвазивные представители которого были причиной вспышек и эпидемий по всему миру и сиквенс-типа ST-75, вызвавшего крупную вспышку МИ в г. Новосибирске. Из-за недостаточной

дискриминирующей способности рекомендованной «классической» 7-локусной схемы типирования для идентификации эпидемиологически связанных случаев ГФМИ был проведен анализ их генетических взаимоотношений на основании полногеномных данных. Поскольку секвенирование бактериального генома становится все более доступным, перспектива использования геномных данных в интересах общественного и индивидуального здоровья стала реальностью. Данные о последовательности генома предоставляют информацию о наличии или отсутствии генов, связанных с клинически значимыми фенотипами: например, в отношении чувствительности к антибиотикам, патогенности или наличия вакцинных варинатов антигенов.

7.2 Генетическая характеристика штаммов *N. meningitidis* ST-11 на основании полногеномных данных

Впервые *Neisseria meningitidis* серогруппы W (NmW) были выделены от больных ГФМИ среди рекрутов США в 1960 г. [104]. В 1970-1990-х годах NmW редко был причиной ГФМИ [119]. Первая в мире вспышка ГФМИ, вызванной NmW (W-ГФМИ), произошла в 2000 г. среди паломников во время хаджа, ежегодно проходящего в Мекке (Саудовская Аравия). Вспышка насчитывала 400 случаев, 52 из которых закончились летально. Штамм, вызвавший эту вспышку, впоследствии названный «хадж-клон» (Hajj clone) [119], имел сиквенс-тип ST-11, образующий гипервирулентный клональный комплекс cc11, и аллельный профиль P1.5,2:F1-1:2-2 (PorA VR1,VR2:FetA:PorB) [241]. Двумя годами позднее в Буркина-Фасо, одной из стран «менингитного пояса» Африки, вспыхнула самая большая в мире эпидемия W-МИ, насчитывающая более 12 000 случаев и 1 400 смертей [260]. За первое десятилетие XXI века штаммы NmW cc11 стали причиной серьезных вспышек на Тайване, в Южной Африке, Китае, Бразилии, Аргентине, Чили и Великобритании [195].

В период 1960-1999 гг. большинство штаммов менингококка, входящих в cc11, относились к серогруппе C [119]. Считается, что NmW cc11 образовался от *Neisseria meningitidis* серогруппы C (NmC) того же клонального комплекса cc11 в результате механизма переключения капсулы. Установлено, что хадж-клон очень схож с исторически редкими, спорадическими штаммами NmW cc11, которые выделяли повсеместно в 1970-1990 гг. Применение молекулярно-биологических методов показало, что несколько кластеров NmW cc11 возникли независимо от хадж-эпидемии. Было обнаружено, что клональный комплекс cc11 состоит из числа генетически и географически разнообразных подсемейств, и разные подсемейства могут сосуществовать внутри одной страны в одно и то же время [195]. Было выделено 2 главных NmW-ассоциированных подсемейства в семействе клонального комплекса cc11: подсемейство «хадж-штамма» и подсемейство «южноамериканского штамма». Штаммы первого подсемейства стали причиной вспышек ГФМИ в разных странах в начале 2000-х годов. Второе подсемейство включает в себя штамм, впервые обнаруженный в 2003 г. на юге Бразилии и распространившийся затем в Аргентину и Чили. Потомок южноамериканского штамма, так называемый великобританский штамм, выделен в Великобритании в 2009 г. В дальнейшем также в Великобритании от этого штамма произошел «2013-штамм», названный по году его выявления [26].

Для отличия хадж-клона от других NmW, обладающих аналогичными антигенными и генетическими характеристиками, помимо классического МЛСТ, используют ряд молекулярно-генетических методов: электрофорез в пульсирующем поле (PFGE); типирование на основании 16s-фрагмента рибосомальной РНК (для хадж-клона характерен аллель 31, в то время как для NmW, ассоциированных со спорадическими случаями – аллели 13 и 14); типирование по белку FNbp (хадж-клон имеет аллель 9; аллель 22 преобладает среди не-хадж-штаммов в Чили, Аргентине и Европе, в то время как штаммы из Африки и Бразилии имеют аллели 23 и 151 соответственно); полногеномное секвенирование [195].

М.М. Mustapha et al. [195] провели сравнение доли NmW в структуре ГФМИ за 2 периода: до-хадж-период (1970-1999) и пост-хадж-период (2000-2015).

В первом доля NmW в странах Европы, Африки, Австралии, Южной Америки, Азии, Ближнего Востока составляла не более 10%, тогда как во втором она увеличилась в несколько раз, и в структуре лабораторно-подтвержденных случаев ГФМИ во многих странах NmW вышел на первое место. По данным S.N. Ladhani et al. [145], на сегодняшний день нет такой европейской страны, в которой не было бы отмечено повышения заболеваемости W-ГФМИ.

Специалисты отмечают некоторые особенности клиники ГФМИ, обусловленной NmW. Заболевание может протекать в виде септического артрита, тяжелого поражения дыхательных путей, пневмонии, с гастроинтестинальной симптоматикой. Так, во Франции из 119 случаев W-ГФМИ у детей 8% сопровождались септическим артритом [155]. В США при W-ГФМИ также отмечена большая доля артритов (3,3%), в то время как для ГФМИ, обусловленных менингококком серогрупп В и С, артриты менее характерны (0,6 и 1,1% соответственно) [267]. В Голландии доля пациентов с атипичной клинической картиной была также выше в случае W-ГФМИ (25%), чем при ГФМИ, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы В (NmB) – 3-5% [255]. В Великобритании в 2015-2016 гг. 7 из 15 заболевших W-ГФМИ подростков преимущественно имели клиническую картину острого живота, и 5 из 7 умерли [22]. Три пациента с септицемией в Голландии (1 из них умер) преимущественно имели гастроинтестинальные симптомы [198]. Такую редкую клиническую картину ассоциируют с южноамериканским штаммом NmW, входящим в cc11 [49].

Отмечены особенности возрастного распределения больных W-ГФМИ и уровня летальности. В Англии и Уэльсе из 129 случаев W-ГФМИ в 2010-2012 гг. лишь четверть случаев выявлена у детей в возрасте до 5 лет и половина – у взрослых старше 45 лет. Показатель летальности составил 13% [145]. Рост числа случаев W-ГФМИ в Аргентине и Бразилии произошел с 2008 г., при этом большинство заболевших – дети младшего возраста [280]. В Чили NmW, входящие в cc11, регистрируют с конца 2011 г., и уже в 2012 г. 58% лабораторно-подтвержденных случаев относилось к W-ГФМИ, 47% из которых выявлены у детей в возрасте до 5 лет. Показатель летальности составил 21% [92]. Возрастная

структура больных W-ГФМИ в Голландии и Великобритании была схожей, хотя доля лиц старше 65 лет среди заболевших в Голландии была выше. Показатель летальности от W-ГФМИ в Голландии составил 11% [255].

В условиях атипичного клинического течения W-ГФМИ увеличивается вероятность диагностических ошибок, которых можно избежать путем выделения микроорганизма из крови, спинномозговой жидкости или других стерильных в норме жидкостей организма. В отсутствие клинического подозрения специфические лабораторные исследования назначают не всегда. Поэтому без проведения бактериологического исследования или в случае получения отрицательного результата могут возникать задержки с началом профилактических и противоэпидемических мероприятий, например, химиопрофилактики среди близко контактных лиц в очаге ГФМИ.

В связи со сложившейся ситуацией на сегодняшний день во многих странах мира внесены изменения в тактику вакцинопрофилактики МИ. Так, в рекомендациях по профилактике этого заболевания для посещающих хадж вместо полисахаридной вакцины против инфекции, обусловленной менингококком серогрупп А и С, стали использовать четырехвалентную полисахаридную вакцину (серогруппы А, С, W, Y) [26]. В результате массовой вакцинации в странах «менингитного пояса» Африки уменьшилось число случаев ГФМИ, обусловленной менингококками серогруппы А, но произошел рост заболеваемости W-ГФМИ. Этот факт в сочетании с появлением ГФМИ, вызванной менингококком серогрупп Х и С, подчеркивает необходимость применения поливалентных вакцин для стран «менингитного пояса». В Чили конъюгированную вакцину против W-ГФМИ стали применять в 2012 г. у детей в возрасте от 9 месяцев до 5 лет. В дальнейшем (2013-2015 гг.) случаи W-ГФМИ в этой возрастной группе не были зарегистрированы [195]. Серьезным аргументом для включения вакцинации против W-ГФМИ в программу вакцинопрофилактики в Великобритании стало быстрое распространение NmW во всех возрастных группах. Впервые за более чем десятилетие летальные случаи от W-ГФМИ были отмечены среди детей и подростков. Выделенный от больных NmW cc11 генетически принадлежит к южноамериканскому штамму, что также вызвало обеспокоенность из-за высокого

уровня летальности в Чили [49]. Осенью 2015 г. было принято решение заменить вакцинацию подростков 13-14 лет конъюгированной вакциной против ГФМИ, обусловленной менингококком серогруппы C, на вакцинацию четырехвалентной конъюгированной вакциной абитуриентов как когорту лиц с самым высоким уровнем менингококкового носительства. Также дополнительно реализована «догоняющая» вакцинация детей 13-18 лет в течение 2015-2017 гг. [255]. Данные исследований, проведенных среди выпускников школ, показали, что, несмотря на низкий охват вакцинацией, случаев W-ГФМИ в этой группе было на 69% меньше, чем прогнозировалось, и ни один из вакцинированных подростков не заболел. Включенная в программу иммунизации в Великобритании в сентябре 2015 г. белковая вакцина против ГФМИ, обусловленной NmV, может также обеспечить некоторую защиту от NmW маленьких детей [93].

Как было выше отмечено, в последние годы изучаемого периода в РФ увеличивается число ГФМИ, вызванной NmW, которые поражают преимущественно взрослое население РФ и связаны с одним из самых высоких показателей летальности. В связи с этим возникла необходимость определения расширенного антигенных и генетических характеристик российских штаммов *N. meningitidis* с целью анализа эпидемиологических связей с представителями клонального комплекса ST-11/ET-37. Нами был проведен анализ генетических взаимоотношений 32 штаммов ST-11/ET-37 из России, Саудовской Аравии, Великобритании и Бразилии, полногеномные последовательности которых были доступны через PubMLST. Анализ генетических взаимоотношений охарактеризованных штаммов на основании полногеномного секвенирования представлен на рисунке 98.

Как видно из рисунка 98, 7 из 8 штаммов *N. meningitidis* серогруппы W клонального комплекса ST-11/ET-37, вызвавшие ГФМИ в г. Москве, г. Санкт-Петербурге и республике Башкортостан в 2016-2020 гг., оказались наиболее близки к гипервирулентным штаммам из Саудовской Аравии, «хадж-штаммам». Еще один российский изолят, явившийся причиной ГФМИ с летальным исходом у студентки в г. Москве в 2016 г., был генетически близок со штаммами из Великобритании.

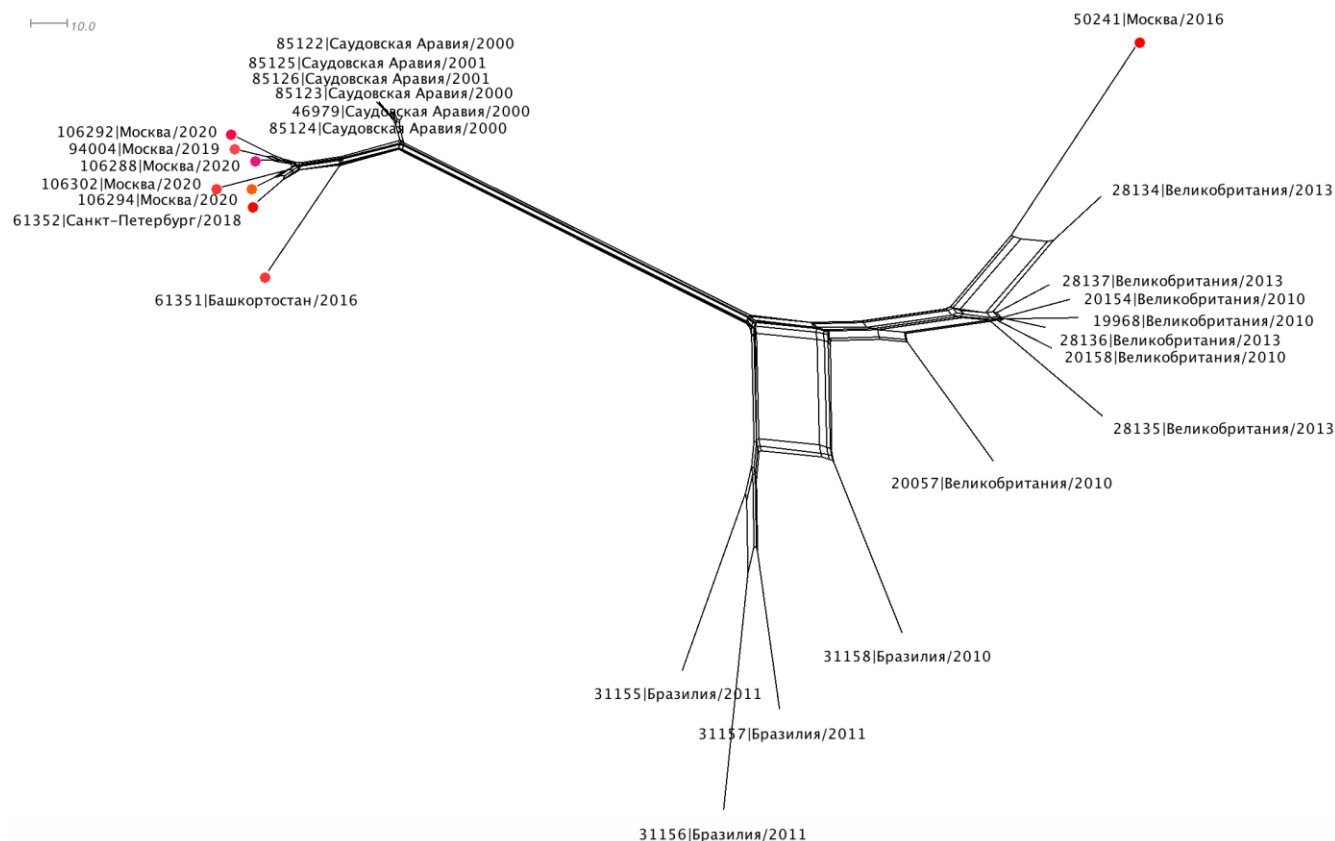


Рисунок 98 – Генетические взаимоотношения штаммов *N. meningitidis* ST-11 на основании полногеномных данных

В таблице 48 представлена матрица генетических расстояний между охарактеризованными штаммами – количество несовпадений в генетических локусах (1516), образующих «основной геном» *N. meningitidis*.

Генетическое расстояние между 7 российскими штаммами и «хадж-штаммами» было меньше, чем со штаммами из Великобритании и Бразилии. Количество несовпадений в «основном геноме» с «хадж-штаммами» составляет 23-70 или 1,5-4,6%, со штаммами из Великобритании – 237-275 или 15,6-18,1%, с бразильскими штаммами – 255-300 или 16,8-19,8%. Генетическое расстояние между российским штаммом и близкими к нему штаммами из Великобритании оценивалось в 97-175 или 6,4-11,5%. Таким образом, рост числа случаев W-ГФМИ в конце наблюдаемого периода, обусловлен представителями клонального комплекса ST-11/ ET-37, генетически близкими к гипервирулентному «хадж-клону», ставшему причиной вспышки среди паломников в Мекке в 2000 г.

7.3 Генетическая характеристика штаммов *N. meningitidis* ST-75 на основании полногеномных данных

Практически все глобальные эпидемии и пандемии МИ связаны с менингококком серогруппы А. Данный факт требует от специалистов по МИ во всем мире проведения пристального мониторинга за А-МИ во избежание возникновения нового эпидемиологического неблагополучия. Распространившиеся после 1968 г. в нашей стране штаммы серогруппы А были генетически идентичны штаммам, вызвавшим большую эпидемию в Китае в 1965-1969 гг., и относились к сиквенс-типу ST-5 генетической субгруппы III [191]. Следующий подъем заболеваемости произошел в 1996 г. в г. Москве среди торговцев из Вьетнама и был обусловлен штаммами менингококка серогруппы А генетической субгруппы III сиквенс-типа ST-7 [15]. В 2003 и 2009 гг. отмечены небольшие подъемы заболеваемости в Москве, связанные с увеличением доли серогруппы А генетической субгруппы X, относящихся к сиквенс-типу ST-75 [2; 191]. Вспышка МИ в г. Новосибирске в 2019 г. была также обусловлена группой штаммов с сиквенс-типом ST-75 и антигенным профилем А:P1.5-2,10: F3-5. На момент настоящего исследования база данных Pubmlst содержала информацию о 139 штаммах менингококка серогруппы А ST-75. Согласно БД эти подавляющее большинство этих штаммов циркулировали преимущественно в РФ (137 штаммов), 1 штамм был обнаружен в Беларуси, 1 штамм – в Турции. Первое упоминание о ST-75 относится к 1983 г. (рисунок 99).

Был проведен анализ генетических взаимоотношений 32 штаммов ST-75, полногеномные последовательности которых были доступны через PubMLST. Анализ генетических взаимоотношений охарактеризованных штаммов на основании полногеномного секвенирования представлен на рисунке 100.

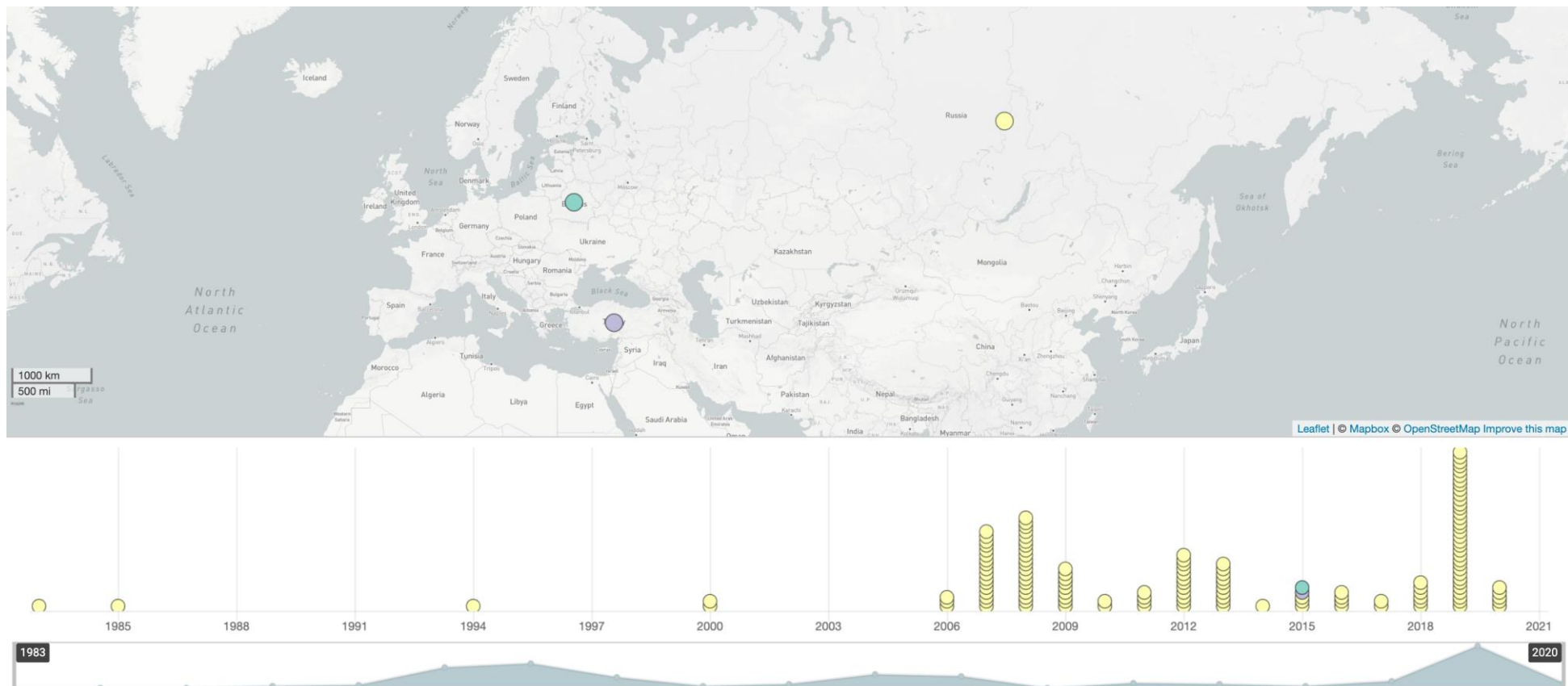


Рисунок 99 – Пространственно-временное распространение штаммов *N. meningitidis* сиквенс-типа ST-75

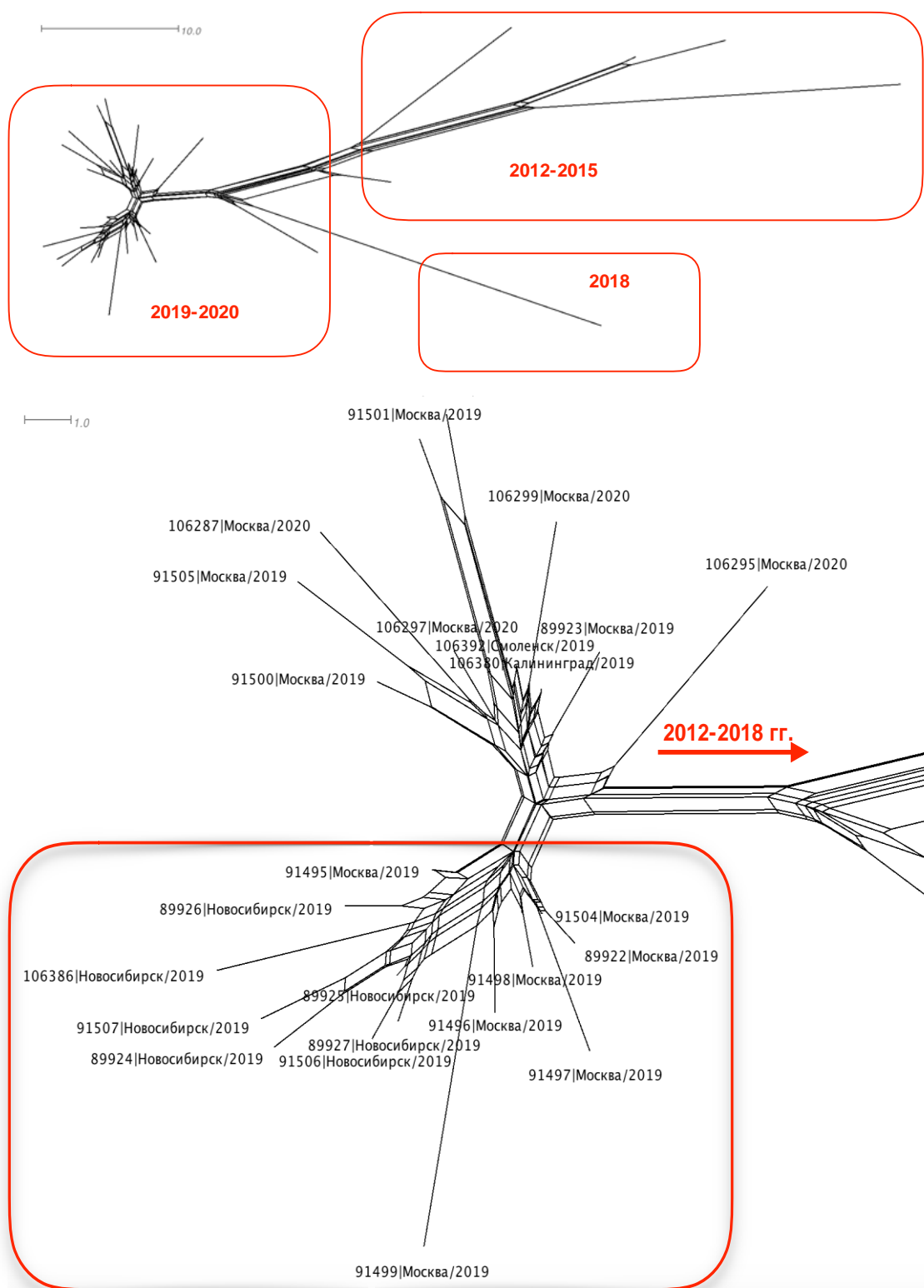


Рисунок 100 – Генетические взаимоотношения штаммов *N. meningitidis* ST-75 на основании полногеномных данных

В таблице 49 представлена матрица генетических расстояний между охарактеризованными штаммами – количество несовпадений в генетических локусах (1533), образующих «основной геном» *N. meningitidis*.

Таблица 49 – Генетические расстояния между штаммами *N. meningitidis* с сиквенс-типом ST-75

	60554 Турция/2015	61195 Москва/2018	61350 Санкт-Петербург/2014	85614 Белоруссия/2015	89920 Москва/2012	89921 Москва/2012	89922 Москва/2019	89923 Москва/2019	89924 Новосибирск/2019	89925 Новосибирск/2019	89926 Новосибирск/2019	89927 Новосибирск/2019	91495 Москва/2019	91496 Москва/2019	91497 Москва/2019	91498 Москва/2019	91499 Москва/2019	91500 Москва/2019	91501 Москва/2019	91502 Москва/2019	91503 Москва/2019	91504 Москва/2019	91505 Москва/2019	91506 Новосибирск/2019	91507 Новосибирск/2019	106287 Москва/2020	106295 Москва/2020	106297 Москва/2020	106299 Москва/2020	106380 Калининград/2019	106386 Новосибирск/2019	106392 Смоленск/2019			
60554 Турция/2015	0																																		
61195 Москва/2018	80	0																																	
61350 Санкт-Петербург/2014	55	57	0																																
85614 Белоруссия/2015	48	39	25	0																															
89920 Москва/2012	43	69	42	38	0																														
89921 Москва/2012	38	64	35	33	9	0																													
89922 Москва/2019	59	40	34	22	47	42	0																												
89923 Москва/2019	60	39	33	22	48	41	7	0																											
89924 Новосибирск/2019	65	44	37	27	53	46	7	11	0																										
89925 Новосибирск/2019	61	41	33	23	50	43	5	8	4	0																									
89926 Новосибирск/2019	62	42	37	24	51	44	5	8	6	4	0																								
89927 Новосибирск/2019	62	42	35	24	50	43	7	8	6	2	4	0																							
91495 Москва/2019	59	39	34	21	49	42	4	5	7	3	3	3	0																						
91496 Москва/2019	61	41	33	23	47	42	5	8	8	4	8	4	5	0																					
91497 Москва/2019	62	42	36	24	50	45	4	9	9	7	7	9	6	7	0																				
91498 Москва/2019	59	39	33	21	48	43	3	6	8	4	6	6	3	4	5	0																			
91499 Москва/2019	66	43	40	28	53	45	11	14	12	9	11	10	9	10	13	11	0																		
91500 Москва/2019	59	37	36	21	50	45	8	6	13	9	10	10	7	9	8	7	12	0																	
91501 Москва/2019	63	40	39	27	52	44	11	11	14	12	13	13	12	12	13	12	14	9	0																
91502 Москва/2019	65	44	38	28	53	46	10	11	13	11	13	13	12	11	10	11	17	10	4	0															
91503 Москва/2019	59	36	34	21	47	42	17	19	22	20	19	21	18	18	19	18	23	18	21	23	0														
91504 Москва/2019	59	39	33	21	47	42	1	6	6	4	4	6	3	4	3	2	10	7	10	9	16	0													
91505 Москва/2019	63	39	39	25	52	46	11	9	16	12	13	13	10	9	11	10	13	5	11	12	19	10	0												
91506 Новосибирск/2019	63	43	35	25	49	44	6	10	5	2	5	4	8	6	10	11	13	12	21	5	14	0													
91507 Новосибирск/2019	65	44	36	27	52	43	9	8	4	5	6	5	6	9	11	9	12	13	15	15	23	8	16	5	0										
106287 Москва/2020	62	41	39	26	51	44	11	8	16	12	12	12	9	12	13	10	15	8	10	13	23	10	9	14	15	0									
106295 Москва/2020	60	40	36	23	48	41	9	9	15	11	11	11	8	11	12	9	17	11	16	16	19	9	14	13	14	13	0								
106297 Москва/2020	61	38	36	23	48	41	6	5	11	9	7	9	6	9	8	7	11	5	8	10	17	5	7	10	11	7	10	0							
106299 Москва/2020	63	40	38	25	50	43	8	7	13	11	9	11	8	11	10	9	15	9	10	10	19	7	10	12	13	10	12	6	0						
106380 Калининград/2019	59	36	34	21	47	40	6	3	11	7	7	7	4	7	8	5	12	5	8	8	17	5	6	9	10	6	8	4	4	0					
106386 Новосибирск/2019	65	42	39	27	50	42	10	12	8	7	7	7	8	11	12	11	12	13	15	16	20	9	16	8	8	17	15	11	13	11	0				
106392 Смоленск/2019	61	38	34	23	48	39	6	5	9	7	7	7	6	7	8	7	11	7	6	6	17	5	8	8	9	8	10	4	4	2	9	0			

Генетическое расстояние между штаммами, изолированными в 2019-2020 гг. в г. Москве, г. Новосибирске, г. Санкт-Петербурге, г. Смоленске (как от больных ГФМИ, так и от носителей), было минимально: количество несовпадений в «основном геноме» составляет 1-23 или 0,07-1,5%, по сравнению со штаммами, изолированными в г. Москве и 2018 г. и в 2012 г., г. Санкт-Петербурге в 2014 г, Турции и Белоруссии в 2015 г., с которыми минимальное количество несовпадений составило 21-66 или 1,4-4,3%. Таким образом, с 2019 г. популяция штаммов ST-75, в т.ч. штаммы, ставшие причиной вспышки ГФМИ в г. Новосибирске и штаммы, циркулирующие в г. Москве на фоне роста числа случаев А-МИ, претерпели некоторые генетические изменения, что, возможно, объясняет их эпидемический потенциал.

7.4 Оценка активности В-вакцин в отношении российских штаммов на основании полногеномных данных и индекса MenDeVAR

Частота В-ГФМИ снижается во всем мире, хотя в определенных географических регионах и популяциях частота заболеваемости может быть особенно высокой [125]. Кроме того, в ряде мест, где собираются люди, особенно в университетах, возникают вспышки В-МИ. Хотя было открыто несколько возможностей для объяснения тенденции к снижению заболеваемости В-ГФМИ, наблюдаемой в течение последних десятилетий, включая снижение уровня курения, изменения в популяционном иммунитете, бактериальную вирулентность и естественный циклический характер распределения менингококковых серогрупп [232], однако ко конца причины остаются неясными. Высокий показатель летальности и значительные последствия у выживших людей, а также его потенциальная эпидемическая природа являются основными причинами для первичной профилактики, для которой вакцинация является единственным эффективным средством. Возрастные группы повышенного риска являются дети

младшего возраста, особенно младенцы до одного года, за которыми следуют подростки в районах, где часто происходит тесный контакт, например, в университетских общежитиях в США. Менингококковые вакцины против штаммов, не относящихся к серогруппе В, с большим успехом основаны на белково-конъюгированных капсулярных полисахаридах, нацеленных на определенные серогруппы (А, С, W и Y). Антигенная мимикрия между полисахаридом серогруппы В и антигенами нервной ткани человека ограничила разработку вакцин на основе полисахаридов против этого патогена и оставила ее непревзойденной на десятилетия. Решение было найдено в нацеливании на белки внешней мембраны, сначала на везикулу наружной мембраны, из которых порины являются основной антигенной мишенью. Эта вакцина оказалась иммуногенной и эффективной в борьбе с региональными вспышками, с оговоркой, что иммунный ответ, основанный на индукции сывороточных бактерицидных антител, был высокоспецифичным для порина в везикулах наружной мембраны. Значительная вариабельность поринов среди штаммов, циркулирующих во всем мире, помешала этой стратегии универсальной вакцинации. Но доказательство концепции, согласно которой белковые антигенные вакцины могут обладать высокой защитой, было установлено. Вакцины на основе белков второго поколения были нацелены на идентификацию антигенов, экспрессируемых в максимально возможном количестве штаммов серогруппы В, чтобы обеспечить защиту от более широкого спектра штамма. Эти препараты в настоящее время являются лицензированными вакцинами. Четырехкомпонентная вакцина Bexsero (4CMenB), нацеленная на четыре разных белка из GSK, и двухкомпонентная вакцина Trumenba (rLP2086), нацеленная на два подсемейства одного релевантного белка, от Pfizer, индуцируют сывороточные бактерицидные антитела, хотя и в различных количествах, в зависимости от антигена. Эффективность вакцин в настоящее время неизвестна, хотя для 4CMenB она, по-видимому, превышает 85% в течение первого года после первой дозы. Ограничением, связанным с обеими вакцинами, является их высокий профиль реактогенности, как местной, так и системной, особенно среди младенцев. Только одна из двух вакцин, 4CMenB, была лицензирована для использования у младенцев,

и сообщалось об увеличении количества посещений врача и даже госпитализации из-за приступов лихорадки. Однако важно отметить, что этот профиль реактогенности до настоящего времени не был связан с тяжелыми исходами. Вакцины, безусловно, следует рассматривать для лиц с повышенным риском МИ и при вспышках серогруппы В, происходящих в учреждениях или определенных регионах, поскольку они, скорее всего, спасут жизни и предотвратят тяжелые последствия. Включение в национальные программы вакцинации потребует тщательного анализа, как это было сделано в Великобритании. Мир внимательно следит за опытом вакцинации в этой стране, который окажет значительную помощь другим странам, которые рассматривают возможность применения В-вакцины на благо своего населения [125].

При вспышках В-МИ требуется характеристика пептидных антигенов, чтобы оценить, может ли вакцинация Bexsero и/или Trumenba предотвратить заболевание [184]. Эта оценка была возможна с использованием лабораторных анализов, установленных в ходе клинической разработки этих вакцин для оценки широты антигенного охвата, а именно анализов MATS, MEASURE и SBA [201; 221; 228]. Однако, эти анализы, требуют культуры возбудителя, могут быть проведены только в референс-лабораториях, трудоемки и дорогостоящи в выполнении [210; 240]. Следовательно, на них нельзя было положиться для своевременного информирования о вмешательствах в области общественного здравоохранения. В то же время полногеномное секвенирование становится все более доступным для микробиологических лабораторий, часто в режиме реального времени. Индекс MenDeVAR предоставляет оценку вероятной восприимчивости штаммов вспышек к индуцированному вакцинами иммунитету на основе опубликованных данных. Для простоты представления данных с помощью MenDeVAR использовалась интерпретация данных в красном, оранжевый и зеленом цветов: обозначение «зеленый» использовали, если штамм содержал 1 или более точную последовательность, соответствующую антигенным вариантам вакцины. Для Bexsero это соответствовало пептиду 1 fHbp, пептиду 2 NHBA, пептиду NadA 8 и PorA VR2 4 [81; 250]. Аналогично для Trumenba это соответствовало пептиду fHbp

45 или 55 [44] (таблица 49). Обозначение «оранжевый» использовалось, если менингококк содержал ≥ 1 антигенный вариант, считающийся перекрестно-реактивным по результатам экспериментальных исследований с любым из пептидов fHbp, NHBA или NadA (таблица 50). Пептиды PorA не считаются перекрестно-реактивными [142]. «Красный» обозначение использовалось для штаммов, где ни один из присутствующих антигенов не совпадал с антигенами вакцины, и экспериментально было показано, что варианты антигена не реагируют перекрестно с антителами, вызванными вакциной (таблица 49). Обозначение «серый» было присвоено вариантам, обладающим антигенными вариантами, которые не были протестированы в экспериментальных анализах на момент написания, или где такие тесты не соответствовали пороговому значению, выбранному для указания перекрестной реактивности. Статус вариантов индекса MenDeVAR, особенно тех, которые обозначены как «серые», будет обновляться по мере появления дополнительной опубликованной информации.

Таблица 50 – Варианты вакцинных антигенов для менингококковых вакцин на основе белков Bexsero (4CMenB) и Trumenba (rLP2086) и их обозначение на основании индекса MenDeVAR

Индекс MenDeVAR	Кол-во и наименование антигенов	fHbp	NHBA	NadA	PorA VR2
Bexsero					
Зеленый (полное совпадение)	≥ 1	1	2	8	4
Оранжевый (перекрестная реактивность)	≥ 1	4,10,12,14,15,37,110,144,215,232	1,5,10,113,243,607	3,6	нет

Продолжение таблицы 50

Индекс MenDeVAR	Кол-во и наименование антигенов	fHbp	NHBA	NadA	PorA VR2
Красный (не совпадает)	Все 4	16,19,21,22,24,25, 29,30,31,45,47,59, 76,109,119	6,9,17,18,25,30,31,43, 47,63,112,120,160,187, 197	1,21,100	не 4
Серый (недостаточно данных)	Ни один	13,321 и другие антигены, которые пока не были протестированы	3,20,21,24,29,115,118, 130 и другие антигены, которые пока не были протестированы	Антигены, которые пока не были протестированы	нет
Trumenba					
Зеленый (полное совпадение)	fHbp	45,55			
Оранжевый (перекрестная реактивность)	fHbp	1,4,13,14,15,16,19,21,23,25,30,47,49,76,87,180,187,252,276,510			
Красный (не совпадает)	fHbp	нет			
Серый (недостаточно данных)	Ни один	13, 24 и другие антигены, которые пока не были протестированы			

Индекс MenDeVAR доступен через удобную для пользователя веб-страницу (https://pubmlst.org/bigsubdb?db=pubmlst_neisseria_mendevar).

Как уже было сказано, для возможности регистрации В-вакцин необходимо установить генетическую характеристику циркулирующих на данной территории штаммов для оценки покрытия их существующими вакцинами. В РФ такие вакцины не зарегистрированы и до настоящего времени не были известны характеристики субкапсулярных вакцинно-ассоциированных белков. На основании полногеномных данных и индекса MenDeVAR впервые была дана оценка активности В-вакцин в отношении 16 российских штаммов *N. meningitidis* серогруппы В (таблица 51).

Таблица 51 – Оценка активности В-вакцин в отношении российских штаммов на основании индекса MenDeVAR

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbp пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	клональный комплекс	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсего активность	Вехсего пояснения	Trumenba активность	Trumenba пояснения
446	н/и	1988	ГФМИ	25	0	6	20	ST-18 complex	5-1	10-4	нет	fHbp_peptide: 25 не обладает перекрестной реактивностью с вариантом вакцины – данные получены из анализов MATS; NHBA_пептид: 6 не обладает перекрестной реактивностью с вариантом вакцины – данные получены из анализов MATS; НадА_пептид отсутствует; PorA_VR2 не вариант 4	перекрестная реактивность	fHbp_peptide: 25 перекрестно реагирует с вариантом вакцины – данные получены из анализов SBA
445	н/и	1989	ГФМИ	37	0	6	18	ST-18 complex	22	14	перекрестная реактивность	fHbp_peptide: 37 перекрестно реагирует с вариантом вакцины – данные получены из анализов MATS	недостаточно данных	–
105734	Москва	2018	Носительство	609	0	–	–	–	18	34	недостаточно данных	–	недостаточно данных	–

Продолжение таблицы 51

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	клональный комплекс	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро пояснения	Трименба активность	Трименба пояснения
105733	Москва	2018	Носительство	25	0	24	9300	ST-103 complex	5-1	2-90	недостаточно данных	-	перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 25 перекрестно реагирует с вариантом вакцины – данные получены из анализов SBA
105730	Москва	2018	Носительство	18	0	945	15552	-	12-14	13-20	недостаточно данных	-	недостаточно данных	-
105729	Москва	2018	Носительство	405	0	357	5863	-	22	23-6	недостаточно данных	-	недостаточно данных	-

Продолжение таблицы 51

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbp пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	клональный комплекс	PorA_VR1	PorA_VR2	Вexsego активность	Вexsego пояснения	Trumenba активность	Trumenba пояснения
105732	Москва	2018	Носительство	45	0	18	213	ST-213 complex	22	14	нет	fHbp_peptide: 45 не обладает перекрестной реактивностью с вариантом вакцины – данные получены из анализов MATS; NHBA_peptide: 18 не обладает перекрестной реактивностью с вариантом вакцины – данные получены из анализов MATS; НадА_пептид отсутствует; PorA_VR2 не вариант 4	полное совпадение	fHbp_peptide: 45 – точное совпадение с вариантом вакцины – совпадение пептидной последовательности
106382	Липецк	2019	Менингит	110	0	188	3346	ST-41/44 complex	17	16-4	перекрестная реактивность	fHbp_peptide: 110 перекрестно реагирует с вариантом вакцины – данные получены из анализов MATS	недостаточно данных	–
106395	Тула	2019	Менингит	37	0	180	–	–	5-3	2-16	перекрестная реактивность	fHbp_peptide: 37 перекрестно реагирует с вариантом вакцины – данные получены из анализов MATS	недостаточно данных	–

Продолжение таблицы 51

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	клональный комплекс	PogA_VR1	PogA_VR2	Вexsego активность	Вexsego пояснения	Trumenba активность	Trumenba пояснения
106385	Нижний Новгород	2019	Менингит	13	0	1298	-	-	12-3	4	полное совпадение	PogA_VR2: 4 точно соответствует варианту вакцины – соответствие пептидной последовательности	перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 13 перекрестно реагирует с вариантом вакцины – данные получены из анализов MEASURE
106387	Оренбург	2019	Менингит и менингококцемия	649	0	-	8416	-	5-2	10-1	недостаточно данных	-	недостаточно данных	-
105736	Москва	2019	Носительство	18	0	945	15552	-	12-14	13-20	недостаточно данных	-	недостаточно данных	-

Продолжение таблицы 51

106380	Калининград	2019	Менингит и менинго- коккцемия	321	0	–	75	ST-1 comple x	5-2	10	недостаточно данных	–	недостаточно данных	–
106396	Тула	2019	Менингит	–	0	180	–	–	5-3	2-16	недостаточно данных	–	недостаточно данных	–
106381	Липецк	2019	Менингит и менинго- коккцемия	539	0	180	–	–	5-3	2-16	недостаточно данных	–	недостаточно данных	–
106293	Тула	2020	Менингит	37	0	180	–	–	21-2	28	перекрестная реактивность	fHbp_peptide: 37 перекрестно реагирует с вариантом вакцины – данные получены из анализов MATS	недостаточно данных	–

Из 16 штаммов 5 содержали пептиды, с которыми или напрямую (1 штамм «зеленый») или перекрестно (4 штамма «оранжевый») была бы активна 4-х валентная вакцина. Прямая активность обусловлена вариантом 4 белка PofA; перекрестная – вариантами 37 и 110 белка fHbp. Четыре штамма из 16 имели в составе пептиды, с которыми или напрямую (1 штамм «зеленый») или перекрестно (3 штамма «оранжевый») была бы активна 2-х валентная вакцина. Прямая активность определена на основании варианта 45 fHbp_peptide, что является точным совпадением с вариантом вакцины; перекрестная – вариантами 25 и 13 белка fHbp. В отношении двух штаммов 4-валентная вакцина не проявила бы активности («красные»), так как у одного штамма вариант fHbp25 не обладает перекрестной реактивностью с вариантом вакцины; вариант NHBA 6 также не обладает перекрестной реактивностью с вариантом вакцины; NadA отсутствует; PofA_VR2 не является вариантом 4. У второго штамма вариант fHbp 45 не обладает перекрестной реактивностью с вариантом вакцины; вариант NHBA 18 не обладает перекрестной реактивностью с вариантом вакцины; NadA отсутствует; PofA_VR2 не является вариантом 4. Для остальных штаммов оказалось недостаточно данных для определения перекрестной активности вакцин. Таким образом, на основании индекса MenDeVAR 8 изученных штаммов (50%) покрывались одной из двух/обеими В-вакцинами, что позволяет говорить об их актуальности для регистрации в РФ в формате реагирования на вспышки.

РЕЗЮМЕ

Определение генетических свойств возбудителей методом МЛСТ с целью обозначения клональных комплексов и идентификации наиболее эпидемически значимых штаммов является важной задачей микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за МИ. Установлены доминирующие геносубтипы, сиквенс-типы и клональные комплексы менингококка в РФ, циркулирующие в РФ за 10-летний период наблюдения. В международную базу данных депонированы 59 новых сиквенс-типа, вызвавших ГФМИ, выявленных

впервые в мире. Обратило на себя внимание широкое распространение в РФ штаммов менингококка серогруппы W клонального комплекса ST-11 complex, гиперинвазивные представители которого были причиной вспышек и эпидемий по всему миру. Из-за недостаточной дискриминирующей способности рекомендованной «классической» 7-локусной схемы типирования для идентификации эпидемиологически связанных случаев ГФМИ был проведен анализ их генетических взаимоотношений на основании полногеномных данных. Было установлено, что рост числа случаев W-ГФМИ в конце наблюдаемого периода, обусловлен представителями клонального комплекса ST-11/ET-37, генетически близкими к гипервирулентному «хадж-клону», ставшему причиной вспышки среди паломников в Мекке. Кроме того, в результате проведенного анализа полногеномных данных показано, что штаммы менингококка серогруппы A сиквенс-типа ST-75, ставшие причиной вспышки ГФМИ в Новосибирске и роста заболеваемости A-ГФМИ в Москве в 2019 г., являются генетически близкими, претерпевшими некоторые генетические изменения относительно штаммов 2018 г. и ранее, что, возможно, объясняет их эпидемический потенциал. И, наконец, на основании полногеномных данных о российских штаммах менингококка серогруппы B и индекса MenDeVAR установлено, что 50% изученных штаммов покрывались одной из двух/обеими B-вакцинами, что позволяет говорить об их актуальности для регистрации в РФ в формате реагирования на вспышки.

Глава 8

НАУЧНО-ОБОСНОВАННЫЕ ПОДХОДЫ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В СИСТЕМЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА ГНОЙНЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ МЕНИНГИТОМ

Учет ГБМ (за исключением ГФМИ) в рамках государственной статистической отчетности на территории РФ не проводится. Специалистами РЦБМ с 2002 г. налажена специальная углубленная персонифицированная система учета случаев ГБМ, включающих ГФМИ и ГБМНМиНЭ. Система мониторинга поддержана и рекомендована Роспотребнадзором, и регламентирована с 2010 г. Информационным письмом Роспотребнадзора № 01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами». Проведение эпидемиологического мониторинга за ГБМ основано на данных отчетных форм 1 (ГФМИ) и 2 (ГБМНМиНЭ), ежегодно пересылаемых в РЦБМ из Управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ и Федеральных бюджетных учреждений здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в субъекте РФ». Данные уточнены и дополнены результатами осуществляемой в РЦБМ работы по тестированию и ретестированию биоматериала от больных ГФМИ и ГБМНМиНЭ из регионов РФ. С 2010 г. в систему мониторинга включены все территории РФ.

Лабораторное подтверждение диагноза является наиважнейшим эпидемиологическим параметром мониторинга заболеваемости ГБМ. В соответствии с положениями Приказа № 375 от 23.12.1998 г. «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов», а также с положениями МУК 4.2.1887-04 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» бактериологическому исследованию

должны подвергаться спинномозговая жидкость и кровь каждого пациента с диагнозом ГФМИ и ГБМ для лабораторного подтверждения диагноза, адекватного лечения и изучения биологических свойств штаммов, выделенных от больных. Поскольку менингококк, пневмококк, гемофильная палочка и др. возбудители могут быть компонентом нормальной носоглоточной флоры, то их изоляция из носоглотки не является подтверждением клинического диагноза инвазивного заболевания.

В РФ до 2010 г. уровень лабораторного подтверждения диагноза составлял в среднем лишь 36%. Более 60% случаев ГБМ оставались этиологически нерасшифрованными. Предложенная и апробированная система эпидемиологического мониторинга за ГБМ позволила повысить результативность лабораторной диагностики в целях установления этиологического агента ГБМ. Для оценки динамики результативности лабораторного подтверждения диагноза на основе полученных данных построен график (рисунок 101). Произведено выравнивание фактической кривой и построение линии тренда. Для точного построения линии тренда использовался метод наименьших квадратов. После расчета теоретических годовых показателей, необходимых для построения линии тенденции, и проведения оценки эпидемиологической выраженности различий показателей можно сделать заключение о достоверном эпидемиологически ярко выраженном повышении тенденции результативности лабораторного подтверждения диагноза ГБМ, ГФМИ, ГБМНМиНЭ. Таким образом, за 11-летний период наблюдения удалось повысить результативность лабораторной диагностики с 38% до 57% в отношении ГБМ, с 33% до 45% в отношении ГБМНМиНЭ, и с 42% до 82% в отношении ГФМИ.

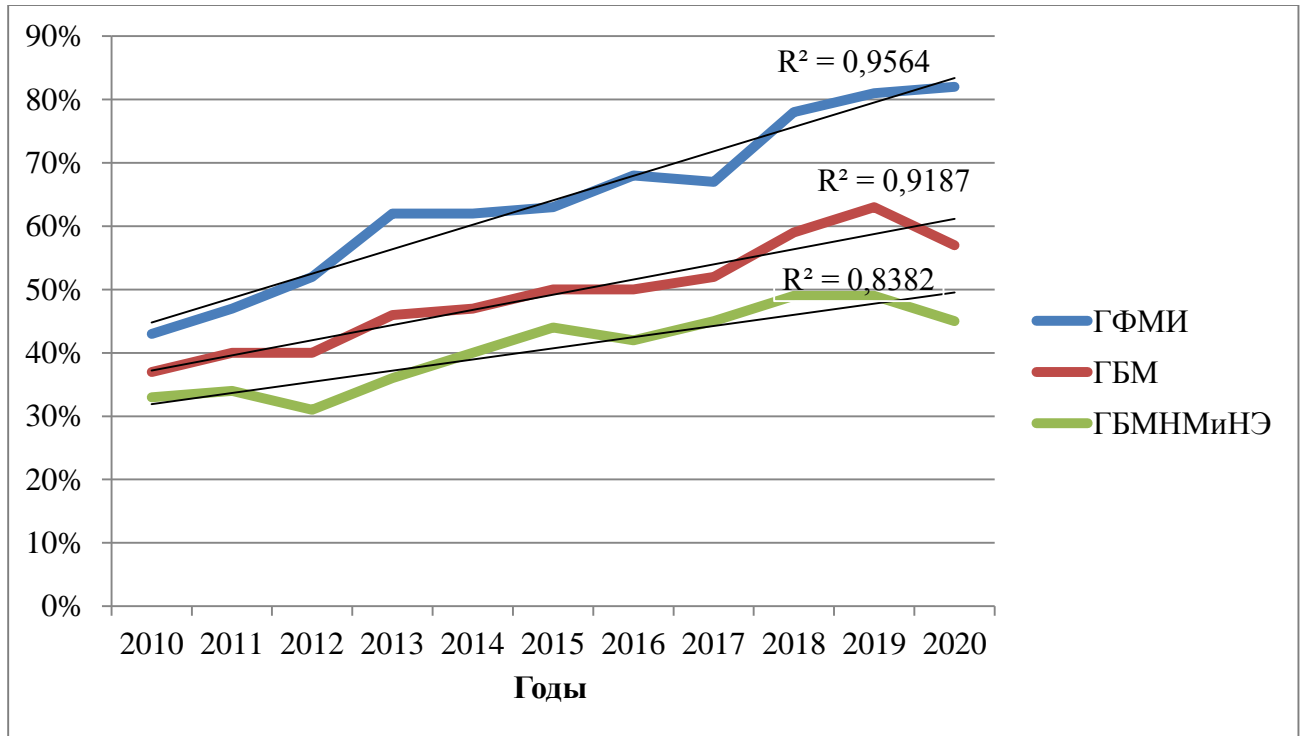


Рисунок 101 – Лабораторное подтверждение диагнозов ГФМИ, ГБМ, ГБМНМиНЭ в РФ, 2010-2020 гг.

Полученный нами биоматериал с подтверждением менингококковой этиологии заболевания использовался для генетической характеристики штаммов *N. meningitidis*. Информация об охарактеризованных штаммах размещена в международной базе данных, что позволило охарактеризовать российские штаммы, сопоставить их с зарубежными, выявить преобладающие и новые аллельные профили, а также опасные клоны. Алгоритм информационных потоков и передачи биоматериала, разработанный и используемый в данной работе изображен на рисунке 102.



Рисунок 102 – Алгоритм информационных потоков и передачи биоматериала от больных ГБМ из регионов РФ в Референс-Центр

Данная взаимосвязь осуществляется на основании Информационного письма Роспотребнадзора № 01/9620-0-32 от 29.06.2010 «О взаимодействии территориальных органов Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами» и нового Информационного письма Роспотребнадзора № 01/7608-2018-32 от 13.06.2018 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в

Российской Федерации» посредством взаимодействия трех звеньев: лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), в которое поступил больной с диагнозом ГБМ или подозрением на него, управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» («ЦГиЭ») в субъектах РФ, а также РЦБМ в г. Москва:

1. В стационаре, куда госпитализирован больной с диагнозом ГБМ или подозрением на него, оформляется карта экстренного случая (КЭС) для управления Роспотребнадзора по субъекту РФ, проводится клиническая и лабораторная диагностика, лечение больного. Персонифицированная информация о всех выявленных случаях заболевания ГБМ, зарегистрированных в данном стационаре, выделенные в бактериологической лаборатории ЛПУ культуры *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, клинический материал (ликвор и кровь) при подтвержденном случае ГБМ, а также аутопсийный материал от больных с летальным исходом при подозрении на заболевание ГБМ, направляются во ФБУЗ «ЦГиЭ» в субъектах РФ для дальнейшей пересылки в РЦБМ. Биоматериал пересылается с сопроводительной информационной формой и согласно инструкции по пересылке, указанным в приложении № 2 и № 3 Письма.

2. ФБУЗ «ЦГиЭ» в субъектах РФ формируют персонифицированные отчетные данные (Форма 1 и Форма 2) согласно приложению № 1 Письма и ежегодно пересылают их в РЦБМ по почте или электронной почте. В этом же звене осуществляется передача биоматериала из стационара в РЦБМ согласно инструкции по пересылке, указанной в приложении № 2 Письма вместе с сопроводительной информационной формой.

3. В РЦБМ осуществляется прием сведений по Форме 1 и Форме 2, и на их основании проводится углубленный анализ эпидемиологической ситуации по ГБМ. РЦБМ принимает биоматериал от больных ГБМ с территорий для проведения тестирования и ретестирования. После получения результатов оформляется Справка-ответ по результату исследования биоматериала от больных ГБМ, направляемая во ФБУЗ «ЦГиЭ» в субъекте РФ. Результаты тестирования и ретестирования, указанные в справке, учитываются на территориях при

составлении персонифицированных форм. Жизнеспособные культуры используют для серогруппирования и серотипирования, изучения чувствительности *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* к АБП. При подтверждении менингококковой этиологии заболевания выделенный образец/культура ДНК *N. meningitidis* используется для определения генетических характеристик штамма методом МЛСТ и полногеномного секвенирования, и полученная информация пересылается в международную БД PubMLST. При определении индикаторных групп по заболеваемости МИ организуется изучение скрытого звена эпидемического процесса МИ с определением уровня и структуры носительства, характеристики антимикробной резистентности и генетического маркирования штаммов. Итогом проведенной работы является оформление аналитических материалов по результатам ежегодного эпидемиологического мониторинга за ГБМ в информационно-аналитический обзор, предоставляемый в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также во ФБУЗ «ЦГиЭ» в субъектах РФ.

Таким образом, функционирование оптимизированной системы эпидемиологического мониторинга в части его микробиологической и молекулярно-генетической составляющих позволило: установить неизвестные ранее динамические показатели заболеваемости и смертности при ГБМ за 10-летний период наблюдения; эпидемиологические особенности ГБМ, вызванных разными возбудителями; определить индикаторные группы по заболеваемости МИ и изучить уровень и структуру менингококкового носительства; установить базовый уровень антимикробной резистентности основных возбудителей ГБМ; выявить новые для мира российские генотипы менингокока; установить полногеномные характеристики штаммов менингокока. Совершенствование мониторинга позволило: охарактеризовать штамм, явившийся причиной вспышки в г. Новосибирске, и отнести его к циркулирующим в 2019 г. московским штаммам, которые ранее не были причиной вспышек и эпидемий; обнаружить новый для РФ, негруппируемый и устойчивый к ципрофлоксацину, клон менингокока, явившийся причиной нескольких случаев ГФМИ в Европе; установить

генетическую близость российских штаммов серогруппы W к гипервирулентному «хадж-клону», вызвавшему крупные эпидемии в Саудовской Аравии и странах Африки; дать антигенную характеристику российским штаммам менингококка серогруппы B и выявить целесообразность применения современных B-вакцин в РФ. Благодаря взаимодействию со всеми регионами РФ совместная работа по этиологической расшифровке случаев, подозрительных на ГБМ, привела к достоверному повышению результативности лабораторной диагностики. Итогом работы явилось издание Информационных писем Роспотребнадзора № 01/10303-12-32 от 12.09.12 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации в 2011 г.» и № 01/7608-2018-32 от 13.06.2018 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации» с рекомендацией использования предложенного алгоритма для осуществления эпидемиологического мониторинга за ГБМ на территории РФ; Методических рекомендаций 4.2.0160-19 «Определение чувствительности основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка) к антибактериальным препаратам диффузным методом E-тестов», Информационно-аналитических обзоров «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации» (Одиннадцать выпусков за 2010-2020 гг.).

Глава 9

ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ МЕР ПО ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ГНОЙНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Экспертами ВОЗ констатировано, что главной мерой борьбы с менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекцией, и таким образом с ГБМ, на сегодняшний день является вакцинопрофилактика.

В РФ вакцинация против **МИ** включена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям РФ с 2001 г. только среди ограниченных контингентов риска.

Вакцинация против **пневмококковой инфекции** детей введена в Национальный календарь профилактических прививок РФ с 2014 г. Согласно сведениям о профилактических прививках из Формы № 5, от пневмококковой инфекции в 2020 г. было привито 2,8 млн человек, из которых 49% дети (1,5 млн.). Несмотря на хороший охват вакцинацией, в РФ остаются регионы с охватом ниже 95%, например, в Чеченская республике и Республике Саха (Якутия) охват составил по 52%, в Свердловская области – 69%, в Забайкальском крае – 79% и т.д. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции, регламентирована Календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям РФ среди групп риска. Однако, как было рядом исследователей [13], охват прививками взрослого населения составил менее 1% при необходимом 10% охвате. Необходимо отметить, что в США охват вакцинацией пожилых лиц достигает 40%, в некоторых странах Европы – более 70%. Вакцинопрофилактика **гемофильной инфекции** включена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям РФ с 2010 г. среди групп риска. Согласно данным Формы № 5 от гемофильной инфекции в 2020 г. было привито всего 700 000 детей. При этом важности вакцинопрофилактики гемофильной инфекции подтверждается включением ее в программы рутинной вакцинации почти всех стран мира.

Согласно Дорожной карте по менингиту ВОЗ из числа многонаселенных стран мира лишь Китай, Тайланд и Россия не проводит плановую вакцинацию всех детей против гемофильной инфекции [75].

Из вышеизложенного следует, что говорить о защите от ГБМ населения РФ в настоящее время не представляется возможным. Для снижения бремени болезни целесообразным представляется совершенствование существующих в РФ программ вакцинации в определенных нами возрастных группах риска, а именно детей до 5 лет, подростков, и взрослого населения. Результаты проведенного исследования позволили оптимизировать систему мер вакцинопрофилактики МИ в межэпидемический период, что на сегодняшний день регламентировано в подготовленном нами документе Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» (новая редакция: СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»), а именно: включить в порядок вакцинации по эпидемическим показаниям лиц, контактировавших с больным в очагах МИ, а также лиц из групп высокого риска инфицирования и заболевания. На сегодняшний день в очаге проводится экстренная вакцинация всех контактных в отличие от предыдущей версии документа 2009 г., согласно которой вакцинация проводилась при возникновении вторичного инвазивного заболевания в течение одного месяца (рисунок 103). Также новая версия документа предусматривает иммунопрофилактику МИ среди лиц из групп риска. Ранее такая тактика отсутствовала (рисунок 104). Нами подготовлены и изданы нормативно-методические и информационно-рекомендательные документы, которые способствовали увеличению охвата вакцинопрофилактикой МИ населения РФ в 10 раз с 35 371 человека в 2014 г. до 374 786 человек в 2020 г. Издание Санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3542-18 привело к 2-х кратному увеличению охвата населения вакцинацией с 175 715 человек в 2018 г. до 374 786 человек в 2020 г. (на основании Формы №5 Федерального статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках» за 2014-2020 гг.).

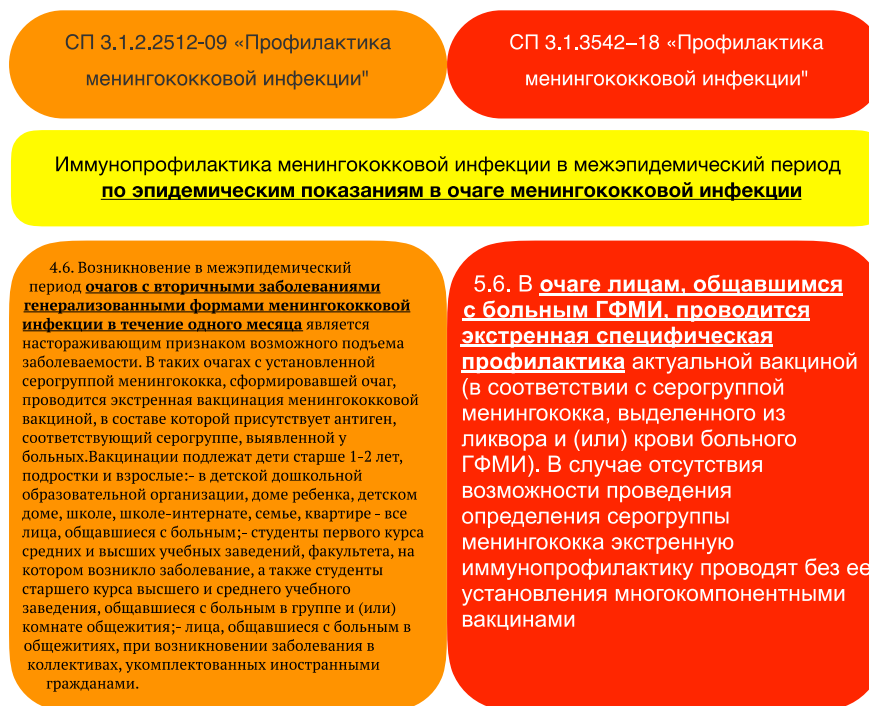


Рисунок 103 – Оптимизации тактики вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в межэпидемический период по эпидемическим показаниям в очаге менингококковой инфекции

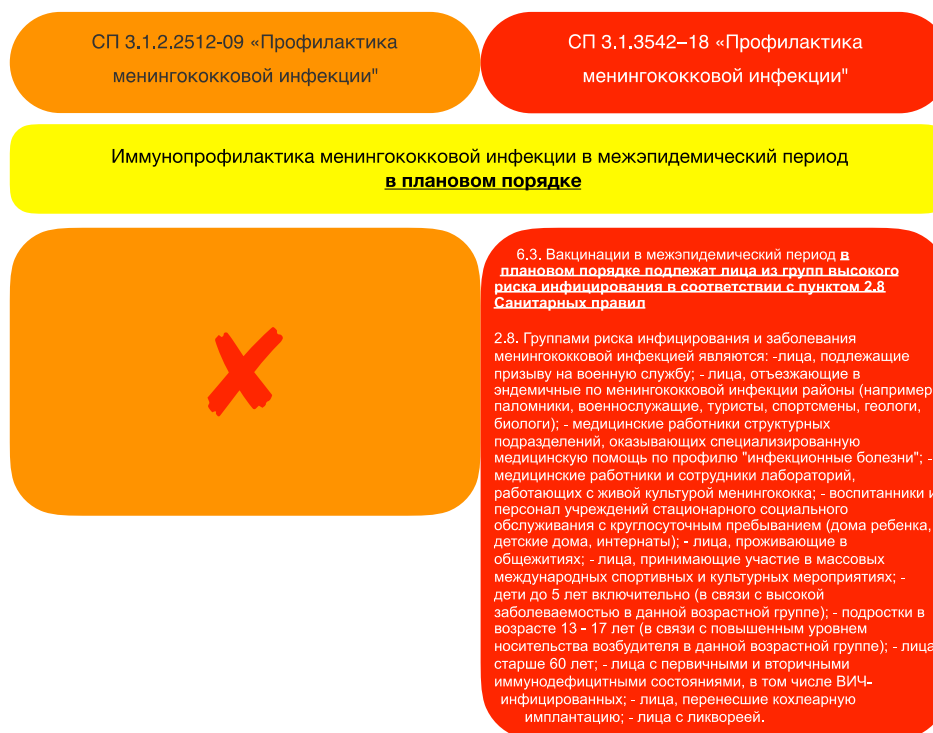


Рисунок 104 – Оптимизации тактики вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в межэпидемический период по эпидемическим показаниям в очаге менингококковой инфекции

Также нами были предложены рекомендации для внесения изменений в тактику вакцинопрофилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок. Предложены рекомендации по вакцинации против гемофильной инфекции всех детей, а не только групп риска в рамках Национального календаря профилактических прививок и расширение групп риска при вакцинации против менингококковой и пневмококковой инфекции в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Данные изменения отражены в проекте Приказа «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок», подготовленного для вступления в силу с 1 сентября 2021 года. Также предложены рекомендации по внесению в национальный календарь профилактических прививок вакцинации против менингококковой инфекции детей и взрослых из групп риска. Предложения отражены в Распоряжении Правительства РФ от 29 марта 2021 г. № 774-р об утверждении прилагаемого плана мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация в РФ эпидемиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за ГБМ в 2010 г., его апробация и проведение в течение 10-летнего периода, позволили проследить динамику заболеваемости и смертности при ГБМ, определить возрастные группы риска, установить особенности ГФМИ, вызванной разными серогруппами менингококка, а также охарактеризовать другие параметры эпидемического процесса этой инфекционной патологии. Установлено, что в 83% случаев ГБМ причинами являются 3 патогена – менингококк, пневмококк и гемофильная палочка, что соответствует мировым тенденциям. Наиболее уязвимой возрастной группой по заболеваемости менингитом, вызванным этими патогенами, являются дети до 5 лет. При общем снижении заболеваемости ГБМ в РФ за период 2010-2019 гг. смертность и летальность ГФМИ и менингита неменингококковой патологии не имеют тенденции к снижению, а заболеваемость ПМ, а также ГФМИ в конце изучаемого периода, возрастает. Кроме того, по официальным данным за 2019 г. МИ занимает 1 место по причинам смертности детей до 17 лет от инфекционной патологии. Показатели летальности достигают высоких цифр. По нашим данным каждый 5-й случай ГФМИ у ребенка до 5 лет и взрослого 45-64 лет, а также каждый 3-й случай в возрасте старше 65 лет заканчивались летальным исходом. Каждый 2-4 случай ПМ в возрасте больного от 45 лет и старше также закончился летально. Бремя летальности при ГБМ усугубляется тем, что лечение ГБМ является длительным и дорогостоящим и сопряжено с обязательной госпитализацией больного в стационар, где из-за тяжести состояния часто требуются срочные реанимационные меры в палате интенсивной терапии. Кроме того, по данным ВОЗ у лиц, перенесших менингит, наблюдается высокая степень инвалидизации (25% при ПМ). В возрастном аспекте за 10-летний период наблюдения отмечается:

- снижение заболеваемости детей и рост показателя заболеваемости ГФМИ среди подростков и молодых взрослых в 2,4 и 2,6 раза соответственно;

- рост заболеваемости ПМ взрослых и отсутствие к снижению заболеваемости среди детей;
- отсутствие тенденции к снижению заболеваемости детей менингитом, вызванным гемофильной палочкой.

Полученные данные позволили сделать заключение о необходимости расширения мер профилактики менингококковой, пневмококковой, гемофильной инфекции в РФ, а именно тактики вакцинопрофилактики, как признанной основной и эффективной мерой борьбы с менингитами во всем мире. Целесообразность плановой вакцинопрофилактики МИ обусловлена высокой вероятностью возникновения вспышек, эпидемий и даже пандемий. На фоне роста заболеваемости за период 2016-2019 гг. со средним темп роста в 10,4%, а также вовлечения в эпидемический процесс подростков и молодых взрослых (увеличение заболеваемости за период 2016-2019 гг. в 2,4 и 2,6 раз соответственно), в РФ впервые за 23-летний период произошла эпидемическая вспышка МИ с групповой заболеваемостью. Вспышка охватила преимущественно трудовых мигрантов из Таджикистана, но также в нее оказалось вовлечено местное население г. Новосибирска. Причинами ее возникновения послужил по всей вероятности комплекс факторов. С одной стороны создались условия для реализации факторов риска МИ, а именно: переуплотнение в местах проживания, скученность и интенсификация общения во время религиозного поста и праздника, а также семейный анамнез, включающий больного ОРВИ, назофарингитом, ГФМИ. С другой стороны при исследовании штаммов, выделенных от больных и носителей во время вспышки оказалось, что они принадлежат к серогруппе А, сиквенс-типу ST-75 с одинаковыми антигенными характеристиками: А:Р1.5-2,10:F3-5:ST-75(cc1), ранее выявлялись на территории РФ, вызывали спорадическую заболеваемость и не были причиной вспышек и эпидемий. Из-за недостаточной дискриминирующей способности метода МЛСТ для идентификации эпидемиологически связанных случаев ГФМИ, вызванных штаммами ST-75, был проведен анализ их генетических взаимоотношений на основании полногеномных

данных. В результате было показано, что штаммы, ставшие причиной вспышки являются генетически близкими с московскими штаммами 2019 г., претерпевшими некоторые генетические изменения относительно штаммов, выделенных в 2018 г. и ранее, что, возможно, объясняет их эпидемический потенциал.

Рост показателей заболеваемости МИ в конце изучаемого периода был связан со серогруппами А,С. Также обращает на себя внимание ежегодный рост с 2013 г. числа случаев МИ, вызванной ранее редкой серогруппой W. Первая в мире вспышка ГФМИ, вызванная ранее «редкой» серогруппой W, произошла в 2000 г. среди паломников во время хаджа, ежегодно проходящего в Мекке (Саудовская Аравия). Штамм, ставший причиной вспышки, сиквенс-типа ST-11, образующий гипервирулентный клональный комплекс cc11 и аллельный профиль P1.5,2:F1-1:2-2 (PorA VR1,VR2:FetA:PorB), впоследствии назван «хадж-клон». За первое десятилетие XXI века штаммы NmW cc11 стали причиной подъемов заболеваемости и серьезных вспышек практически во всех странах мира. В дальнейшем было выделено 2 главных NmW-ассоциированных подсемейства в семействе клонального комплекса cc11: подсемейство «хадж-штамма» и подсемейство «южноамериканского штамма», при этом первый определен как гипервирулентный и наиболее опасный. Для отличия хадж-клона от других NmW, обладающих аналогичными антигенными и генетическими характеристиками, возможностей МЛСТ недостаточно, и используется ряд молекулярно-генетических методов, одним из которых является полногеномное секвенирование. Нами было установлено, что W-ГФМИ поражает преимущественно взрослое население РФ и приводит к летальному исходу в 29% случаев. Российские штаммы менингококка серогруппы W на основании полногеномных характеристик оказались генетически наиболее близки к гипервирулентному «хадж-клон». Данное обстоятельство явилось дополнительным аргументом в пользу расширения существующей тактики вакцинопрофилактики в стране многокомпонентными вакцинами.

Миграция населения во всем мире приобретает все большие масштабы. Условия проживания мигрантов могут повысить риск передачи менингококка среди этой категории лиц. Так, именно в этой категории граждан был установлен

не только более высокий уровень менингококкового носительства (6%) по сравнению с группами школьников (2%) и студентов, (1%), но и обнаружен новый уникальный клон менингококка ST-175, неинкапсулированный и устойчивый к ципрофлоксацину. На основании полногеномных характеристик российские носительские штаммы оказались генетически наиболее близки к европейским NmNG ST-175, вызвавшим девять случаев ГФМИ и два случая конъюнктивита в 2016-2018 гг., что говорит об их инвазивном потенциале. Возможности профилактики МИ, вызванной NmNG ST-175, лишенным полисахаридной капсулы и устойчивым к ципрофлоксацину, оказываются резко ограниченными, так как зарегистрированные в РФ вакцины против МИ являются полисахаридными, а ципрофлоксацин используется с целью химиопрофилактики. В этой связи представляется крайне необходимым непрерывный надзор за устойчивостью *N. meningitidis* к АБП с целью выявления и мониторинга резистентных штаммов, а также для изучения возможности применения альтернативных химиопрофилактических средств. Из всех возможных видов менингококковых вакцин, только белковые могли бы обеспечить защиту от NmNG ST-175. Перспективным представляется изучение антигенных характеристик российских штаммов *N. meningitidis*, в том числе NmNG ST-175, для оценки потенциального охвата вакцинацией существующими белковыми вакцинами, возможности их регистрации на территории РФ, а также разработки отечественных вакцинных препаратов.

Профилактика менингита – основной и самый эффективный способ уменьшить бремя болезни. Для обеспечения долговременной защиты необходимы подходящие, доступные, безопасные и эффективные вакцины. Комплексный подход к программам плановой вакцинации и вакцинации по эпидемическим показаниям может привести к устойчивому снижению бремени болезни. Антибиотики также используются в качестве профилактики МИ для предотвращения распространения инфекции за пределы очага, а также как мера защиты лиц с высоким риском ГФМИ. По данным экспертов ВОЗ конъюгированные вакцины резко сокращают глобальное бремя болезней,

вызываемых менингококком, пневмококком и гемофильной палочкой типа b, но их глобальное использование и воздействие необходимо усилить. Однако не все серогруппы/серотипы/типы в настоящее время покрываются этими вакцинами. Новые вакцины на основе белка против ГФМИ, вызванной серогруппы В (В-ГФМИ) в настоящее время используются в масштабах общественного здравоохранения в некоторых странах с высоким уровнем дохода. В настоящее время в РФ зарегистрирована многокомпонентная полисахаридная конъюгированная вакцина против А-,С-,W-,Y-МИ. Установлено, что в структуре лабораторно-подтвержденных случаев МИ, вызванная вакцино-ассоциированными серогруппами, составила не менее 65-75%. Доля В-ГФМИ составила не менее 25-45%. Однако, вакцинные препараты против В-МИ на сегодняшний день не зарегистрированы в РФ, что связано с отсутствием данных об антигенной характеристике циркулирующих в стране В-штаммов. Антигенная мимикрия между полисахаридом серогруппы В и антигенами нервной ткани человека ограничила разработку вакцин на основе полисахаридов против этого патогена и оставила ее непревзойденной на десятилетия. Решение было найдено в нацеливании на белки внешней мембраны. Однако, значительная вариабельность поринов среди штаммов, циркулирующих во всем мире, помешала стратегии универсальной вакцинации. Были созданы 4-компонентная вакцина Bexsero (4CMenB) и 2-компонентная вакцина Trumenba (rLP2086). Включение вакцин в национальные программы потребует тщательного анализа, в том числе антигенных характеристик циркулирующих в стране штаммов, как это было сделано в Великобритании. Широко распространена стратегия использования вакцин при вспышках В-МИ, что требует характеристики пептидных антигенов, чтобы оценить, может ли вакцинация Bexsero и/или Trumenba предотвратить заболевание с учетом того, что полногеномное секвенирование становится все более доступным для микробиологических лабораторий. На основании полногеномных данных о российских штаммах менингококка серогруппы В и индекса MenDeVAR, позволяющего дать оценку вероятной восприимчивости штаммов к индуцированному вакцинами иммунитету, нами установлено, что 50% изученных

штаммов покрывались одной из двух/обеими В-вакцинами. Это позволяет говорить об актуальности В-вакцин для регистрации в РФ в формате реагирования на вспышки.

Впервые определена динамика серотиповой характеристики циркулирующих в РФ инвазивных штаммов пневмококка. Основными серотипами пневмококка, вызвавшими ПМ за более чем 10-летний период, определены 3, 19F, 23F. При этом при детских ПМ наибольшую долю составили серотипы 19F, 14, 15А, а при менингитах взрослых – 3 и 23F. Покрытие вакциной ПКВ13 циркулирующих в РФ инвазивных штаммов пневмококка составило 68%. Доля вакцинно-ассоциированных серотипов при детском ПМ на фоне введения с 2014 г. вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции с течением времени снижалась. Аналогичная ситуация наблюдается во многих странах мира, которые включили вакцинопрофилактику против пневмококковой инфекции в национальные календари прививок. Это требует поиска новых подходов к разработке вакцин с более широким набором серотипов, такие вакцины в настоящее время проходят клинические испытания, это 15- и 20-валентная вакцины, а также созданию серотип-независимых вакцин. При менингитах взрослых, серотиповой пейзаж пневмококка не претерпевал серьезных изменений.

Подавляющее большинство (96%) российских штаммов *H. influenzae* относятся к серотипу b, ассоциированному с существующими и зарегистрированными в РФ вакцинами, и биотипу II (66%). Биотип VII, занимающий 2-е место по частоте встречаемости среди изученных штаммов *H. influenzae* (21%), в совокупности с отсутствием упоминания этого биотипа в зарубежных источниках литературы, может быть охарактеризован как «русский» биотип. Серотиповая и биотиповая характеристика российских инвазивных штаммов *H. influenzae*, а также их свойства по отношению к АБП проявили меньший полиморфизм, нежели аналогичные характеристики зарубежных штаммов.

Глобальное широкое использование АБП привело к увеличению устойчивости к ним бактерий во всем мире. Положительный эффект

конъюгированных вакцин в снижении использования антибиотиков и антимикробной резистентности хорошо известен как в отношении гемофильной палочки, так и в отношении пневмококка. Хотя менингококк все еще чувствителен к большинству АБП, используемых для лечения и профилактики ГФМИ, их сниженная восприимчивость и, в некоторых случаях, резистентность, вызывает растущую обеспокоенность тем, что штаммы с устойчивостью к АБП могут широко появиться в будущем.

Впервые были обнаружены нечувствительные к бензилпенициллину и устойчивые к цiproфлоксацину и рифампицину российские штаммы менингококка. Уровень резистентности к бензилпенициллину и цiproфлоксацину оказался существенно выше среди носительских штаммов (21% и 19% соответственно) по сравнению с инвазивными (5% и 1% соответственно). Факт обнаружения нечувствительных штаммов вызывает настороженность, так как три препарата, к которым менингококк проявил резистентность используются в РФ с целью химиопрофилактики (цiproфлоксацин, рифампицин) и лечения (пенициллин). Выявление потенциала резистентных штаммов является дополнительным обоснованием для расширения тактики вакцинопрофилактики.

Резистентность инвазивных штаммов пневмококка к бензилпенициллину определена на уровне 15%. Выявлен факт существенного роста резистентности пневмококка к эритромицину и клиндамицину. Частота устойчивых к бензилпенициллину штаммов пневмококка оказалась значительно выше среди штаммов, вызвавших детские менингиты, а также среди штаммов серотипов 6В, 19F и 14. Установлено, что устойчивость пневмококка к бензилпенициллину существенно связана с его полирезистентностью.

Доля устойчивых к ампициллину российских инвазивных штаммов *H. influenzae* составила 10%. Все эти штаммы продуцировали фермент бета-лактамазу, что и определило их устойчивость. Показано, что российских штаммов гемофильной палочки по всей вероятности не коснулась распространенная по всему миру мутация в гене *ftsI*, также приводящая к нечувствительности к ампициллину.

Таким образом, функционирование оптимизированной системы эпидемиологического мониторинга в части его микробиологической и молекулярно-генетической составляющих позволило: установить неизвестные ранее динамические показатели заболеваемости и смертности при ГБМ за 10-летний период наблюдения; эпидемиологические особенности ГБМ, вызванных разными возбудителями; определить индикаторные группы по заболеваемости МИ и изучить уровень и структуру менингококкового носительства; установить базовый уровень антимикробной резистентности основных возбудителей ГБМ; выявить новые для мира российские генотипы менингококка; установить полногеномные характеристики штаммов менингококка. Совершенствование мониторинга позволило: охарактеризовать штамм, явившийся причиной вспышки в г. Новосибирске, и отнести его к циркулирующим в 2019 г. московским штаммам, которые ранее не были причиной вспышек и эпидемий; обнаружить новый для РФ, негруппируемый и устойчивый к ципрофлоксацину, клон менингококка, явившийся причиной нескольких случаев ГФМИ в Европе; установить генетическую близость российских штаммов серогруппы W к гипервирулентному «хадж-клону», вызвавшему крупные эпидемии в Саудовской Аравии и странах Африки; дать антигенную характеристику российским штаммам менингококка серогруппы B и выявить целесообразность применения современных B-вакцин в РФ. Результаты проведенного исследования позволили оптимизировать систему мер вакцинопрофилактики МИ в межэпидемический период, что на сегодняшний день регламентировано в подготовленном нами документе Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» (новая редакция: СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»), а именно: включить в порядок вакцинации по эпидемическим показаниям лиц, контактировавших с больным в очагах МИ, а также лиц из групп высокого риска инфицирования и заболевания. Кроме того, результаты работы позволили внести предложения по расширению тактики вакцинопрофилактики ГБМ в части иммунизации детей против менингококковой и гемофильной инфекции в рамках национального

календаря профилактических прививок, и вакцинации взрослых из групп риска против менингококковой и пневмококковой инфекции в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

ВЫВОДЫ

1. Существующие в РФ меры вакцинопрофилактики менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции не оказывают влияния на заболеваемость ГФМИ и менингитом, вызванным гемофильной палочкой, а также на заболеваемость ПМ среди взрослого населения.

2. Причиной возникновения вспышки МИ послужил комплекс факторов: с одной стороны это создание условий для реализации факторов риска МИ среди трудовых мигрантов г. Новосибирска, с другой стороны вспышка была обусловлена штаммом менингококка серогруппы А, сиквенс-типа ST-75, с антигенной характеристикой: А:Р1.5-2,10:F3-5:ST-75(сс1), который ранее вызывал только спорадическую заболеваемость в РФ и не был причиной вспышек и эпидемий, однако использование полногеномного секвенирования позволило предположить его эпидемический потенциал.

3. Среди установленных индикаторных групп риска по МИ уровень менингококкового носительства в группе трудовых мигрантов превысил уровни носительства в группах школьников и студентов. При этом в популяции носительских штаммов менингококка, выделенных от мигрантов, обнаружен уникальный неинкапсулированный штамм менингококка клонального комплекса ST-175 complex с высоким уровнем нечувствительности к пенициллину и ципрофлоксацину и инвазивным потенциалом.

4. На основании изучения фенотипических свойств основных возбудителей ГБМ покрытие циркулирующих в РФ инвазивных штаммов менингококка многокомпонентной вакциной против А-, С-, W-, Y-МИ составило 65-75%; пневмококка 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной – 68%; гемофильной палочки вакциной содержащей Hib-компонент – 96%.

5. В соответствии с полногеномными характеристиками российских штаммов менингококка серогруппы В, 50% из их числа покрывались одной из двух

или обеими вакцинами против В-МИ. В-МИ вакцины могут быть зарегистрированы в РФ в формате реагирования на вспышки.

6. Эпидемиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за ГБМ должен быть дополнен мониторингом чувствительности основных возбудителей ГБМ к антибактериальным препаратам, мониторингом уровня и структуры менингококкового носительства, а также возможностью использования метода полногеномного секвенирования с целью расследования вспышек МИ, поиска новых уникальных клонов менингококка, и изучения антигенов-кандидатов при конструировании вакцинных препаратов.

7. Для оптимизации тактики вакцинопрофилактики МИ в порядок иммунизации включены лица из групп высокого риска инфицирования, а также лица, контактировавшие с больным в очагах МИ. Вакцинопрофилактика ГБМ в РФ должна быть расширена за счет иммунизации детей против менингококковой и гемофильной инфекции в рамках национального календаря профилактических прививок, и вакцинации взрослых из групп риска против менингококковой и пневмококковой инфекции в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для необходимости совершенствования системы мер профилактики ГБМ рекомендована оценка современной эпидемиологической ситуации по ГБМ.

Рекомендуется оценка соответствия антигенного состава вакцин против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций фенотипическим характеристикам циркулирующих штаммов.

Следует учитывать данные резистентности российских штаммов менингококка, пневмококка и гемофильной палочки к АБП для оценки актуальности антимикробных препаратов, используемых с целью химиопрофилактики МИ и лечения ГБМ.

Необходимо внедрение метода полногеномного секвенирования для расследования вспышек, установления взаимосвязей с мировыми штаммами, поиска новых клонов при изучении менингококкового носительства, а также оценки степени покрытия штаммов менингококка серогруппы В белковыми вакцинами.

В порядок иммунизации против МИ требуется включить лиц из групп высокого риска инфицирования и заболевания, а также лиц, контактировавших с больным в очаге МИ.

Рекомендовано внесение изменений в тактику вакцинопрофилактики детей против менингококковой и гемофильной инфекции в рамках национального календаря профилактических прививок, и вакцинации взрослых из групп риска против менингококковой и пневмококковой инфекции в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Выявление начала очередного периодического подъема заболеваемости МИ и поиск новых рисков и угроз ГБМ, с целью рекомендации принятия профилактических и противоэпидемических мер экстренного реагирования.

2. Определение уровня и структуры осложнений после менингита совместно с профильными специалистами для более полной оценки бремени ГБМ.

3. Дальнейшее изучение генетической характеристики российских штаммов менингококка серогруппы В для обоснования необходимости регистрации белковых вакцин в РФ.

4. Депонирование и патентование штаммов основных возбудителей ГБМ, которые могут быть использованы для конструирования отечественных вакцин и современных диагностических экспресс-тестов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	– антибактериальные препараты
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
ГБМ	– гнойные бактериальные менингиты
ГБМНМиНЭ	– гнойные бактериальные менингиты неменингококковой и неясной этиологии
ГФМИ	– генерализованная форма менингококковой инфекции
ДФО	– Дальневосточный федеральный округ
КЭС	– карта экстренного случая
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
МИ	– менингококковая инфекция
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
МЛСТ	– мультилокусное секвенирование-типирование
ПФО	– Приволжский федеральный округ
СЗФО	– Северо-Западный федеральный округ
СКФО	– Северо-Кавказский федеральный округ
СФО	– Сибирский федеральный округ
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РЛА	– реакция латекс-агглютинации
РФ	– Российская Федерация
УФО	– Уральский федеральный округ
ФБУЗ «ЦГиЭ»	– Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения Центр гигиены и эпидемиологии
ФО	– федеральный округ
Хиб-менингит	– менингит, вызванный <i>Haemophilus influenzae</i> типа b
ЦФО	– Центральный федеральный округ
ЮФО	– Южный федеральный округ

<i>H. influenzae</i>	– Haemophilus influenzae
<i>N. meningitidis</i>	– Neisseria meningitidis
NMA	– Neisseria meningitidis серогруппы А
NMB	– Neisseria meningitidis серогруппы В
NMC	– Neisseria meningitidis серогруппы С
NMW	– Neisseria meningitidis серогруппы W
<i>S. pneumoniae</i>	– Streptococcus pneumoniae
ST	– сиквенс-тип

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Генетическая характеристика штаммов *Neisseria meningitidis*, выделенных от здоровых носителей в очагах менингококковой инфекции / К.О. Миронов, Т.А. Тагаченкова, И.С. Королева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – Т. 2. – С. 22-29. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21064056> (дата обращения: 31.08.2021).
2. Генетические субгруппы бактерий *Neisseria meningitidis* серогруппы А, выделенных от больных генерализованными формами менинго-кокковой инфекции на территории москвы в 1969-2006 гг. / К. Миронов, А. Платонов, И.С. Королева [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 1. – С. 7-12.
3. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты : руководство по лабораторной диагностике / Королева И.С. – 2007. – 109 с.
4. Королева, И.С. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойными бактериальными менингитами : дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.02 / Королева И.С. – Москва, 2000. – 193 с.
5. Костюкова, Н.Н. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало, Т.Ф. Чернышова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – Т. 2. – С. 73-79. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21340792> (дата обращения: 31.08.2021).
6. Костюкова, Н.Н. Менингококковое носительство: эпидемиология, возбудитель, формирование иммунной защиты / Н.Н. Костюкова, В.А. Бехало // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 16. – № 5. – С. 87-97. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/17330757> (дата обращения: 31.08.2021).
7. Менингококковое носительство в очагах менингококковой инфекции / Т.А. Тагаченкова, И.С. Королева, К.О. Миронов [и др.] // Эпидемиология и

- инфекционные болезни. – 2009. – Т. 4. – С. 6-9. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=12965019> (дата обращения: 31.08.2021).
8. Методика для определения серогрупп a, b, c и w *Neisseria meningitidis* методом ПЦР в режиме реального времени / К.О. Миронов, А.Е. Платонов, О.П. Дрибноходова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2014. – Т. 6. – С. 35-42. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/metodika-dlya-opredeleniya-serogrupp-a-b-s-i-w-neisseria-meningitidis-metodom-ptsr-v-rezhime-realnogo-vremeni> (дата обращения: 30.08.2021).
 9. Министерство внутренних дел Российской Федерации: официальный сайт. – URL: <https://мвд.рф/Deljatelnost/statistics/migracionnaya/item/19365693/>.
 10. Миронов, К.О. Клональные комплексы *Neisseria meningitidis*, циркулирующие на территории России, и их роль в эпидемическом процессе менингококковой инфекции / К.О. Миронов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – Т. 6. – С. 52-61.
 11. Миронов, К.О. Опыт использования молекулярнобиологического мониторинга в эпидемиологическом надзоре за менингококковой инфекцией в России / К.О. Миронов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – Т. 1. – С. 93-99. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=37144617> (дата обращения: 31.08.2021).
 12. Миронов, К.О. Характеристика *Neisseria meningitidis* серогруппы W, циркулирующих на территории Москвы, с помощью массового параллельного секвенирования / К.О. Миронов, В.А. Животова, С.В. Матосова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – Т. 4. – С. 33-38. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/17330829> (дата обращения: 31.08.2021).
 13. Проблемы вакцинопрофилактики взрослого населения / Н.И. Брико, Н.Н. Цапкова, Л.Р. Батыршина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. – Т. 2. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/17610176> (дата обращения: 31.08.2021).
 14. Эпидемиологические проявления вспышки менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы A, в Новосибирске в

- 2019 году / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов [и др.] // Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы : материалы конференции, 19-20 октября 2020 года. – Москва, 2020. – С. 14.
15. Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами: материалы 20-летних наблюдений / И.С. Королева, А.А. Демина, Е.А. Платонов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – Т. 5. – С. 10-13. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=17873601> (дата обращения: 09.09.2020).
 16. A cluster of meningococcal disease caused by rifampicin-resistant *C meningococci* in France, April 2012 / I. Mouchetrou Njoya, A.E. Deghmane, M.K. Taha [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2012. – Vol. 17, № 34. – P. 1.
 17. A common clone of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Greece and the UK / N. Fotopoulou, P.T. Tassios, D.V. Beste [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2003. – Vol. 9, № 9. – P. 924-929.
 18. A gene-by-gene population genomics platform: de novo assembly, annotation and genealogical analysis of 108 representative *Neisseria meningitidis* genomes / H.B. Bratcher, C. Corton, K.A. Jolley [et al.] // *BMC Genomics*. – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 1138. – URL: <http://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-15-1138> (дата обращения: 09.09.2020).
 19. A genomic overview of the population structure of *Salmonella* / N.-F. Alikhan, Z. Zhou, M.J. Sergeant, M. Achtman // *PLOS Genetics*. – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. e1007261.
 20. A global vision for meningitis by 2030 and how to get there Wilton Park, UK2017 / Wilton Park. – 2017. – URL: <https://www.wiltonpark.org.uk/wp-content/uploads/WP1521-Report.pdf>.
 21. Aanensen, D.M. The multilocus sequence typing network: mlst.net / D.M. Aanensen, B.G. Spratt // *Nucleic Acids Research*. – 2005. – Vol. 33. – P. W728-W733.

22. Added value of PCR-testing for confirmation of invasive meningococcal disease in England / E. Heinsbroek, S. Ladhani, S. Gray [et al.] // *Journal of Infection*. – 2013. – Vol. 67, № 5. – P. 385-390.
23. Aggarwal, M. Meningitis due to *Neisseria meningitidis* serogroup B in India / M. Aggarwal, V. Manchanda, B. Talukdar // *Indian pediatrics*. – 2013. – Vol. 50, № 6. – P. 601-603.
24. Alemayehu, T. Nasal carriage rate and antibiotic susceptibility pattern of *Neisseria meningitidis* in healthy Ethiopian children and adolescents: A cross-sectional study / T. Alemayehu, A. Mekasha, T. Abebe // *PLOS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 10. – P. e0187207.
25. Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* isolates in Geneva: serotype, antimicrobial susceptibility, and β -lactam resistance mechanisms / A. Cherkaoui, S.M. Diene, S. Emonet [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 34, №10. – P. 1937-1945.
26. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015 / J. Lucidarme, K.J. Scott, R. Ure [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2016. – Vol. 21, № 45. – P. 30395. – URL: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.45.30395> (дата обращения: 08.09.2021).
27. An outbreak of pneumococcal meningitis among older children (≥ 5 years) and adults after the implementation of an infant vaccination programme with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in Ghana / B.A. Kwambana-Adams, F. Asiedu-Bekoe, B. Sarkodie [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 16, № 1. – P. 575.
28. Analysis of Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after Extensive Vaccination against *H. influenzae* Type b / J. Campos, M. Hernando, F. Román [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2004. – Vol. 42, № 2. – P. 524-529.
29. Antibiotic sensitivities of *Neisseria meningitidis* isolates from patients and carriers in Greece / G. Tzanakaki, C.C. Blackwell, J. Kremastinou [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 1992. – Vol. 108, № 3. – P. 449-455.

30. Antibiotics for preventing meningococcal infections. / A. Zalmanovici Trestioreanu, A. Fraser, A. Gafter-Gvili [et al.] // The Cochrane database of systematic reviews. – 2013. – № 10. – P. CD004785.
31. Antimicrobial Resistant Streptococcus pneumoniae: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications / R. Cherazard, M. Epstein, T.-L. Doan [et al.] // American Journal of Therapeutics. – 2017. – Vol. 24, № 3. – P. e361-e369.
32. Antimicrobial Susceptibilities of 1,684 Streptococcus pneumoniae and 2,039 Streptococcus pyogenes Isolates and Their Ecological Relationships: Results of a 1-Year (1998–1999) Multicenter Surveillance Study in Spain / E. Pérez-Trallero, C. Fernández-Mazarrasa, C. García-Rey [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2001. – Vol. 45, № 12. – P. 3334-3340. – URL: <https://journals.asm.org/journal/aac> (дата обращения: 21.06.2021).
33. Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae strains isolated from invasive disease in Italy / M. Cerquetti, R. Cardines, M. Giufrè, P. Mastrantonio // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – Vol. 54, № 6. – P. 1139-1143.
34. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae in Latin America: results from five years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program / M. Castanheira, A.C. Gales, R.E. Mendes [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2004. – Vol. 10, № 7. – P. 645-651.
35. Appelbaum, P.C. Resistance among Streptococcus pneumoniae: Implications for Drug Selection / P.C. Appelbaum // Clinical Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 34, № 12. – P. 1613-1620.
36. Arreaza, L. What about antibiotic resistance in Neisseria lactamica? / L. Arreaza // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2002. – Vol. 49, № 3. – P. 545-547. – URL: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/49/3/545/727576> (дата обращения: 03.10.2020).
37. Association between fluoroquinolone usage and a dramatic rise in ciprofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae in Canada, 1997-2006 / H.J. Adam, D.J. Hoban, A.S. Gin, G.G. Zhanel // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2009. – Vol. 34, № 1. – P. 82-85.

38. B Part of It study: a longitudinal study to assess carriage of *Neisseria meningitidis* in first year university students in South Australia / M. McMillan, L. Walters, T. Mark [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. – 2019. – Vol. 15, № 4. – P. 987-994. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21645515.2018.1551672> (дата обращения: 31.08.2021).
39. Bacterial meningitis caused by penicillin-resistant *Neisseria lactamica* / M. Papapetropoulou, G. Tzanakaki, S. Papapetropoulos [et al.] // *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 137-139.
40. Bacterial Meningitis. – URL: <https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html>.
41. Bajanca, P. Emergence of Nonencapsulated and Encapsulated Non-b-Type Invasive *Haemophilus influenzae* Isolates in Portugal (1989-2001) / P. Bajanca, M. Caniça // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2004. – Vol. 42, № 2. – P. 807-810.
42. Barnett, E.D. Role of Immigrants and Migrants in Emerging Infectious Diseases / E.D. Barnett, P.F. Walker // *Medical Clinics of North America*. – 2008. – Vol. 92, № 6. – P. 1447-1458.
43. Bouba, G. *Neisseria meningitidis* susceptibility in North-Cameroon / G. Bouba, G. Nelly Michèle, J.-P. Lombart // *Médecine et Maladies Infectieuses*. – 2014. – Vol. 44, № 9. – P. 443-444. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0399077X14002091> (дата обращения: 02.10.2020).
44. Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease / H.-Q. Jiang, S.K. Hoiseth, S.L. Harris [et al.] // *Vaccine*. – 2010. – Vol. 28, № 37. – P. 6086-6093.
45. Brown, N.M. Septicaemia due to *Neisseria lactamica*—Initial confusion with *Neisseria meningitidis* / N.M. Brown, N.K. Ragge, D.C.E. Speller // *Journal of Infection*. – 1987. – Vol. 15, № 3. – P. 243-245.
46. Bryant, D. Neighbor-Net: An Agglomerative Method for the Construction of Phylogenetic Networks / D. Bryant // *Molecular Biology and Evolution*. – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 255-265.

47. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-2015 / B. Wahl, K.L. O'Brien, A. Greenbaum [et al.] // *The Lancet Global Health*. – 2018. – Vol. 6, № 7. – P. e744-e757. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X1830247X> (дата обращения: 24.09.2020).
48. Вуу-Ної, А.У. A seventeen-year epidemiological survey of antimicrobial resistance in pneumococci in two hospitals / A.Y. Buu-Hoї, F.W. Goldstein, J.F. Acar // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 1988. – Vol. 22, Suppl. B. – P. 41-52.
49. Carriage rate of *Neisseria meningitidis*, antibiotic susceptibility pattern and associated risk factors among primary school children in Gondar town, Northwest Ethiopia / Z. Tefera, F. Mekonnen, M. Tiruneh, T. Belachew // *BMC Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 358. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05080-w> (дата обращения: 30.09.2020).
50. Caugant, D.A. Meningococcal carriage and disease – Population biology and evolution / D.A. Caugant, M.C.J. Maiden // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27. – P. B64-B70.
51. Ceftriaxone-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan / M. Ohnishi, T. Saika, S. Hoshina [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 17, № 1. – P. 148-149.
52. Chan, M.-S. Database-driven Multi Locus Sequence Typing (MLST) of bacterial pathogens / M.-S. Chan, M.C.J. Maiden, B.G. Spratt // *Bioinformatics*. – 2001. – Vol. 17, № 11. – P. 1077-1083.
53. Changes in antibiotic resistance rates of invasive *Haemophilus influenzae* isolates in England and Wales over the last 20 years / S. Ladhani, P.T. Heath, M.E. Ramsay, M.P.E. Slack // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2008. – Vol. 62, № 4. – P. 776-779. – URL: <https://academic.oup.com/jac/article-abstract/62/4/776/732131> (дата обращения: 24.06.2021).

54. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period / J. Liñares, C. Ardanuy, R. Pallares, A. Fenoll // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2010. – Vol. 16, № 5. – P. 402-410. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14633103> (дата обращения: 18.06.2021).
55. Characteristics of *Haemophilus influenzae* invasive isolates from Portugal following routine childhood vaccination against *H. influenzae* serotype b (2002-2010) / M.P. Bajanca-Lavado, A.S. Simões, C.R. Betencourt [et al.] // *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 603-610.
56. Characterization of non-type B *haemophilus influenzae* strains isolated from patients with invasive disease / M. Cerquetti, M.L. Ciofi Degli Atti, G. Renna [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2000. – Vol. 38. – P. 4649-4652.
57. Characterization of non- β -lactamase-mediated ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* / P.M. Mendelman, D.O. Chaffin, T.L. Stull [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1984. – Vol. 26, № 2. – P. 235-244.
58. Chassang, G. The impact of the EU general data protection regulation on scientific research / G. Chassang // *Ecancermedicalsecience*. – 2017. – Vol. 11. – P. 709.
59. Chemoprophylaxis and vaccination in preventing subsequent cases of meningococcal disease in household contacts of a case of meningococcal disease: A systematic review / L. Telisinghe, T.D. Waite, M. Gobin [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 2015. – Vol. 143. – P. 2259-2268.
60. Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria meningitidis*, Delhi, India / S. Singhal, K.P. Purnapatre, V. Kalia [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2007. – Vol. 13, № 10. – P. 1614-1616.
61. Ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* in Canada: Likely imported strains / R.S.W. Tsang, D.K.S. Law, S. Deng, L. Hoang // *Can. J. Microbiol.* – 2017. – Vol. 63. – P. 265-268.

62. Clinical and molecular epidemiology of *Haemophilus influenzae* causing invasive disease in adult patients / C. Puig, I. Grau, S. Marti [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – P. e112711.
63. Clinical characterization of cases with meningococcal disease by W135 group in Chile, 2012 / G. Moreno, D. López, N. Vergara [et al.] // Rev. Chil. Infectol. – 2013. – Vol. 30. – P. 350-360.
64. Clonal distribution of invasive pneumococcal isolates from children and selected adults in the United States prior to 7-valent conjugate vaccine introduction / R.E. Gertz, M.C. McEllistrem, D.J. Boxrud [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2003. – Vol. 41, № 9. – P. 4194-4216.
65. Clonal expansion of new penicillin-resistant clade of *neisseria meningitidis* serogroup w clonal complex 11, Australia / S. Mowlaboccus, K.A. Jolley, J.E. Bray [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 23. – P. 1364-1367.
66. Clonal spread of *mef*-positive macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates causing invasive disease in adults in Germany / M. Van Der Linden, A. Al-Lahham, S. Haupts, R.R. Reinert // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2007. – Vol. 51. – P. 1830-1834.
67. Comparative genome biology of a serogroup B carriage and disease strain supports a polygenic nature of meningococcal virulence / B. Joseph, S. Schneiker-Bekel, A. Schramm-Glück [et al.] // Journal of Bacteriology. – 2010. – Vol. 192. – P. 5363-5377.
68. Consensus recommendation for meningococcal disease prevention for Hajj and Umra pilgrimage/travel medicine / A. Shibl, H. Tufenkeji, M. Khalil, Z. Memish // Eastern Mediterranean Health Journal. – 2013. – Vol. 19, № 04. – P. 389-392.
69. Continuing risk of meningitis due to *Neisseria meningitidis* serogroup C in Africa: revised recommendations from a WHO expert consultation // Releve epidemiologique hebdomadaire. – 2017. – Vol. 92. – P. 612-617.
70. Cornick, J.E. *Streptococcus pneumoniae*: The evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, fluoroquinolones and macrolides. T. 14 / J.E. Cornick, S.D. Bentley. – Elsevier Masson, 2012. – P. 573-583.

71. Correlation between alterations of the penicillin-binding protein 2 and modifications of the peptidoglycan structure in *Neisseria meningitidis* with reduced susceptibility to penicillin G / A. Antignac, I.G. Boneca, J.C. Rousselle [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – P. 1529-1535.
72. Costs for households and community perception of meningitis epidemics in Burkina Faso / A. Colombini, F. Bationo, S. Zongo [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1520-1525. – URL: <https://academic.oup.com/cid/article-abstract/49/10/1520/297104> (дата обращения: 25.09.2020).
73. Costs of Meningitis Sequelae in Children in Dakar, Senegal / U.K. Griffiths, Y. Dieye, J. Fleming [et al.] // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2012. – Vol. 31, № 11. – P. e189-e195. – URL: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2012/11000/Costs_of_Meningitis_Sequelae_in_Children_in_Dakar,.2.aspx (дата обращения: 25.09.2020).
74. Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four β lactam antibiotics / J. Liñares, T. Alonso, J.L. Pérez [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 1992. – Vol. 30, № 3. – P. 279-288. – URL: <https://academic.oup.com/jac/article/30/3/279/701623> (дата обращения: 19.06.2021).
75. Defeating Meningitis by 2030: A global roadmap (DRAFT 15 OCTOBER 2019) / World Health Organization. – 2019. – URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342010/9789240026407-eng.pdf>.
76. Defeating meningitis by 2030: baseline situation analysis / World Health Organization, 2019. – URL: <https://www.who.int/publications/m/item/defeating-meningitis-2030-baseline-situation-analysis>.
77. Deghmane, A.E. Emergence of meningococci with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins / A.E. Deghmane, E. Hong, M.K. Taha // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 72. – P. 95-98.
78. Denning, D.W. *Neisseria lactamica* meningitis following skull trauma / D.W. Denning, S.S. Gill // *Reviews of Infectious Diseases*. – 1991. – Vol. 13, № 2. – P. 213-218.

79. Detection of Ciprofloxacin-Resistant, β -Lactamase-Producing *Neisseria meningitidis* Serogroup Y Isolates – United States, 2019-2020 / L.A. McNamara, C. Potts, A. E. Blain [et al.] // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2020. – Vol. 69, № 24. – P. 735-739.
80. Detection of rifampicin-resistant strains of *Neisseria meningitidis* in Uruguay / G.P. Giffoni, G.G. Gabarrot, A. Alfonso [et al.] // *Revista Panamericana de Salud Publica / Pan American Journal of Public Health*. – 2011. – Vol. 30, № 6. – P. 540-544.
81. Distribution of Bexsero® Antigen Sequence Types (BASTs) in invasive meningococcal disease isolates: Implications for immunisation / C. Brehony, C.M.C. Rodrigues, R. Borrow [et al.] // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, № 39. – P. 4690-4697.
82. Diversity of ampicillin-resistance genes in *Haemophilus influenzae* in Japan and the United States / K. Hasegawa, K. Yamamoto, N. Chiba [et al.] // *Microbial. Drug Resistance*. – 2003. – Vol. 9. – P. 39-46.
83. Doern, G.V. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: Data from PROTEKT US 2000-01 / G.V. Doern, S.D. Brown // *Journal of Infection*. – 2004. – Vol. 48. – P. 56-65.
84. EARSS Annual Report. EARSS Annual Report 2008 / EARSS Annual Report. – 2009. – ISBN: 978-90-6960-236-3. – URL: https://grupoinfeccsomamfyc.files.wordpress.com/2010/08/earss_2008.pdf.
85. eBURST: Inferring Patterns of Evolutionary Descent among Clusters of Related Bacterial Genotypes from Multilocus Sequence Typing Data / E.J. Feil, B.C. Li, D.M. Aanensen [et al.] // *Journal of Bacteriology*. – 2004. – Vol. 186, № 5. – P. 1518-1530.
86. Effect of Introduction of the Pneumococcal Conjugate Vaccine on Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae* / M. Kyaw, R. Lynfield, W. Schaffner // *N. Engl. J. Med*. – 2006. – Vol. 354. – P. 1455-1463.
87. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide / P.B. McIntyre, K.L. O'Brien, B. Greenwood, D. van de Beek // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380, № 9854. – P.

- 1703-1711. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673612611878> (дата обращения: 24.09.2020).
88. Emergence of a multidrug-resistant clone (ST320) among invasive serotype 19A pneumococci in Spain / C. Ardanuy, D. Rolo, A. Fenoll [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 64. – P. 507-510.
89. Emergence of Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria meningitidis* in North America / H.M. Wu, B.H. Harcourt, C.P. Hatcher [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 360, № 9. – P. 886-892.
90. Emergence of clonally related multidrug resistant *Haemophilus influenzae* with penicillin-binding protein 3-mediated resistance to extended-spectrum cephalosporins, Norway, 2006 to 2013 / D. Skaare, I.L. Anthonisen, G. Kahlmeter [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2014. – Vol. 19, № 49. – P. 20986.
91. Emergence of resistance to ciprofloxacin in *neisseria meningitidis* in Brazil / M.C.Gorla, A.P. Cassiolato, J.M.W. Pinhata [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2018. – Vol. 67. – P. 286-288.
92. Emergence of W135 meningococcal serogroup in Chile during 2012 / M.T. Valenzuela, G. Moreno, A. Vaquero [et al.] // *Revista medica de Chile*. – 2013. – Vol. 141. – P. 959-967.
93. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015-2016 / H. Campbell, M. Edelstein, N. Andrews [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 23. – P. 1184-1187.
94. Emerging fluoroquinolone resistance in *Neisseria meningitidis* in India: Cause for concern [5] / M. Geeta, G. Renu, G. Mehta, R. Goyal // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 59. – P. 329-330.
95. Ending preventable child deaths from pneumonia and diarrhoea by 2025. Development of the integrated Global Action Plan for the Prevention and Control of Pneumonia and Diarrhoea / S. Qazi, S. Aboubaker, R. MacLean [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2015. – Vol. 100, Suppl. 1. – P. S23-28.

96. Epidemiological investigation of an outbreak of meningococcal meningitis in Makkah (Mecca), Saudi Arabia, 1992 / Y.M. Al-Gahtani, H.E. El Bushra, S.M. Al-Qarawi [et al.] // *Epidemiology and Infection*. – 1995. – Vol. 115, № 3. – P. 399-409.
97. Epidemiology and Molecular Basis of Penicillin-Resistant *Neisseria meningitidis* in Spain: A 5-Year History (1985-1989) / J.A. Sáez-Nieto, R. Lujan, S. Berrón [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 1992. – Vol. 14. – P. 394-402.
98. Epidemiology of invasive pneumococcal disease among adult patients in Barcelona before and after pediatric 7-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction, 1997-2007 / C. Ardanuy, F. Tubau, R. Pallares [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 48. – P. 57-64.
99. Epidemiology of meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. Chapter 2. – URL: <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt02-epi.html>.
100. Erythromycin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in children, 1999-2001 / M.C. McEllistrem, J.M. Adams, K. Shutt [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 969-972.
101. ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis / D. van de Beek, C. Cabellos, O. Dzupova [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2016. – Vol. 22, Suppl. 3. – P. S37-62.
102. Establishment of the european meningococcal strain collection genome library (EMSC-GL) for the 2011 to 2012 epidemiological year / H.B. Bratcher, C. Brehony, S. Heuberger [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2018. – Vol. 23, № 28. – P. 17.
103. Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children: assessment of the evidence / I. Lukšić, R. Mulić, R. Falconer [et al.] // *Croat Med. J.* – 2013. – Vol. 54. – P. 510-518. – URL: www.cmj.hr (дата обращения: 25.09.2020).
104. Evans, J.H. Prevalence of meningococcal serogroups and description of three new groups / J.H. Evans, M.S. Artenstein, D.H. Hunter // *American Journal of Epidemiology*. – 1968. – Vol. 87, № 3. – P. 643-646.

105. Evolution of erythromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Italy / M. Monaco, R. Camilli, F. D'Ambrosio [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 55, № 2. – P. 256-259.
106. Evolutionary changes in antimicrobial resistance of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in Belgium from 2000 to 2010: Increasing prevalence of penicillin nonsusceptibility / S. Bertrand, F. Carion, R. Wintjens [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2012. – Vol. 56, № 5. – P. 2268-2272.
107. Evolutionary events associated with an outbreak of meningococcal disease in men who have sex with men / M.K. Taha, H. Claus, M. Lappann [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. e0154047.
108. Expert Review of Vaccines Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution Public health impact of pneumococcal conjugate vaccine infant immunization programs: assessment of invasive pneumococcal disease burden and serotype distribution / P. Izurieta, P. Bahety, R. Adegbola [et al.] // *Taylor & Francis*. – 2018. – Vol. 17, № 6. – P. 479-493. – URL: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierv20> (дата обращения: 25.09.2020).
109. Fatal Nongroupable *Neisseria meningitidis* Disease in Vaccinated Patient Receiving Eculizumab / D. Nolfi-Donagan, M. Konar, V. Vianzon [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 24, № 8. – P. 1561-1564.
110. Felmingham, D. Regional trends in β -lactam, macrolide, fluoroquinolone and telithromycin resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolates 2001-2004 / D. Felmingham, R. Cantón, S.G. Jenkins // *Journal of Infection*. – 2007. – Vol. 55, № 2. – P. 111-118.
111. First description of a Rifampicin-resistant *neisseria meningitidis* serogroup y strain causing recurrent invasive meningococcal disease in Hungary / Á. Tóth, B. Berta, T. Tirczka [et al.] // *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*. – 2017. – Vol. 64. – P. 1-7.

112. Fox, A.J. Standardized nonculture techniques recommended for European reference laboratories / A.J. Fox, M.K. Taha, U. Vogel // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2007. – Vol. 31. – P. 84-88.
113. Genetic approach to study the relationship between penicillin-binding protein 3 mutations and *Haemophilus influenzae* β -lactam resistance by using site-directed mutagenesis and gene recombinants / Y. Osaki, Y. Sanbongi, M. Ishikawa [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2005. – Vol. 49, № 7. – P. 2834-2839.
114. Genetic diversity and clonal characteristics of ciprofloxacin-resistant meningococcal strains in China / B. Zhu, Y. Fan, Z. Xu [et al.] // *Journal of Medical Microbiology.* – 2014. – Vol. 63, № 11. – P. 1411-1418.
115. Genetic diversity of the *ftsI* gene in β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant and β -lactamase-producing amoxicillin-/clavulanic acid-resistant nasopharyngeal *haemophilus influenzae* strains isolated from children in South Korea / C. Park, K.H. Kim, N.Y. Shin [et al.] // *Microbial Drug Resistance.* – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 224-230.
116. Genome-based study of a spatio-temporal cluster of invasive meningococcal disease due to *Neisseria meningitidis* serogroup C, clonal complex 11 / P. Stefanelli, C. Fazio, A. Neri [et al.] // *Journal of Infection.* – 2016. – Vol. 73, № 2. – P. 136-144.
117. Genome sequencing reveals widespread virulence gene exchange among human *Neisseria* species / P.R. Marri, M. Paniscus, N.J. Weyand [et al.] // *PLoS ONE.* – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. e11835.
118. Genomic epidemiology of age-associated meningococcal lineages in national surveillance: An observational cohort study / D.M.C. Hill, J. Lucidarme, S.J. Gray [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases.* – 2015. – Vol. 15, № 12. – P. 1420-1428.
119. Genomic Epidemiology of Hypervirulent Serogroup W, ST-11 *Neisseria meningitidis* / M.M. Mustapha, J.W. Marsh, M.G. Krauland [et al.] // *EBioMedicine.* – 2015. – Vol. 2, № 10. – P. 1447-1455.

120. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage / J. Lucidarme, D.M.C. Hill, H.B. Bratcher [et al.] // *Journal of Infection*. – 2015. – Vol. 71, № 5. – P. 544-552.
121. Geographically widespread invasive meningococcal disease caused by a ciprofloxacin resistant non-groupable strain of the ST-175 clonal complex / L. Willerton, J. Lucidarme, H. Campbell [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81, № 4. – P. 575-584.
122. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance // World Health Organization. – 2015. – ISBN 978 92 4 150976 3. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>.
123. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. T. 10 / K. Edmond, A. Clark, V.S. Korczak [et al.]. – Elsevier, 2010. – P. 317-328.
124. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data / T.P. Van Boeckel, S. Gandra, A. Ashok [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2014. – Vol. 14, № 8. – P. 742-750.
125. Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines / R. Villena, M.A.P. Safadi, M.T. Valenzuela [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2018. – Vol. 14, № 5. – P. 1042-1057.
126. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. T. 13 / A.M. Oordt-Speets, R. Bolijn, R.C. Van Hoorn [et al.] // *PLoS One*. – 2018. – Vol. 13, № 6. – P. e0198772.
127. Global health estimates: child causes of death, 2000-2016. – Geneva: World Health Organization. – URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index2.html.
128. Global health estimates 2016: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2016. – Geneva: World Health Organization. – URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en.

129. Global Health Sector Strategy on HIV 2016-2021 / World Health Organization. – 2016. – URL: <http://www.who.int/hiv/strategy2016-2021/ghss-hiv/en>).
130. Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review / S. Sridhar, B. Greenwood, C. Head [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 15, № 11. – P. 1334-1346. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309915002170> (дата обращения: 09.09.2020).
131. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / J.R. Zunt, N.J. Kassebaum, N. Blake [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2018. – Vol. 17, № 12. – P. 1061-1082. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442218303879> (дата обращения: 24.09.2020).
132. Greenberg, L. *Neisseria lactamica* meningitis / L. Greenberg, E. Kleinerman // *J. Pediatr.* – 1978. – Vol. 93, № 6. – P. 1061-1062.
133. Greenwood, B. Editorial Commentary: Pneumococcal Meningitis Epidemics in Africa / B. Greenwood // *Clin. Infect. Dis* – 2006. – Vol. 43, № 6. – P. 701-703.
134. Greenwood, B. Editorial: 100 years of epidemic meningitis in West Africa has anything changed? / B. Greenwood // *Tropical Medicine and International Health*. – 2006. – Vol. 11, № 6. – P. 773-780. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-3156.2006.01639.x> (дата обращения: 09.09.2020).
135. Greenwood, B. Meningococcal meningitis in Africa / B. Greenwood // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 1999. – Vol. 93, № 4. – P. 341-353. – URL: [https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/S0035-9203\(99\)90106-2](https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/S0035-9203(99)90106-2) (дата обращения: 09.09.2020).
136. Hansman, D.B.M. A resistant pneumococcus / D.B.M. Hansman // *Lancet*. – 1967. – Vol. 2. – P. 264-265.
137. Hansman, D. Meningitis Caused by *Neisseria lactamica* / D. Hansman // *N. Engl. J. Med.* – 1978. – Vol. 299, № 9. – P. 491.
138. Harrison, L.H. Global epidemiology of meningococcal disease / L.H. Harrison, C.L. Trotter, M.E. Ramsay // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. B51-63.

139. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine / L.A. McNamara, N. Topaz, X. Wang [et al.] // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2017. – Vol. 66, № 27. – P. 734-737.
140. High-throughput bacterial genome sequencing: An embarrassment of choice, a world of opportunity / N.J. Loman, C. Constantinidou, J.Z.M. Chan [et al.] // *Nature Reviews Microbiology*. – 2012. – Vol. 10, № 9. – P. 599-606.
141. Huson, D.H. Application of Phylogenetic Networks in Evolutionary Studies / D.H. Huson, D. Bryant // *Molecular Biology and Evolution*. – 2006. – Vol. 23, № 2. – P. 254-267. – URL: <https://academic.oup.com/mbe/article-abstract/23/2/254/1118872> (дата обращения: 09.09.2020).
142. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: A randomized controlled trial in Chile / J.W. Tappero, R. Lagos, A.M. Ballesteros [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 1999. – Vol. 281, № 16. – P. 1520-1527.
143. Impact of MenAfriVac in nine countries of the African meningitis belt, 2010-2015: an analysis of surveillance data / C.L. Trotter, C. Lingani, K. Fernandez [et al.] // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 17, № 8. – P. 867-872. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309917303018> (дата обращения: 09.09.2020).
144. Imported Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria meningitidis* / G. Lapadula, F. Viganò, P. Fortuna [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 1852-1854.
145. Increase in endemic *neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in england and wales / S.N. Ladhani, K. Beebeejaun, J. Lucidarme [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 60, № 4. – P. 578-585.
146. Increased rate of penicillin non-susceptible strains of *N. meningitidis* in Naples, Italy / G. Di Caprio, N. Carannante, M. Bernardo [et al.] // *J. Chemother.* – 2017. – Vol. 29, № 6. – P. 389-390.

147. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States / C.G. Whitney, M.M. Farley, J. Hadler [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2000. – Vol. 343, № 26. – P. 1917-1924.
148. Inducible clindamycin Resistance in Beta-Hemolytic streptococci and *Streptococcus pneumoniae* / O. Megged, M. Assous, G. Weinberg, Y. Schlesinger // *Israel Medical Association Journal*. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 27-30.
149. Interspecies recombination between the penA genes of *Neisseria meningitidis* and commensal *Neisseria* species during the emergence of penicillin resistance in *N. meningitidis*: Natural events and laboratory simulation / L.D. Bowler, Q.Y. Zhang, J.Y. Riou, B.G. Spratt // *Journal of Bacteriology*. – 1994. – Vol. 176, № 2. – P. 333-337.
150. Invasive *Haemophilus influenzae* Disease: A Population-Based Evaluation of the Role of Capsular Polysaccharide Serotype / J.D. Wenger, R. Pierce, K. Deaver [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 1992. – Vol. 165, Suppl. 1. – P. S34-35.
151. Invasive *Haemophilus influenzae* in British Columbia: Non-Hib and non-typeable strains causing disease in children and adults / M. Shuel, L. Hoang, D.K.S. Law, R. Tsang // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 167-173.
152. Invasive meningococcal disease due to ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* sequence type 4821: The first case in Japan / Y. Kawasaki, K. Matsubara, H. Takahashi [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 305-308.
153. Invasive meningococcal disease due to ciprofloxacin-resistant *Neisseria meningitidis* Sequence Type 7926: the first case in Italy, likely imported / P. Vacca, C. Vocale, C. Fazio [et al.] // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* – 2019. – Vol. 18. – P. 177-178.
154. Invasive pneumococcal and meningococcal disease: association with influenza virus and respiratory syncytial virus activity? / A. Jansen, E. Sanders, A. Van Der Ende [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2008. – Vol. 136, № 11. – P. 1448-1454.

155. Invasive Serogroup W Meningococcal Disease in Children / J. Gaschignard, C. Levy, A.-E. Deghmane [et al.] // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2013. – Vol. 32, № 7. – P. 798-800. – URL: https://journals.lww.com/pidj/FullText/2013/07000/Invasive_Serogroup_W_Meningococcal_Disease_in.29.aspx (дата обращения: 09.09.2021).
156. Jenkins, S.G. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States / S.G. Jenkins, D.J. Farrell // *Emerging Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 15, № 8. – P. 1260-1264. – URL: </pmc/articles/PMC2815953/> (дата обращения: 18.06.2021).
157. Jenkins, S.G. Trends in antibacterial resistance among *Streptococcus pneumoniae* isolated in the USA: Update from PROTEKT US years 1-4 / S.G. Jenkins, S.D. Brown, D.J. Farrell // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2008. – Vol. 7. – P. 1.
158. Jolley, K.A. AgdbNET – Antigen sequence database software for bacterial typing / K.A. Jolley, M.C.J. Maiden // *BMC Bioinformatics*. – 2006. – Vol. 7. – P. 314.
159. Jolley, K.A. Automated extraction of typing information for bacterial pathogens from whole genome sequence data: *Neisseria meningitidis* as an exemplar / K.A. Jolley, M.C. Maiden // *Euro Surveill*. – 2013. – Vol. 18, № 4. – P. 20379.
160. Jolley, K.A. BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level / K.A. Jolley, M.C.J. Maiden // *BMC Bioinformatics*. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 595. – URL: <https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2105-11-595> (дата обращения: 31.08.2021).
161. Jolley, K.A. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications / K.A. Jolley, J.E. Bray, M.C.J. Maiden // *Wellcome Open Research*. – 2018. – Vol. 3. – P. 124. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192448.1/> (дата обращения: 09.09.2020).
162. Jolley, K.A. mlstdbNet – Distributed multi-locus sequence typing (MLST) databases / K.A. Jolley, M.S. Chan, M.C.J. Maiden // *BMC Bioinformatics*. – 2004. – Vol. 5. – P. 86.

163. Jolley, K.A. Using MLST to study bacterial variation: Prospects in the genomic era / K.A. Jolley, M.C.J. Maiden // *Future Microbiology*. – 2014. – Vol. 9, № 5. – P. 623-630.
164. Karch, A. Role of penA polymorphisms for penicillin susceptibility in *Neisseria lactamica* and *Neisseria meningitidis* / A. Karch, U. Vogel, H. Claus // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2015. – Vol. 305, № 7. – P. 729-735.
165. Kehl, S.C. Global assessment of antimicrobial susceptibility among Gram-negative organisms collected from pediatric patients between 2004 and 2012: Results from the tigecycline evaluation and surveillance trial / S.C. Kehl, M.J. Dowzicky // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2015. – Vol. 53, № 4. – P. 1286-1293.
166. Kerasidou, A. Sharing the Knowledge: Sharing Aggregate Genomic Findings with Research Participants in Developing Countries / A. Kerasidou // *Developing World Bioethics*. – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 267-274.
167. Kilian, M. A taxonomic study of the genus *Haemophilus*, with the proposal of a new species / M. Kilian // *Journal of General Microbiology*. – 1976. – Vol. 93, № 1. – P. 9-62.
168. Klugman, K.P. Antibiotic prophylaxis – Preventing severe infections and saving lives in poor countries with very high mortality risk / K.P. Klugman, R. Izadnegahdar // *PLoS Med*. – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. e1002594.
169. Klugman, K.P. Pneumococcal resistance to antibiotics / K.P. Klugman // *Clinical Microbiology Reviews*. – 1990. – Vol. 3, № 2. – P. 171-196.
170. Kyrpides, N.C. Microbiome Data Science: Understanding Our Microbial Planet / N.C. Kyrpides, E.A. Elie-Fadrosh, N.N. Ivanova // *Trends Microbiol*. – 2016. – Vol. 24, № 6. – P. 425-427.
171. Lahra, M.M. Australian Meningococcal Surveillance Programme annual report, 2018 / M.M. Lahra, R.P. Enriquez, T.P. Hogan // *Communicable diseases intelligence*. – 2020. – Vol. 16. – P. 44.
172. Letunic, I. Interactive tree of life (iTOL) v3: an online tool for the display and annotation of phylogenetic and other trees / I. Letunic, P. Bork // *Nucleic acids research*. – 2016. – Vol. 44. – P. 242-245.

173. Lundbo, L.F. Risk factors for community-acquired bacterial meningitis. T. 49 / L.F. Lundbo, T. Benfield // *Infect Dis (Lond)*. – 2017. – Vol. 49, № 6. – P. 433-444.
174. Macrolide resistance and genotypic characterization of *Streptococcus pneumoniae* in Asian countries: A study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) / J.H. Song, H.H. Chang, J.Y. Suh [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2004. – Vol. 53, № 3. – P. 457-463.
175. Management of a rifampicin-resistant meningococcal infection in a teenager / D. Delaune, D. Andriamanantena, A. Mérens [et al.] // *Infection*. – 2013. – Vol. 41, № 3. – P. 705-708.
176. Markowitz, S.M. Isolation of an ampicillin-resistant, non- β -lactamase-producing strain of *Haemophilus influenzae* / S.M. Markowitz // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1980. – Vol. 17, № 1. – P. 80-83.
177. Mass chemoprophylaxis for control of outbreaks of meningococcal disease / L.A. McNamara, J.R. MacNeil, A.C. Cohn, D.S. Stephens // *Lancet Infect. Dis*. – 2018. – Vol. 18, № 9. – P. e272-e281.
178. Measuring Health Spillovers for Economic Evaluation: A Case Study in Meningitis / H. Al-Janabi, J. Van Exel, W. Brouwer [et al.] // *Health Economics (United Kingdom)*. – 2016. – Vol. 25, № 12. – P. 1529-1544.
179. Meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa WHO guideline / World Health Organization // WHO Press. – 2019. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/144727>.
180. Meningococcal B Vaccine Failure With a Penicillin-Resistant Strain in a Young Adult on Long-Term Eculizumab / S.R. Parikh, J. Lucidarme, C. Bingham [et al.] // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140, № 3. – P. e20162452.
181. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy / C.A. Jeppesen, M.D. Snape, H. Robinson [et al.] // *Journal of Infection*. – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 43-52.
182. Meningococcal carriage in Dutch adolescents and young adults; a cross-sectional and longitudinal cohort study / M.B. van Ravenhorst, M.W. Bijlsma, M.A. van

- Houten [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 573.e1-573.e7.
183. Meningococcal carriage in high-risk settings: A systematic review / M.E. Peterson, R. Mile, Y. Li [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – Vol. 73. – P. 10-117.
184. Meningococcal deduced vaccine antigen reactivity (MenDeVAR) index: A rapid and accessible tool that exploits genomic data in public health and clinical microbiology applications / C.M.C. Rodrigues, K.A. Jolley, A. Smith [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2020. – Vol. 59, № 1. – P. e02161-20.
185. Meningococcal Disease among United States Military Service Members in Relation to Routine Uses of Vaccines with Different Serogroup-Specific Components, 1964-1998 / J.F. Brundage, M.A.K. Ryan, B.H. Feighner, F.J. Erdtmann // *Clinical Infectious Diseases*. – 2002. – Vol. 35, № 11. – P. 1376-1381.
186. Meningococcal Disease / N.E. Rosenstein, B.A. Perkins, D.S. Stephens [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2001. – Vol. 344, № 18. – P. 1378-1388. – URL: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200105033441807> (дата обращения: 25.06.2021).
187. Microreact: visualizing and sharing data for genomic epidemiology and phylogeography / S. Argimón, K. Abudahab, R.J.E. Goater [et al.] // *Microbial Genomics*. – 2016. – Vol. 2, № 11. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc5320705/> (дата обращения: 31.08.2021).
188. Molecular characterization of a collection of neisseria meningitidis isolates from Croatia, June 2009 to January 2014 / S. Bukovski, P. Vacca, A. Anselmo [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2016. – Vol. 65, № 9. – P.1013-1019.
189. Molecular characterization of erythromycin-resistant clinical isolates of the four major antimicrobial-resistant Spanish clones of *Streptococcus pneumoniae* (Spain23F-1, Spain6B-2, Spain9V-3, and Spain14-5) / J.M. Marimón, L. Iglesias, D. Vicente, E. Pérez-Trallero // *Microbial Drug Resistance*. – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 133-137.

190. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study / D.J. Farrell, I. Morrissey, S. Bakker, D. Felmingham // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2002. – Vol. 50, Suppl. S1. – P. 39-47.
191. Molecular Epidemiology of Serogroup A Meningitis in Moscow, 1969 to 1997 / M. Achtman, A. van der Ende, P. Zhu [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2001. – Vol. 7, № 3. – P. 420-427. – URL: www.mlst.net (дата обращения: 09.09.2020).
192. Moore, P. Intercontinental spread of an epidemic group a neisseria meningitidis strain / P. Moore // *The Lancet*. – 1989. – Vol. 334, № 8657. – P. 260-263.
193. Multilocus sequence typing: A portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms / M.C.J. Maiden, J.A. Bygraves, E. Feil [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1998. – Vol. 95, № 6. – P. 3140-3145.
194. Multilocus sequence typing and *ftsI* sequencing: A powerful tool for surveillance of penicillin-binding protein 3-mediated beta-lactam resistance in nontypeable *Haemophilus influenzae* / D. Skaare, I.L. Anthonisen, D.A. Caugant [et al.] // *BMC Microbiology*. – 2014. – Vol. 14. – P. 131.
195. Mustapha, M.M. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970-2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex / M.M. Mustapha, J.W. Marsh, L.H. Harrison // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, № 13. – P. 1515-1523.
196. Nationwide survey of the development of drug resistance in the pediatric field in 2000-2001, 2004, 2007, 2010, and 2012: Evaluation of the changes in drug sensitivity of *Haemophilus influenzae* and patients' background factors / H. Shiro, Y. Sato, Y. Toyonaga [et al.] // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 247-256.
197. Nationwide trends in bacterial meningitis before the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine – Burkina Faso, 2011-2013 / D. Kambiré, H.M. Soeters, R. Ouédraogo-Traoré [et al.] // *PLoS ONE*. – 2016. – Vol. 11, № 11. – P. e0166384.

198. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W (Menw) clonal complex 11, the Netherlands, March 2017 / A. Russcher, E. Fanoy, G.D.J. van Olden [et al.] // *Eurosurveillance*. – 2017. – Vol. 22, № 23. – P. 30549.
199. *Neisseria meningitidis* serogroup w135 sequence type 11, anhui province, China, 2011-2013 / S. Hu, W. Zhang, F.R. Li [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 20, № 7. – P. 1236-1238.
200. *Neisseria meningitidis* Antimicrobial Resistance in Italy, 2006 to 2016 / P. Vacca, C. Fazio, A. Neri [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2018. – Vol. 62, № 9. – P. e00207-18.
201. *Neisseria meningitidis* group B correlates of protection and assay standardization--international meeting report Emory University, Atlanta, Georgia, United States, 16-17 March 2005 / R. Borrow, G.M. Carlone, N. Rosenstein [et al.] // *Vaccine*. – 2006. – Vol. 24, № 24. – P. 5093-5107.
202. *Neisseria meningitidis* Nasopharyngeal Carriage during the Hajj: a cohort study Ziad A Memish / J.A. Al-Tawfiq, M. Almasri, E.I. Azhar [et al.] // *Elsevier*. – 2017. – Vol. 35, № 18. – P. 2473-2478. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.027> (дата обращения: 22.10.2020).
203. *Neisseria meningitidis* with reduced susceptibility to quinolones in Singapore / A.D. Donaldson, W.Y. Tang, A.L. Tan, T. Barkham // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 65, № 2. – P. 362-364.
204. Niederman, M.S. Macrolide-Resistant *Pneumococcus* in Community-Acquired Pneumonia is There Still a Role for Macrolide Therapy? T. 191 / M.S. Niederman. – American Thoracic Society, 2015. – URL: www.atsjournals.org. (дата обращения: 18.06.2021).
205. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen / J. Van Eldere, M.P.E. Slack, S. Ladhani, A.W. Cripps // *Lancet Infect Dis.* – 2014. – Vol. 14, № 2. – P. 1281-1292.

206. O'Brien, S.J. Stewardship of human biospecimens, DNA, genotype, and clinical data in the GWAS era / S.J. O'Brien // *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* – 2009. – Vol. 10. – P. 193-209.
207. Observational study of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in applicants to a military academy in the Russian Federation / S. Sidorenko, S. Zakharenko, Y. Lobzin [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases.* – 2019. – Vol. 81. – P. 12-16. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971219300037> (дата обращения: 31.08.2021).
208. Oppenheim, B.A. Antibiotic resistance in *Neisseria meningitidis* / B.A. Oppenheim // *Clinical Infectious Diseases.* – 1997. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. S98-101.
209. Outbreak of Serogroup W135 Meningococcal Disease after the Hajj Pilgrimage, Europe, 2000 / J.-F. Aguilera, A. Perrocheau, C. Meffre, S. Hahné // *Emerging Infectious Diseases.* – 2002. – Vol. 8, № 8. – P. 761-767.
210. Outbreak strain characterisation and pharyngeal carriage detection following a protracted group B meningococcal outbreak in adolescents in South-West England / S.A. Clark, J. Lucidarme, G. Angel [et al.] // *Scientific Reports.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 1-8. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-46483-3> (дата обращения: 09.09.2021).
211. PCR for Detection and Characterization of Bacterial Meningitis Pathogens: *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae*. Chapter 10. – URL: <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt10-pcr.html>.
212. Penicillin-resistant isolates of *Neisseria lactamica* produce altered forms of penicillin-binding protein 2 that arose by interspecies horizontal gene transfer / R. Lujan, Q.Y. Zhang, J.A. Saez Nieto [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1991. – Vol. 35, № 2. – P. 300-304. – URL: <http://aac.asm.org/> (дата обращения: 03.10.2020).
213. Penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* bacteraemia, Kimberley region, March 2010 / S.D. Abeysuriya, D.J. Speers, J. Gardiner, R.J. Murray // *Communicable diseases intelligence.* – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 342-344.

214. Pittman, M. Variation and type specificity in the bacterial species hemophilus influenzae / M. Pittman // *Journal of Experimental Medicine*. – 1931. – Vol. 53, № 4. – P. 471-492.
215. Polymorphism of Neisseria meningitidis penA gene associated with reduced susceptibility to penicillin / A. Antignac, P. Kriz, G. Tzanakaki [et al.] // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2001. – Vol. 47, № 3. – P. 285-296.
216. Population-based study of non-typable Haemophilus influenzae invasive disease in children and neonates / T.J. Falla, D.W.M. Crook, W.A.G. Kraak [et al.] // *The Lancet*. – 1993. – Vol. 341, № 8849. – P. 851-854.
217. Population genetics and antibiotic susceptibility of invasive Haemophilus influenzae in Manitoba, Canada, from 2000 to 2006 / M.L. Sill, D.K.S. Law, J. Zhou [et al.] // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2007. – Vol. 51, № 2. – P. 270-276.
218. Population snapshot of emergent Streptococcus pneumoniae serotype 19A in the United States, 2005 / M.R. Moore, R.E. Gertz, R.L. Woodbury [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2008. – Vol. 197, № 7. – P. 1016-1027.
219. PorA Variable Regions of Neisseria meningitidis / J.E. Russell, K.A. Jolley, I.M. Feavers [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 10, № 4. – P. 674. – URL: [/pmc/articles/PMC3323080/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333323/) (дата обращения: 31.08.2021).
220. Potential impact of co-infections and co-morbidities prevalent in Africa on influenza severity and frequency: A systematic review / A.L. Cohen, M. McMorrow, S. Walaza [et al.] // *PLoS ONE*. – 2015. – Vol. 10, № 6. – P. e0128580.
221. Predicting the susceptibility of meningococcal serogroup B isolates to bactericidal antibodies elicited by bivalent rLP2086, a novel prophylactic vaccine / L.K. McNeil, R.G.K. Donald, A. Gribenko [et al.] // *mBio*. – 2018. – Vol. 9, № 2. – P. e00036-18.
222. Prevalence and genotypic characteristics of β -lactamase-negative ampicillin-resistant Haemophilus influenzae in Australia / E. Witherden, J. Montgomery, B. Henderson, S.G. Tristram // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2011. – Vol. 66, № 5. – P. 1013-1015.

223. Prevalence of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates reported by laboratories in the southern and eastern Mediterranean region / M.A. Borg, E. Tiemersma, E. Scicluna [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 232-237.
224. Prevention and control of meningococcal disease recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) / A.C. Cohn, J.R. MacNeil, T.A. Clark [et al.] // *MMWR Recomm Rep*. – 2013. – Vol. 62, № 2. – P. 1-32.
225. Prevention of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: past and current measures and future prospects / S. Yezli, A.A. Bin Saeed, A.M. Assiri [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 47. – P. 71-78.
226. Public databases for molecular typing and microbial genome diversity. – URL: <https://pubmlst.org/neisseria/info/complexes.shtml>.
227. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts / G. Hanquet, W. Hellenbrand, S. Heuberger, P. Stefanoff. – European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 2010. – ISBN 978-92-9193-220-7. – URL: https://www.researchgate.net/profile/Germaine-Hanquet/publication/256979209_Public_health_management_of_sporadic_cases_of_invasive_meningococcal_disease_and_their_contacts/links/5422763d0cf290c9e3a79c5e/Public-health-management-of-sporadic-cases-of-invasive-meningococcal-disease-and-their-contacts.pdf. (дата обращения: 21.10.2020).
228. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines / J. Donnelly, D. Medini, G. Boccadifuoco [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2010. – Vol. 107, № 45. – P. 19490-19495. – URL: <https://www.pnas.org/content/107/45/19490> (дата обращения: 09.09.2021).
229. Rashid, H. JMBT, an open access journal Rashid and Rahman / H. Rashid, M. Rahman // *Article in Journal of Microbial & Biochemical Technology*. – 2015. – Vol. 7, № 6. – P. 417-418. – URL: <http://dx.doi.org/10.4172/1948-5948.1000248> (дата обращения: 23.06.2021).

230. Reinert, R.R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae* / R.R. Reinert // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2009. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 7-11.
231. Rise in group W meningococcal carriage in university students, United Kingdom / N.J. Oldfield, C. Cayrou, M.A.K. Aljannat [et al.] // *Emerging Infectious Diseases.* – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 1009-1011.
232. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia 2013-2015 / N.V. Martin, K.S. Ong, B.P. Howden [et al.] // *Communicable diseases intelligence quarterly report.* – 2016. – Vol. 40, № 4. – P. e454-e459.
233. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study / J. Tully, R.M. Viner, P.G. Coen [et al.] // *BMJ.* – 2006. – Vol. 332, № 7539. – P. 445-450.
234. Role of interspecies transfer of chromosomal genes in the evolution of penicillin resistance in pathogenic and commensal *Neisseria* species / B.G. Spratt, L.D. Bowler, Q.Y. Zhang [et al.] // *Journal of Molecular Evolution.* – 1992. – Vol. 34, № 2. – P. 115-125.
235. Samuelsson, S. Meningococcal disease--still a major challenge / S. Samuelsson // *Commun Dis. Public. Health.* – 2002. – Vol. 5, № 3. – P. 178-180.
236. Saudi Ministry of Health. Hajj requirements. – 2019. – URL: <https://www.moh.gov.sa/en/Hajj/HealthGuidelines/HealthGuidelinesDuringHajj/Pages/HealthRequirements.aspx>.
237. Septicemia caused by *Neisseria meningitidis* with decreased ciprofloxacin susceptibility: The first case report in Korea / J.Y. Ahn, J.K. Min, M.H. Kim [et al.] // *Ann. Lab. Med.* – 2016. – Vol. 36, № 3. – P. 275-277.
238. Sequencing of *Neisseria meningitidis* penA Gene: The Key to Success in Defining Penicillin G Breakpoints / L. Arreaza, C. Salcedo, B. Alcalá [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2004. – Vol. 41, № 1. – P. 358-359.
239. Serogroup A *Neisseria meningitidis* with reduced susceptibility to ciprofloxacin / J. Strahilevitz, A. Adler, G. Smollan [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, № 10. – P. 1667-1669.

240. Serogroup B meningococcal disease vaccine recommendations at a university, New Jersey, USA, 2016 / H.M. Soeters, J. Dinitz-Sklar, P.A. Kulkarni [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 5. – P. 867-869.
241. Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims / M.K. Taha, M. Achtman, J.M. Alonso [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356, № 9248. – P. 2159.
242. Serotypes, antimicrobial susceptibility, and beta-lactam resistance mechanisms of clinical *Haemophilus influenzae* isolates from Bulgaria in a pre-vaccination period / L.P. Setchanova, T. Kostyanev, R. Markovska [et al.] // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 45, № 2. – P. 81-87.
243. Serotypes, clones, and mechanisms of resistance of erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* isolates collected in Spain / L. Calatayud, C. Ardanuy, E. Cercenado [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2007. – Vol. 51, № 9. – P. 3240-3246.
244. Shifts in the Antibiotic Susceptibility, Serogroups, and Clonal Complexes of *Neisseria meningitidis* in Shanghai, China: A Time Trend Analysis of the Pre-Quinolone and Quinolone Eras / M. Chen, Q. Guo, Y. Wang [et al.] // *PLOS Medicine.* – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. e1001838.
245. Sill, M.L. Antibiotic susceptibility of invasive *Haemophilus influenzae* strains in Canada / M.L. Sill, R.S.W. Tsang // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2008. – Vol. 52, № 4. – P. 1551-1552.
246. Single-dose oral ciprofloxacin prophylaxis as a response to a meningococcal meningitis epidemic in the African meningitis belt: A 3-arm, open-label, cluster-randomized trial / M.E. Coldiron, B. Assao, A.L. Page [et al.] // *PLoS Medicine.* – 2018. – Vol. 15, № 6. – P. e1002593.
247. Skoczynska, A. Ciprofloxacin Resistance in *Neisseria meningitidis*, France / A. Skoczynska, J.-M. Alonso, M.-K. Taha // *Emerging Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 14, № 8. – P. 1322-1323.
248. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in children, South Korea / H.C. Eun, H.K. So, W.E. Byung [et al.] // *Emerging Infectious Diseases.* – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 275-281.

249. Stuart, J.M. Can infant vaccination prevent pneumococcal meningitis outbreaks in sub-Saharan Africa? / J.M. Stuart // *Trop. Med. Int. Health* – 2017. – Vol. 22, № 5. – P. 514-515.
250. Su, E.L. A combination recombinant protein and outer membrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease / E.L. Su, M.D. Snape // *Expert Review of Vaccines*. – 2011. – Vol. 10, № 5. – P. 575-588.
251. Surveillance of antimicrobial resistance in neisseria meningitidis strains isolated from invasive cases in Brazil from 2009 to 2016 / M.C. Gorla, J.M. W. Pinhata, U.J. Dias [et al.] // *Journal of Medical Microbiology*. – 2018. – Vol. 67, № 5. – P. 750-756.
252. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine / T. Pilishvili, C. Lexau, M.M. Farley [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 201, № 1. – P. 32-41.
253. Target Gene Sequencing To Characterize the Penicillin G Susceptibility of Neisseria meningitidis / M.-K. Taha, J.A. Vázquez, E. Hong [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 51, № 8. – P. 2784-2792.
254. Target Gene Sequencing To Define the Susceptibility of Neisseria meningitidis to Ciprofloxacin / E. Hong, S. Thulin Hedberg, R. Abad [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1961-1964.
255. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study / M.J. Knol, S.J.M. Hahné, J. Lucidarme [et al.] // *The Lancet Public Health*. – 2017. – Vol. 2, № 10. – P. e473-e482. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468266717301573> (дата обращения: 09.09.2021).
256. Temporal trends of invasive streptococcus pneumoniae serotypes and antimicrobial resistance patterns in Spain from 1979 to 2007 / A. Fenoll, J.J. Granizo, L. Aguilar [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2009. – Vol. 47, № 4. – P. 1012-1020.

257. The Alexander Project: The benefits from a decade of surveillance / D. Felmingham, A.R. White, M.R. Jacobs [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 56, Suppl. 2. – P. ii3-ii21.
258. The association between respiratory tract infection incidence and localised meningitis epidemics: an analysis of high-resolution surveillance data from / J. Mueller, M. Woring, S. Porgo [et al.] // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 11570.
259. The End TB Strategy / World Health Organization. – WHO, Geneva, Switzerland, 2015. – URL: https://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf.
260. The first large epidemic of meningococcal disease caused by serogroup W135, Burkina Faso, 2002 / B. Koumaré, R. Ouedraogo-Traoré, I. Sanou [et al.] // *Vaccine.* – 2007. – Vol. 25, Suppl. 1. – P. A37-41.
261. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection / R. Borrow, P. Alarcón, J. Carlos [et al.] // *Expert Review of Vaccines.* – 2017. – Vol. 16, № 4. – P. 313-328. – URL: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ierv20> (дата обращения: 09.09.2020).
262. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations / R. Acevedo, X. Bai, R. Borrow [et al.] // *Expert Rev. Vaccines.* – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. 15-30.
263. The Level of Meningococcal Carriage and Genotyping of *N. meningitidis* Strains in the Group of Labor Migrants / M.A. Koroleva, M.I. Gritsay, K.O. Mironov [et al.] // *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* – 2020. – Vol. 19, № 5. – P. 25-33.
264. The macrolide resistance genes *erm(B)* and *mef(E)* are carried by Tn2010 in dual-gene *Streptococcus pneumoniae* isolates belonging to clonal complex CC271 / M. Del Grosso, J.G.E. Northwood, D.J. Farrell, A. Pantosti // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2007. – Vol. 51, № 11. – P. 4184-4186.

265. The power and promise of population genomics: From genotyping to genome typing / G. Luikart, P.R. England, D. Tallmon [et al.] // *Nat. Rev. Genet.* – 2003. – Vol. 4, № 12. – P. 981-984.
266. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey / R.T. Tekin, E.C. Dinleyici, M. Ceyhan [et al.] // *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 1182-1189.
267. The Role of Particular Strains of *Neisseria meningitidis* in Meningococcal Arthritis, Pericarditis, and Pneumonia / P. Vienne, M. Ducos-Galand, A. Guiyoule [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 2003. – Vol. 37, № 12. – P. 1639-1642.
268. Thompson, E.A.L. Antigenic diversity of meningococcal enterobactin receptor FetA, a vaccine component / E.A.L. Thompson, I.M. Feavers, M.C.J. Maiden // *Microbiology.* – 2003. – Vol. 149, № 7. – P. 1849-1858. – URL: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.26131-0?crawler=true> (дата обращения: 31.08.2021).
269. Thornsberry, C. Ampicillin resistant *Haemophilus influenzae*. 1. Incidence, mechanism, and detection / C. Thornsberry, L. Kirven McDougal // *Postgraduate Medicine.* – 1982. – Vol. 71, № 1. – P. 133-145. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00325481.1982.11715965> (дата обращения: 23.06.2021).
270. Tomasz, A. Antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* / A. Tomasz // *Clinical Infectious Diseases.* – 1997. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. S85-88.
271. Transmission of *Neisseria meningitidis* among asymptomatic military recruits and antibody analysis / D.A. Caugant, E.A. Høiby, L. O. Frøholm [et al.] // *Epidemiology and Infection.* – 1992. – Vol. 109, № 2. – P. 241-253.
272. Trends in Antimicrobial Resistance of Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Bellvitge Hospital, Barcelona, Spain (1979-1990) / J. Liñares, R. Pallares, T. Alonso [et al.] // *Clinical Infectious Diseases.* – 1992. – Vol. 15, № 1. – P. 99-105.

273. Tristram, S. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* / S. Tristram, M.R. Jacobs, P.C. Appelbaum // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2007. – Vol. 20, № 2. – P. 368-389.
274. Ubukata, K. Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections / K. Ubukata // *J. Infect. Chemother.* – 2003. – Vol. 9, № 4. – P. 285-291.
275. Unemo, M. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, evolution, and future / M. Unemo, W.M. Shafer // *Clinical Microbiology Reviews.* – 2014. – Vol. 27, № 3. – P. 587-613.
276. Update on antimicrobial susceptibility trends among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: Report of ceftaroline activity from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2011) / R.N. Jones, H.S. Sader, R.E. Mendes, R.K. Flamm // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.* – 2013. – Vol. 75, № 1. – P. 107-109.
277. van de Beek, D. Progress and challenges in bacterial meningitis / D. van de Beek // *The Lancet.* – 2012. – Vol. 380, № 9854. – P. 1623-1624.
278. Vasemägi, A. Challenges for identifying functionally important genetic variation: The promise of combining complementary research strategies / A. Vasemägi, C. R. Primmer. – 2005. – Vol. 14, № 12. – P. 3623-3642.
279. Vipond, C. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection / C. Vipond, R. Care, I.M. Feavers // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30, Suppl. 2. – P. B10-17.
280. W135 invasive meningococcal strains spreading in South America: Significant increase in incidence rate in Argentina / A.M. Efron, C. Sorhouet, C. Salcedo [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2009. – Vol. 47, № 6. – P. 1979-1980.
281. Weinstein, M.P. Rationale for Revised Penicillin Susceptibility Breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: Coping with Antimicrobial Susceptibility in an Era of Resistance / M.P. Weinstein, K.P. Klugman, R.N. Jones // *Clinical Infectious Diseases.* – 2009. – Vol. 48, № 11. – P. 1596-1600. – URL:

- <https://academic.oup.com/cid/article/48/11/1596/348024> (дата обращения: 17.06.2021).
282. WHO. 14th Annual meeting on surveillance, preparedness and response to meningitis outbreaks in Africa & 4th Annual MenAfriNet partners' meeting: Ouagadougou, Burkina Faso, 12-15 September 2017. – Geneva: World Health Organization, 2017.
283. Whole-genome comparison of disease and carriage strains provides insights into virulence evolution in *Neisseria meningitidis* / C. Schoen, J. Blom, H. Claus [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – Vol. 105, № 9. – P. 3473-3478.
284. Yezli, S. The threat of meningococcal disease during the Hajj and Umrah mass gatherings: A comprehensive review / S. Yezli // *Travel Medicine and Infectious Disease*. – 2018. – Vol. 24. – P. 51-58.
285. Zapun, A. Resistance to β -lactams in *Neisseria* spp due to chromosomally encoded penicillin-binding proteins / A. Zapun, C. Morlot, M. K. Taha // *Antibiotics (Basel)*. – 2016. – Vol. 5, № 4. – P. 35.
286. Zhou, J. Identification of the major Spanish clones of penicillin-resistant pneumococci via the Internet using multilocus sequence typing / J. Zhou, M.C. Enright, B.G. Spratt // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2000. – Vol. 38, № 3. – P. 977-986.
287. Zouheir, Y. Emergence and spread of resistant *N. meningitidis* implicated in invasive meningococcal diseases during the past decade (2008-2017) / Y. Zouheir, T. Atany, N. Boudebouch // *The Journal of Antibiotics*. – 2019. – Vol. 72, № 3. – P. 185-188. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41429-018-0125-0> (дата обращения: 30.09.2020).
288. Zumla, A. Risk of antibiotic resistant meningococcal infections in Hajj pilgrims / A. Zumla, Z.A. Memish // *BMJ*. – 2019. – Vol. 33. – P. 5260.