

На правах рукописи

КОРОЛЁВА

Мария Александровна

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

3.2.2 - Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Научный консультант:

Акимкин Василий Геннадьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Фельдблюм Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»

Цвиркун Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, руководитель отдела эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г. Н. Габричевского»

Скрипченко Наталья Викторовна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___» _____ 2022 года в ____ час. на заседании диссертационного совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте www.crie.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гнойный бактериальный менингит (ГБМ) является одной из самых смертоносных и наиболее инвалидизирующих инфекционных заболеваний (D. van de Beek; 2012). 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 (M. Naghavi; 2017). Несмотря на значительный прогресс за последние 20 лет, в 2017 г. было зарегистрировано 5 миллионов новых случаев и 290 000 смертей от менингита (Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2017, GBD2017; 2017). 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 (K. Edmond, et al; 2010). 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 (WHO. Defeating meningitis by 2030: baseline situation analysis Geneva WHO; 2019).

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*) (A.M. Oordt-Speets, et al; 2018). 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» (A global vision for meningitis by 2030 and how to get there Wilton Park, UK2017; 2017). 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 (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). 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 количества случаев и смертей от бактериального менингита, предупреждаемого с помощью вакцин; 3) снизить инвалидность и улучшить 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.

Степень разработанности темы

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 в РФ, 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 впервые комплексно изучить эпидемиологические особенности ГБМ в РФ за длительный период наблюдения. До проведения настоящего исследования:

- ✓ 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 менингококковой инфекции (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 генерализованной формы МИ (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 указала на 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.

Внедрения результатов

Результаты проведенных исследований использованы при разработке нормативно-методических документов, аналитических обзоров и научных исследований, посвященных 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.

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 91 научная работа, из которых 24 – 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 Апробационного 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, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2011, 2013, 2015, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 гг.); 11th meeting of the European meningococcal disease society (Любляна, 2011); X, XI съезде Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» (Москва, 2012, 2017); III Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы бактериальных и вирусных менингитов» (Москва, 2012); XVIII International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC) (Вюрцбург, 2012); 12th meeting of the European meningococcal disease society (Лойперсдорф, 2013); 13th meeting of European Meningococcal Disease Society (EMGM) (Амстердам, 2015); Meningitis Research Foundation Conference (MRF)

(Лондон, 2015); IX, X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная Диагностика» (Москва, 2017, 2018); XX международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (Москва, 2018); 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, XI Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2019, 2020); 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); 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); 4-м Евро-Азиатском Саммите специалистов по пневмококковой инфекции (Санкт-Петербург, 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); Российской научно-практической онлайн конференции «Управляемые и другие социальнозначимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2021); 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).

Соответствие паспорту специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология, полностью пунктам 2, 4 и частично пунктам 5, 6.

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 АБП. Автор принимал непосредственное участие в расследовании вспышки МИ и разработке противоэпидемических и профилактических мероприятий.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

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 и точного критерий Фишера.

Таблица 1 – 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 в эпидемическом процессе 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)
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)

Продолжение таблицы 1

Направление исследования	Характеристика материалов	Годы	Количество	Типы и методы исследования
Изучение чувствительности <i>S.pneumoniae</i> к АБП	Штаммы <i>S.pneumoniae</i> , выделенные из спинномозговой жидкости и крови 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 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; базы данных 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-вакцинам	Данные Pubmlst по российским штаммам менингококка серогруппы В	1988, 1989, 2018-2019	16	Индекс MenDeVar на платформе PubMLST

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика уровня и структуры заболеваемости гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации

Анализ многолетних данных заболеваемости ГБМ в РФ выявил, что этиологическими агентами ГБМ в 83% случаев явились 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 также наблюдается рост показателя заболеваемости ГФМИ в конце изучаемого периода (рисунок 1).

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 пневмококкового менингита (ПМ) в возрасте от 45 лет и старше также закончился летально. 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.

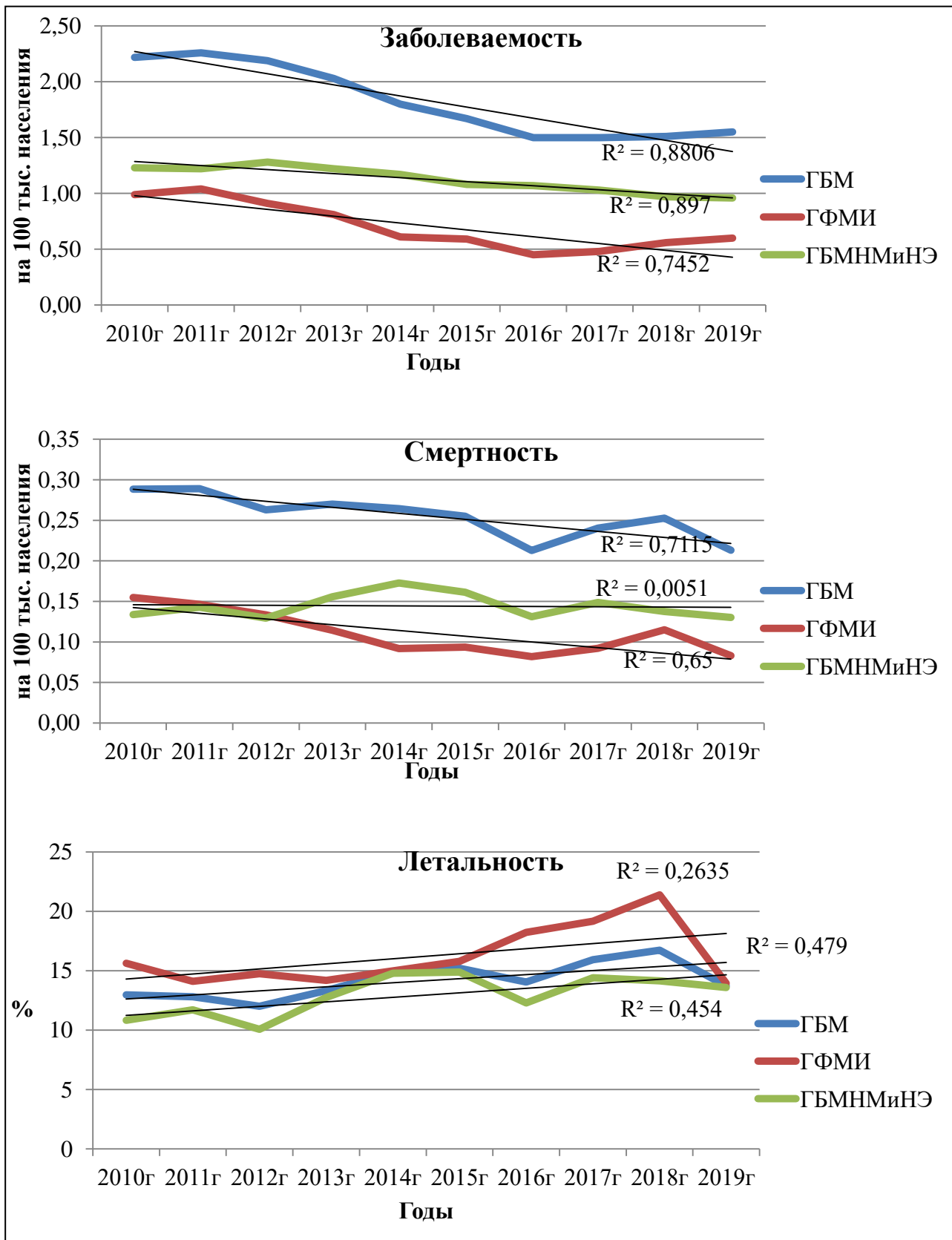


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости, смертности и летальности при ГБМ, ГФМИ и ГБМНМиНЭ в РФ за период 2010-2019 гг.

Эпидемиологическая характеристика вспышки менингококковой инфекции в г. Новосибирске

На фоне роста заболеваемости за период 2016-2019 гг. со средним темпом 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:P1.5-2,10:F3-5:ST-75(cc1), которые 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., претерпевшим некоторые генетические изменения относительно штаммов, выделенных до 2018 г., что, возможно, объясняет их эпидемический потенциал (рисунок 2).

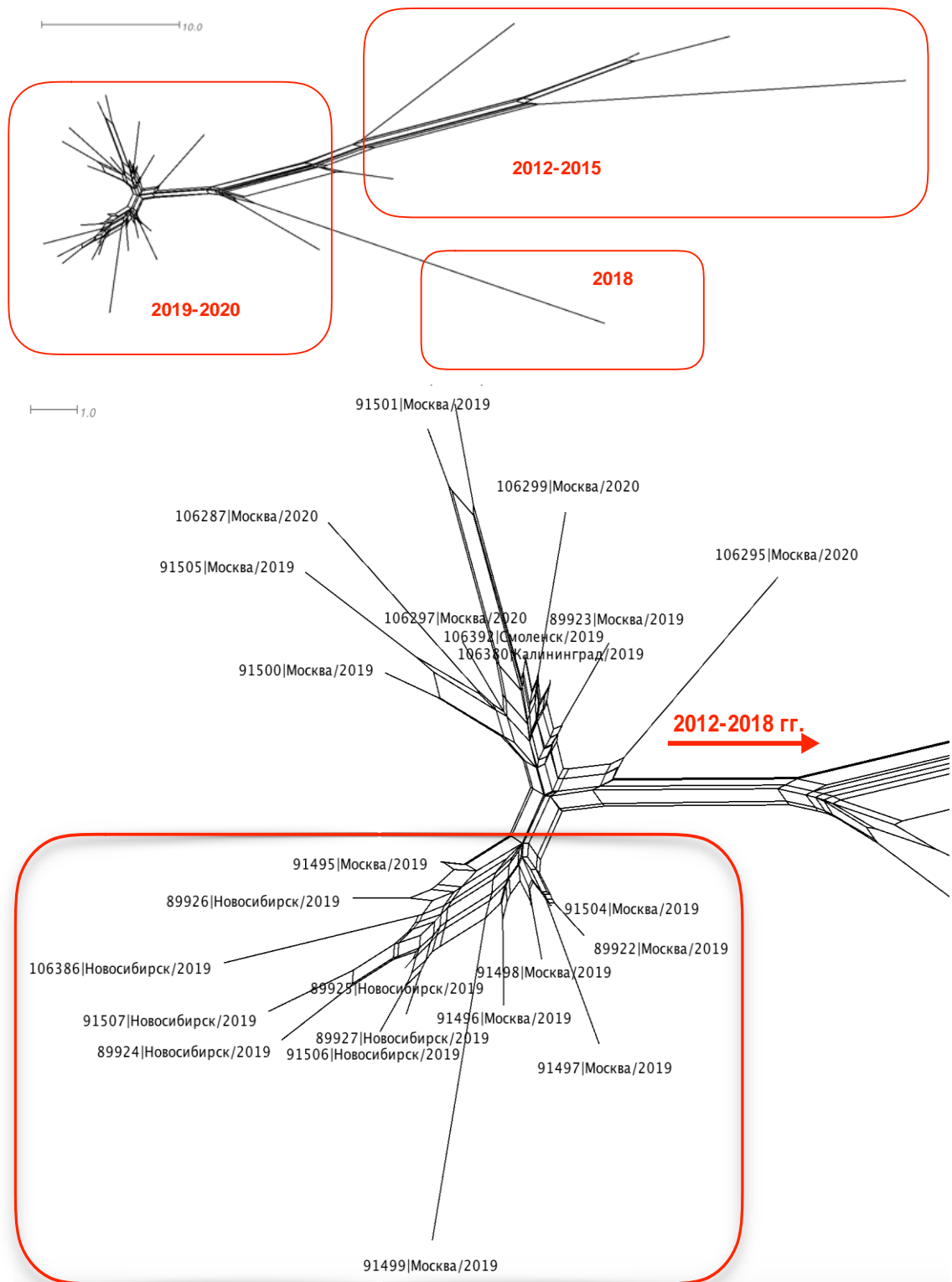


Рисунок 2 – Генетические взаимоотношения штаммов *N. meningitidis* ST-75 на основании полногеномных данных

Эпидемиологические особенности носительства менингококковой инфекции

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.

Фенотипические свойства основных возбудителей гнойного бактериального менингита и их чувствительность к антибактериальным препаратам

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 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% (рисунок 3).

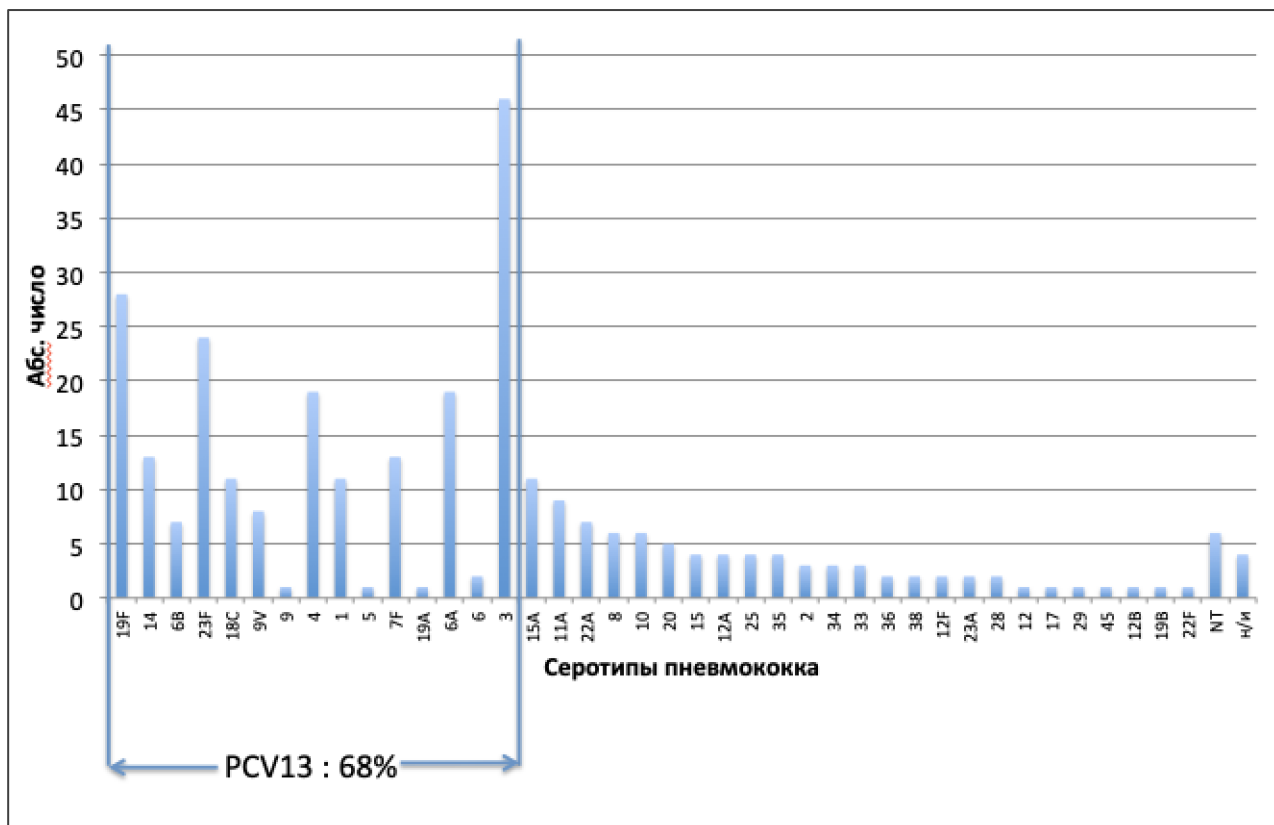


Рисунок 3 – Серотиповая характеристика штаммов *S.pneumoniae*, выделенных при пневмококковом менингите в РФ и покрытие 13-валентной полисахаридной конъюгированной вакциной

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.

В рамках настоящего исследования впервые 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) (таблица 2).

Таблица 2 – 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	–	–

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). 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.

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. 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.

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

В РФ с 2013 г. отмечен ежегодный рост числа случаев МИ, вызванной ранее редкой серогруппой W. Первая в мире вспышка ГФМИ, вызванная W-менингококком, 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-клону». Данное обстоятельство явилось дополнительным аргументом в пользу расширения существующей тактики вакцинопрофилактики в стране многокомпонентными вакцинами (рисунок 4).

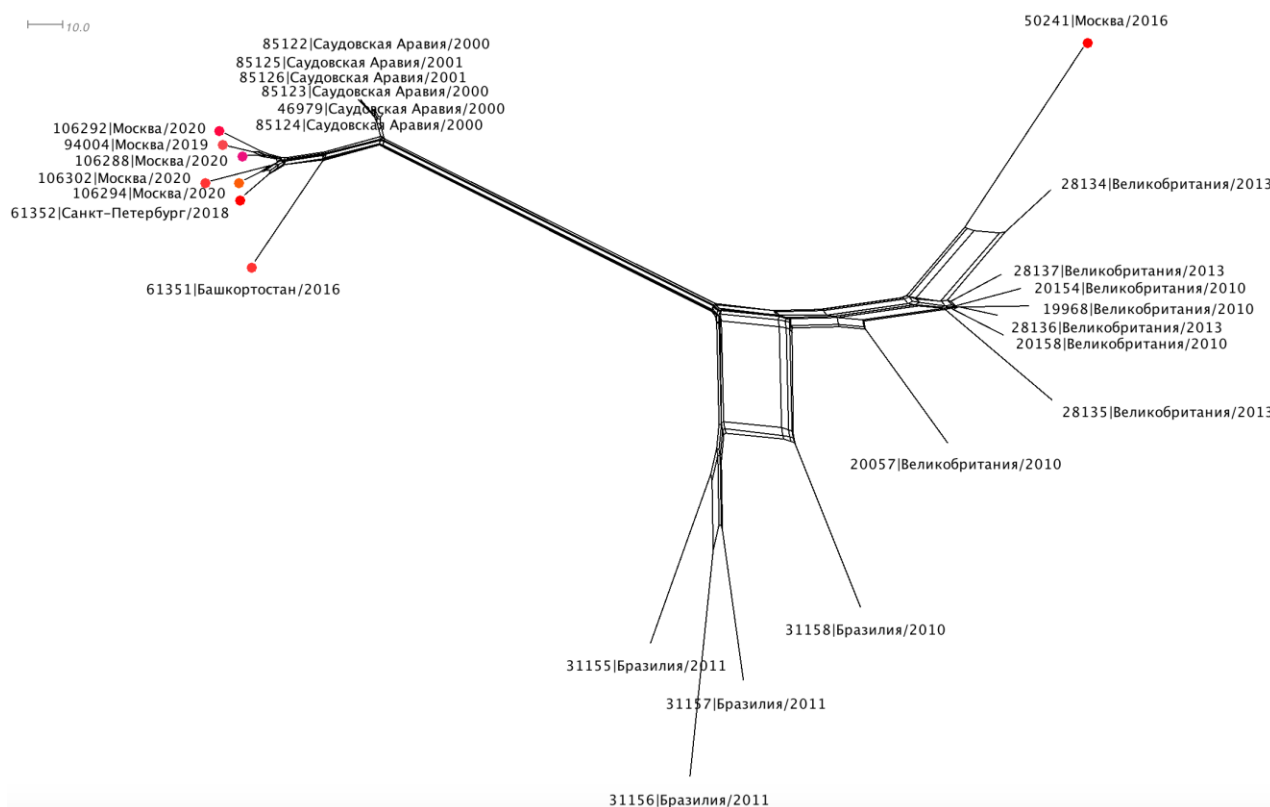


Рисунок 4 – Генетические взаимоотношения штаммов *N. meningitidis* ST-11 на основании полногеномных данных

**Научно-обоснованные подходы по совершенствованию
микробиологического и молекулярно-генетического мониторинга
в системе эпидемиологического надзора
за гнойным бактериальным менингитом**

Функционирование оптимизированной системы эпидемиологического мониторинга в части его эпидемиологической, 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 неизвестные ранее в мире российские генотипы менингококка; установить полногеномные характеристики штаммов менингококка. Совершенствование молекулярно-генетического 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 носительский негруппируемый и устойчивый к ципрофлоксацину клон менингококка, явившийся причиной нескольких случаев ГФМИ в Европе; установить генетическую близость российских штаммов серогруппы W к гипервирулентному «хадж-клон», 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. Алгоритм информационных потоков и передачи биоматериала, разработанный и используемый в данной работе изображен на рисунке 5.

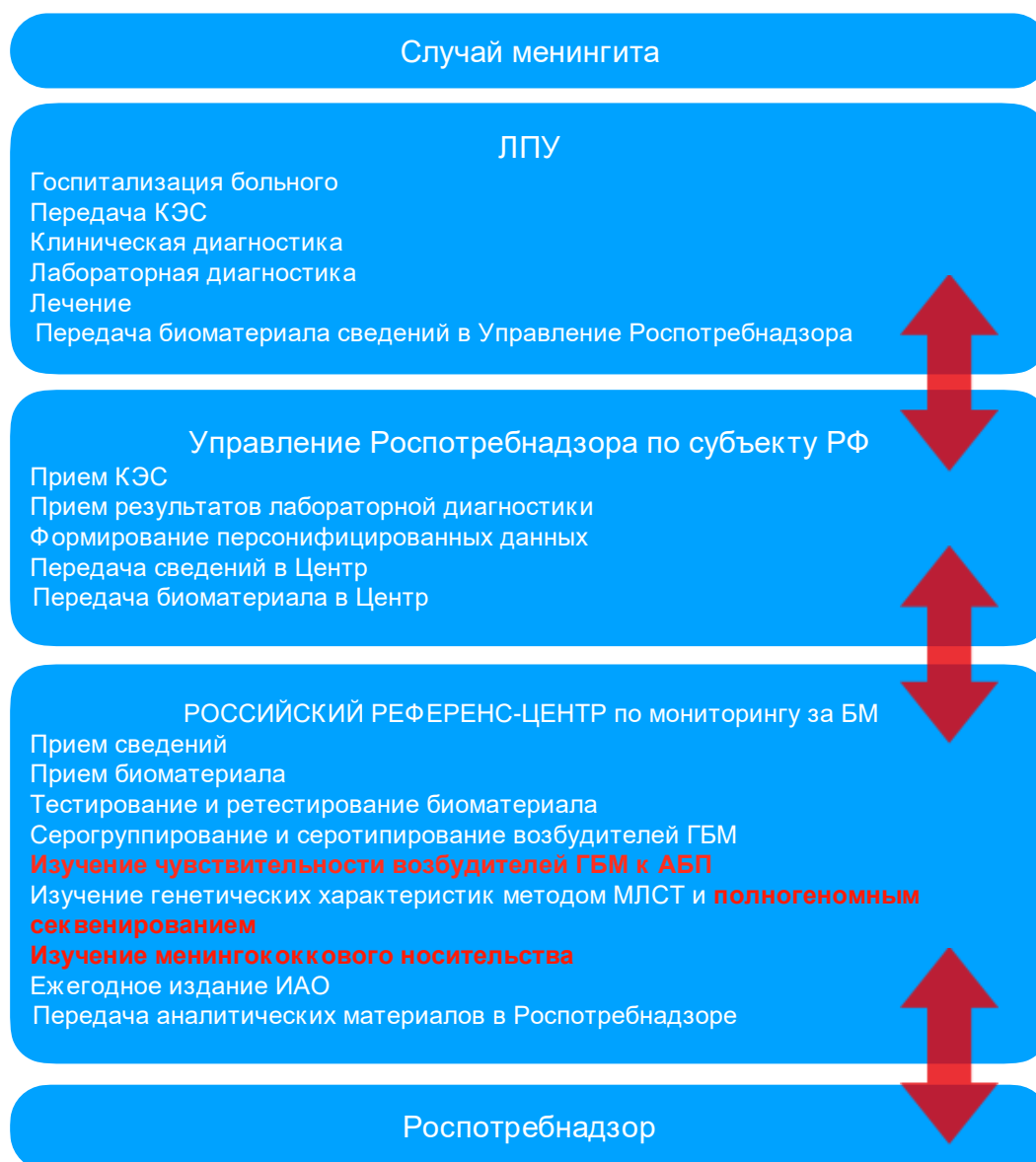


Рисунок 5 – Алгоритм информационных потоков и передачи биоматериала от больных ГБМ из регионов РФ в Референс-Центр

Оптимизация системы мер по вакцинопрофилактике гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации

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 тактики, согласно которой вакцинация проводилась при возникновении вторичного инвазивного заболевания в течение одного месяца (рисунок 6).

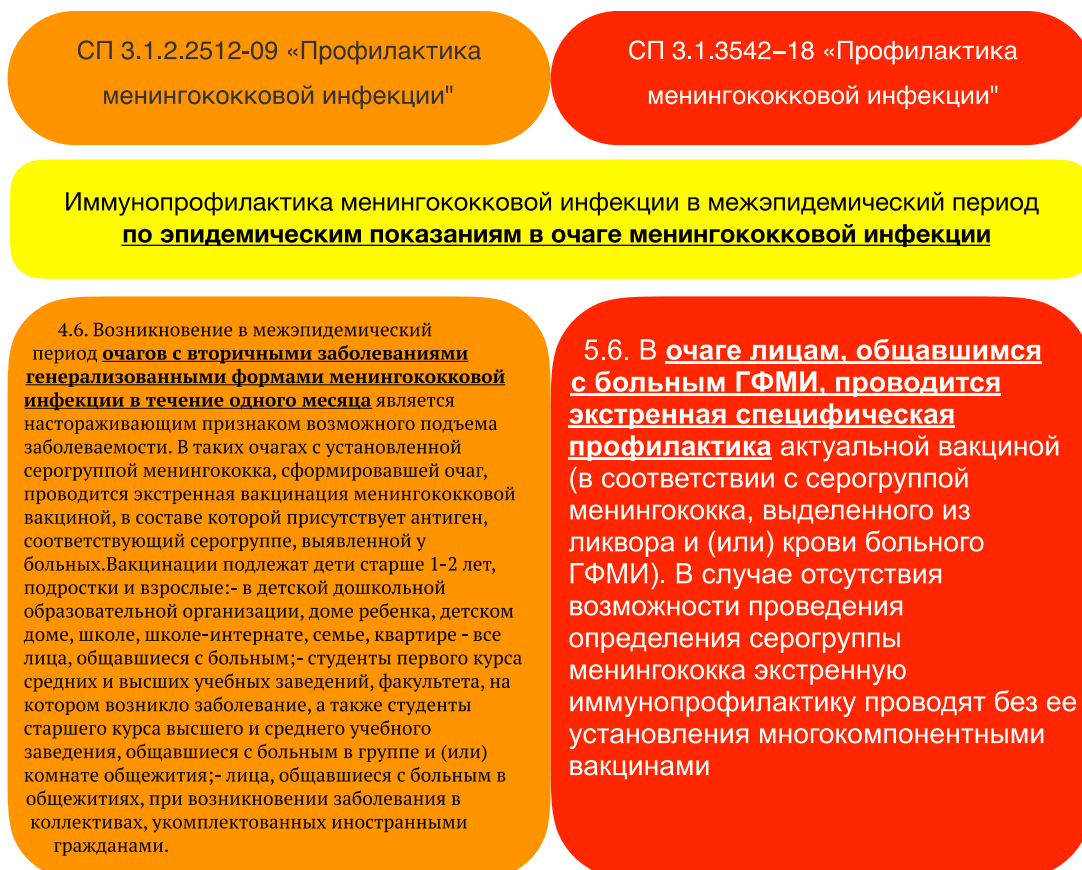


Рисунок 6 – Оптимизации тактики вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в межэпидемический период по эпидемическим показаниям в очаге менингококковой инфекции

Кроме того, новая версия документа предусматривает иммунопрофилактику МИ среди лиц из групп риска по инфицированию и заболеванию. Ранее такая тактика отсутствовала (рисунок 7). 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.).

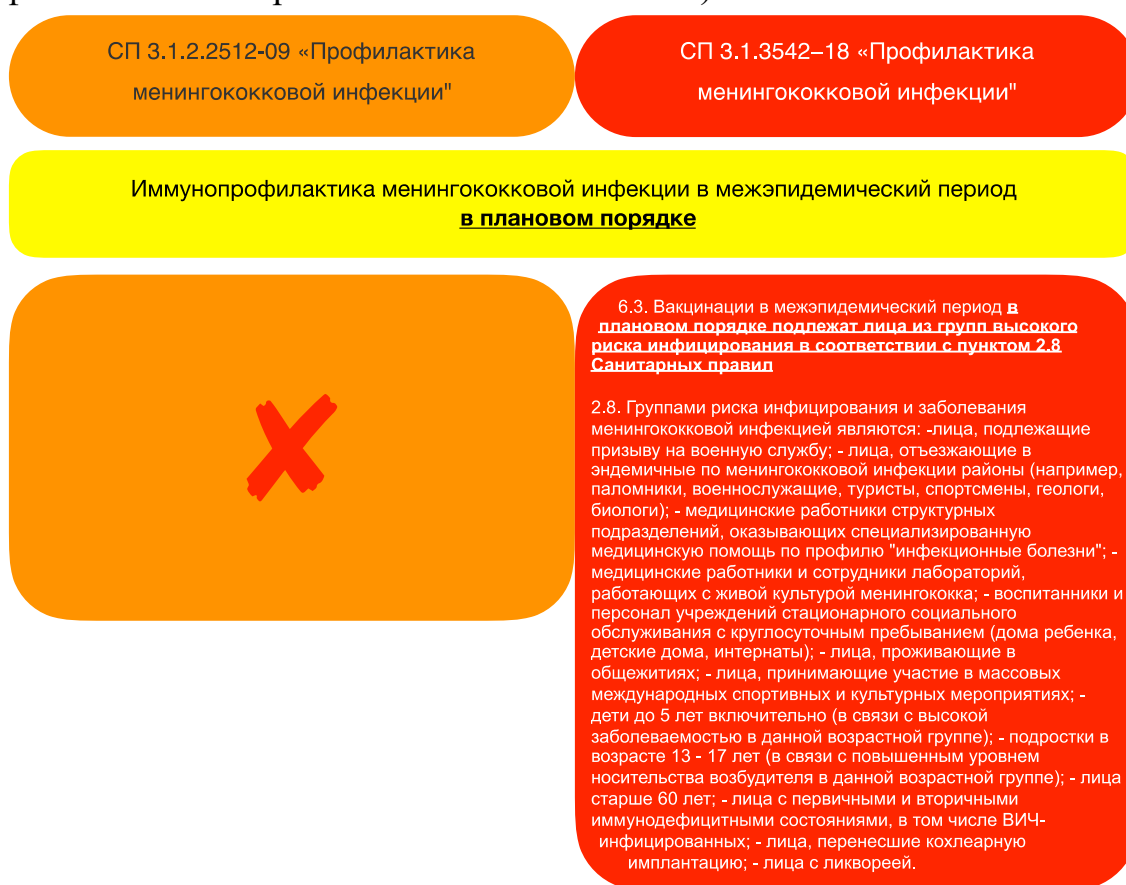


Рисунок 7 – Оптимизации тактики вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в межэпидемический период по эпидемическим показаниям в очаге менингококковой инфекции

Даны 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 против менингококковой инфекции детей и взрослых из групп риска. Предложения отражены в Распоряжении Правительства РФ от 29 марта 2021 г. № 774-р об в части утверждения прилагаемого плана мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года.

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:P1.5-2,10:F3-5:ST-75(cc1), 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Королева, И.С. О совершенствовании эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, Л.В. Спирихина, А.М. Грачева, М.А. Королева // Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней в России и странах ближнего зарубежья: тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 23-26 мая 2006. – Самара, 2006. – С. 87-89.

2. Королева, И.С. О совершенствовании эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, Л.В. Спирихина, А.М. Грачева, М.А. Королева // Тезисы на VII съезд инфекционистов, 25-27 октября 2006. – Нижний Новгород, 2006. – С. 22.
3. **Королева, И.С. Совершенствование эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, Л.В. Спирихина, А.М. Грачева, М.А. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 4. – С. 31-35.**
4. **Королева, И.С. Современные особенности менингококковой инфекции / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, А.М. Грачева, М.А. Королева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2006. – № 4. – С. 16-20.**
5. Королева, И.С. Перспективы совершенствования эпидемиологического надзора за гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, Л.В. Спирихина, И.М. Закроева, А.М. Грачева, Г.Ф. Лазикова, Н.А. Кошкина, М.А. Королева // Материалы IX Всероссийского съезда научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – 2007. – Т. 1. – С. 156.
6. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, Л.В. Спирихина, М.А. Королева // Актуальные вопросы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов: тезисы 2-й Российской конференции, 20-21 октября 2008. – Москва, 2008. – С. 27-29.
7. **Королева, И.С. Актуальные проблемы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, Л.В. Спирихина, И.М. Закроева, Т.А. Тагаченкова, М.А. Королева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 1. – С. 5-8.**
8. Королева, И.С. Менингококковая инфекция в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, М.А. Королева // Бюллетень «Вакцинация». – 2009. – Т. 59, № 3. – С. 4-6.
9. Королева, И.С. Менингококковая инфекция в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, М.А. Королева // Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных

инфекций : тезисы Всесоюзной научной конференции, 19-20 сентября 2009. – Санкт-Петербург, 2009. – С. 166-167.

10. **Королева, И.С. Основные направления и результаты научных исследований по проблеме менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, Л.В. Спирихина, А.М. Грачева, И.М. Закроева, Т.А. Тагаченкова, М.А. Королева, К.О. Миронов, Г.А. Шипулин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 40-44.**
11. Королева, И.С. Эпидемиологический надзор за генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, М.А. Королева, Т.А. Тагаченкова // Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария. – 2009. – № 1. – С. 4-7.
12. **Королева, И.С. Использование некоторых параметрических характеристик для изучения эпидемиологических особенностей менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, Л.В. Спирихина, И.М. Закроева, Т.А. Тагаченкова, М.А. Королева // ЖМЭИ. – 2010. – № 2. – С. 20-24.**
13. Королева, И.С. Менингококковая инфекция в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, М.А. Королева, Тагаченкова Т.А. // Медицинский алфавит. Эпидемиология и санитария. – 2010. – № 1. – С. 6-9.
14. Королева, М.А. Меры по повышению результативности лабораторной диагностики бактериальных менингитов в Российской Федерации / М.А. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, И.С. Королева // Материалы III Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, 28-30 марта 2011. – Москва, 2011. – Т. 9, приложение 1. – С. 184.
15. Королева, М.А. Совершенствование методов лабораторной диагностики гнойных бактериальных менингитов / М.А. Королева, И.М. Закроева, Г.В. Белошицкий, И.С. Королева // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2011. – № 2. – С. 22-23.
16. Королева, И.С. Эпидемиологическая ситуация по бактериальным менингитам в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, Л.В. Спирихина, М.А. Королева // Актуальные проблемы бактериальных и вирусных менингитов: тезисы на конференцию, 8-9 октября 2012. – Москва, 2012. – С. 26.
17. Королева, И.С. Эпидемиологические аспекты гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, М.А. Королева // Итоги и перспективы обеспечения

эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации: тезисы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. 12-13 апреля 2012. – Москва, 2012. – Т. 2, № 1-2. – С. 546.

18. Королева, М.А. Результаты исследования биоматериала от больных гнойными бактериальными менингитами из различных регионов Российской Федерации / М.А. Королева, К.О. Миронов, И.С. Королева // Актуальные проблемы бактериальных и вирусных менингитов: тезисы на конференцию, 8-9 октября 2012. – Москва, 2012. – С. 28.
19. Миронов, К.О. Генотипирование *Neisseria meningitidis*, циркулирующих в регионах России / К.О. Миронов, И.С. Королева, М.А. Королева // Актуальные проблемы бактериальных и вирусных менингитов: тезисы на конференцию, 8-9 октября 2012. – Москва, 2012. – С. 38.
20. **Королева, И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации – десятилетнее наблюдение / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, М.А. Королева, И.М. Закроева, Л.В. Спирихина, К.О. Миронов, Г.А. Шипулин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 2. – С. 15-20.**
21. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации – десятилетнее наблюдение / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, М.А. Королева, И.М. Закроева, Л.В. Спирихина // Сборник научных трудов к 50-летию Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2013. – С. 120-124.
22. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации за 2002-2011 годы / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, М.А. Королева, И.М. Закроева, Л.В. Спирихина // Тезисы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, 25-27 марта 2013 / Инфекционные болезни. – Москва, 2013. – Т. 11, приложение 1. – С. 209-210.
23. Королева, И.С. Результаты эпидемиологического мониторинга за бактериальными менингитами на территории Российской Федерации // И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, М.А. Королева // Медицинский Алфавит. – 2013. – № 1. – С. 8-11.
24. Королева, М.А. Новый этап в деятельности Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами. Результаты / М.А. Королева, К.О. Миронов, И.С. Королева // Тезисы V Ежегодного

Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, 25-27 марта 2013 / Инфекционные болезни. – Москва, 2013. – Т. 11, приложение 1. – С. 210.

25. Королева, М.А. Результаты исследования биоматериала от больных гнойными бактериальными менингитами из различных регионов Российской Федерации / М.А. Королева, К.О. Миронов, И.С. Королева // Сборник научных трудов к 50-летию Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2013. – С. 129-131.
26. Миронов, К.О. Генетическая характеристика возбудителей гнойных бактериальных менингитов методом мультилокусного секвенирования-типирования / К.О. Миронов, А.Е. Платонов, О.П. Дрибноходова, М.Л. Яковенко, М.А. Королева, Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, Г.А. Шипулин // Сборник научных трудов к 50-летию Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора. – Москва, 2013. – С. 187-189.
27. **Миронов, К.О. Генетическое типирование *Neisseria meningitidis*, циркулирующих в различных регионах России / К.О. Миронов, М.А. Королева, И.С. Королева, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 2. – С. 36-40.**
28. Миронов, К.О. Результаты генотипирования российских штаммов *Neisseria meningitidis* в 2012 году / К.О. Миронов, А.Е. Платонов, О.П. Дрибноходова, М.А. Королева, В.И. Кусева, М.Л. Яковенко, А.П. Сафонова, С.В. Матосова, И.С. Королева, Г.А. Шипулин // Тезисы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, 25-27 марта 2013 / Инфекционные болезни. – Москва, 2013. – Т. 11, приложение 1. – С. 268.
29. Королева, М.А. Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в историческом и современном аспектах / М.А. Королева, В.И. Покровский, К.О. Миронов, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, А.А. Мельникова, Н.А. Кошкина, И.С. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 2. – С. 52-56.
30. Белошицкий, Г.В. Серотиповой пейзаж инвазивных пневмококков в Российской Федерации / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – № 2. – С. 19-25.

31. Королева, И.С. Менингококковая инфекция в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, М.А. Королева // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. – 2015. – № 1. – С. 27-28.
32. Королева, И.С. Серогрупповой пейзаж *Neisseria meningitidis* в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, М.А. Королева // Тезисы на VII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням, 30 марта – 1 апреля 2015 / Инфекционные болезни. – Москва, 2015. – Т. 13, приложение 1. – С. 169.
33. Королева, М.А. Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации в 2013 году / М.А. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Закроева, И.С. Королева // Тезисы на VII Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням, 30 марта – 1 апреля 2015 / Инфекционные болезни. – Москва, 2015. – Т. 13, приложение 1. – С. 169-170.
34. Королева, И.С. Современная эпидемическая ситуация по менингококковой инфекции в Российской Федерации и возможности вакцинопрофилактики / И.С. Королева, М.А. Королева, Г.В. Белошицкий // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. – 2016. – № 1. – С. 15-17.
35. **Королева, И.С. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, М.А. Королева, А.А. Мельникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – № 5. – С. 6-13.**
36. Королева, М.А. Динамика чувствительности к антибактериальным препаратам московских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* в 2006-2015 годах / М.А. Королева, И.С. Королева, И.М. Закроева, И.М. Грубер. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – № 3. – С. 7-15.
37. Белошицкий, Г.В. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации: текущая ситуация / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Тезисы на IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням, 27-29 марта 2017. – Москва, 2017. – С. 37-38.
38. Белошицкий, Г.В. Эпидемиологическая характеристика пневмококкового менингита в Российской Федерации в 2016 г. / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Тезисы на XI съезд Всероссийского научно-практического Общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, 16-17 ноября 2017. – Москва, 2017. – С. 329.
39. Королева, И.С. Состояние проблемы менингококковой инфекции / И.С. Королева, М.А. Королева // Тезисы на IX Ежегодный Всероссийский

Конгресс по инфекционным болезням, 27-29 марта 2017. – Москва, 2017. – С. 140.

40. Королева, И.С. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации / И.С. Королева, М.А. Королева, Г.В. Белошицкий // Тезисы на XI съезд Всероссийского научно-практического Общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, 16-17 ноября 2017. – Москва, 2017. – С. 331.
41. **Королева, И.С. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильных инфекций в российской Федерации / И.С. Королева, М.А. Королева, А.А. Мельникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2017. – № 6. – С. 63-68.**
42. Королева, М.А. Динамика чувствительности московских инвазивных *Neisseria meningitidis* к антибактериальным препаратам / М.А. Королева, И.С. Королева, И.М. Закроева, И.М. Грубер // Тезисы на IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням, 27-29 марта 2017. – Москва, 2017. – С. 141-142.
43. Королева, М.А. Чувствительность российских штаммов *Haemophilus influenzae* к антибактериальным препаратам / М.А. Королева, И.С. Королева, И.М. Грубер, Л.С. Черкасова // Тезисы на IX Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням, 27-29 марта 2017. – Москва, 2017. – С. 141.
44. **Королева, М.А. Фенотипическая характеристика и динамика чувствительности к антибактериальным препаратам российских штаммов *Haemophilus influenzae* за период 2004-2016 года / М.А. Королева, И.С. Королева, И.М. Грубер, Л.С. Черкасова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 2. – С. 36-44.**
45. Миронов, К.О. Генотипирование *Neisseria meningitidis*, вызвавших ГФМИ на территории Москвы в 2016 году / К.О. Миронов, В.А. Животова, С.В. Матосова, О.Ю. Шипулина, М.Л. Маркелов, И.А. Гоптарь, А.В. Валдохина, Е.В. Пимкина, К.В. Кулешов, М.А. Королева, И.С. Королева, М.В. Нагибина, Ю.Я. Венгеров, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин // Молекулярная Диагностика 2017: тезисы на IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, 18-20 апреля 2017. – Москва: ГК «Космос», 2017. – Т. 1. – С. 223-225.
46. **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, К.В. Кулешов, О.Ю. Шипулина, И.А. Гоптарь, А.В. Валдохина, М.А. Королева, И.С. Королева, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. – 2017. – № 4. – С. 33-38.
47. Платонов, А.Е. Генетическая характеристика изолята *Neisseria meningitidis*, вызвавшего летальную менингококковую инфекцию у пациента с атипичным гемолитико-уремическим синдромом, находившемся на терапии препаратом «экулизумаб» / А.Е. Платонов, К.О. Миронов, С.В. Матосова, О.Б. Дадалова, М.А. Королева, И.С. Королева, Г.А. Шипулин // *Молекулярная Диагностика 2017: тезисы на IX Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, 18-20 апреля 2017*. – Москва: ГК «Космос», 2017. – Т. 1. – С. 225-227.
48. Грубер, И.М. Изучение свойств штаммов *Streptococcus pneumoniae* разного происхождения и выделенных из них экспериментальных белоксодержащих препаратов / И.М. Грубер, Е.А. Асташкина, Е.А. Курбатова, Н.К. Ахматова, О.М. Кукина, М.А. Королева, Г.В. Белошицкий, Д.С. Воробьев, Н.Е. Ястребова, Л.С. Черкасова. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия // Тезисы XX международного конгресса МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии, 23-25 мая 2018*. – Москва, 2018. – Т. 20, приложение 1. – С. 17.
49. Животова, В.А. Генотипирование *Neisseria meningitidis*, вызвавших ГФМИ на территории Москвы с помощью массового параллельного секвенирования / В.А. Животова, К.О. Миронов, С.В. Матосова, О.Ю. Шипулина, К.Ф. Хафизов, А.С. Сперанская, И.А. Гоптарь, Е.В. Пимкина, К.В. Кулешов, М.А. Королева, И.С. Королева, М.В. Нагибина, Ю.Я. Венгеров, А.Е. Платонов, Г.А. Шипулин // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 26-28 февраля 2018*. – Москва, 2018. – С. 75-76.
50. Животова, В.А. Характеристика изолятов *Neisseria meningitidis* на основании полногеномных данных, полученных с использованием полупроводникового секвенирования / В.А. Животова, К.О. Миронов, К.Ф. Хафизов, Е.В. Пимкина, М.А. Королева, И.С. Королева, Г.А. Шипулин // *Молекулярная диагностика 2018 : сборник трудов*

Международной научно-практической конференции. – Москва, 2018. – С. 143-146.

51. Королева, М.А. Состояние лабораторной диагностики гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации / М.А. Королева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 26-28 февраля 2018. – Москва, 2018. – С. 110.
52. **Королева, М.А. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, в мире и в Российской Федерации / М.А. Королева, К.О. Миронов, И.С. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2018. – № 3. – С. 16-23.**
53. Белошицкий, Г.В. Основные эпидемиологические характеристики пневмококкового менингита в Российской Федерации в 2017 году / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева, Д.Г. Орлова // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2019. – С. 23.
54. Королева, М.А. Состояние лабораторной диагностики гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации / М.А. Королева, И.С. Королева, Г.В. Белошицкий // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2019. – С. 91.
55. **Королева, М.А. Чувствительность к антибактериальным препаратам *Streptococcus pneumoniae* вызвавших менингит в городе Москве / М.А. Королева, И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Грубер // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2019. – № 1. – С. 63-68.**
56. Королева, М.А. Чувствительность к антибактериальным препаратам *Streptococcus pneumoniae*, вызвавших менингит в Москве / М.А. Королева, И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, И.М. Грубер // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – Москва, 2019. – С. 91.
57. Белошицкий, Г.В. Заболеваемость пневмококковым менингитом в 2018 году среди детей в возрасте до 5 лет на территории российской Федерации

- / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Актуальные проблемы педиатрии : сборник тезисов XII конгресса перинатологии России с международным участием, 21-23 февраля 2020. – Москва, 2020. – С. 17.
58. Белошицкий, Г.В. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации в 2019 году / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы : материалы Всероссийской научно-практической интернет конференции с международным участием, 19-20 октября 2020. – Москва, 2020. – С. 7.
59. Белошицкий, Г.В. Серотиповой пейзаж инвазивных пневмококков выделенных в Российской Федерации от больных пневмококковым менингитом в 2019 г. / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика : материалы XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7-9 сентября 2020. – Москва, 2020. – С. 29.
60. Грицай, М.И. Заболеваемость менингококковой инфекцией в Москве / М.И. Грицай, М.А. Королева, И.С. Королева // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика : материалы XI Всероссийского ежегодного Конгресса, 12-13 октября 2020 / Журнал Инфектологии. – Санкт-Петербург, 2020. – Т. 12, № 4, приложение 1. – С. 53-55.
- 61. Грицай, М.И. Эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекции в Москве / М.И. Грицай, М.А. Королева, Н.Н. Фомкина, И.С. Королева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 56-62.**
62. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и актуальность мер профилактики / И.С. Королева, М.А. Королева, М.И. Грицай // Журнал Поликлиника. – 2020. – Т. 2, № 1. – С. 47-50.
63. Королева, М.А. Заболеваемость гнойным бактериальным менингитом в Российской Федерации и показатели летальности / М.А. Королева, М.И. Грицай, И.С. Королева // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика : материалы XI Всероссийского ежегодного Конгресса, 12-13 октября 2020 / Журнал Инфектологии. – Санкт-Петербург, 2020. – Т. 12, № 4, приложение 1. – С. 74-75.
64. Королева, М.А. Менингококковое носительство среди трудовых мигрантов / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов, Н.Н. Фомкина, И.С. Королева, И.И. Гапонова, А.С. Есьман, В.П. Буланенко, Ю.Г. Янушевич, А.А. Шеленков, В.В. Каптелова, Ю.В. Михайлова // Современные проблемы эпидемиологии, микробиологии и гигиены : материалы XII Всероссийской научно-практической конференции

- молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора, 21-22 октября 2020. – Ростов-на-Дону, 2020. – С. 53-56.
65. Королева, М.А. Серогрупповая характеристика российских штаммов менингококка / М.А. Королева, И.С. Королева, М.И. Грицай // Менингококковая инфекция – недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы : материалы Российской научно-практической конференции, 11-12 февраля 2020. – Санкт-Петербург, 2020. – Т. 12, № 1, приложение 1. – С. 17.
66. Королева, М.А. **Уровень менингококкового носительства и генотипирование штаммов *N. meningitidis* в группе трудовых мигрантов** / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов, Н.Н. Фомкина, И.С. Королева, И.И. Гапонова, А.С. Есьман, В.П. Буланенко, Ю.Г. Янушевич, А.А. Шеленков, В.В. Каптелова, Ю.В. Михайлова // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика.** – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 25-33.
67. Королева, М.А. Эпидемиологические особенности менингита, вызванного гемофильной палочкой / М.А. Королева, М.И. Грицай // Актуальные проблемы педиатрии : сборник тезисов XII конгресса перинатологов России с международным участием, 21-23 февраля 2020. – Москва, 2020. – С. 100.
68. Королева, М.А. Эпидемиологические проявления вспышки менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы А в Новосибирске в 2019 году / М.А. Королева, М.И. Грицай, М.О. Миронов, Е.А. Ярыгина, А.В. Валдохина, Ю.Г. Янушевич, Ю.В. Михайлова, А.С. Сперанская, А.А. Мельникова, И.С. Королева // Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы : материалы Всероссийской научно-практической интернет конференции с международным участием, 19-20 октября 2020. – Москва, 2020. – С. 14.
69. Королева, М.А. Этиология гнойного бактериального менингита в Российской Федерации / М.А. Королева, И.С. Королева, М.И. Грицай // Инфекционные болезни в современном мире: диагностика, лечение и профилактика : материалы XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием, 7-9 сентября 2020. – Москва, 2020. – С. 109.
70. Белошицкий, Г.В. Заболеваемость пневмококковым менингитом среди взрослого населения на территории Российской Федерации в 2015-2019 гг. / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : материалы XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным

болезням имени академика В.И. Покровского, 24-26 мая 2021. – Москва, 2021. – С. 21.

71. **Белошицкий, Г.В. Основные эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – № 1. – С. 62-70.**
72. Белошицкий, Г.В. Стафилококковый менингит в Российской Федерации / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы : сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященный 100-летию академика И.Н. Блохиной, 26-27 апреля 2021. – Нижний Новгород, 2021. – С. 83.
73. Белошицкий, Г.В. Стрептококковый менингит, обусловленный *Streptococcus agalactiae* в Российской Федерации / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы : сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященный 100-летию академика И.Н. Блохиной, 26-27 апреля 2021. – Нижний Новгород, 2021. – С. 84.
74. Белошицкий, Г.В. Эпидемиологическая характеристика пневмококкового менингита в Российской Федерации / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Управляемые и другие социальнозначимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика : материалы Российской научно-практической онлайн конференции, 3-4 февраля 2021 / Журнал Инфектологии. – Санкт-Петербург, 2021. – Т. 13, № 1, приложение 1. – С. 16.
75. **Белошицкий, Г.В. Эпидемиологическая характеристика стафилококкового менингита в Российской Федерации / Г.В. Белошицкий, И.С. Королева, М.А. Королева // Медицинский алфавит. Эпидемиология, гигиена, инфекционные болезни. – 2021. – № 18. – С. 51-54.**
76. Грицай, М.И. Сравнение показателей носительства *Neisseria meningitidis* среди различных групп населения г. Москвы / М.И. Грицай, М.А. Королева, И.С. Королева // Управляемые и другие социальнозначимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика : материалы Российской научно-практической онлайн конференции, 3-4 февраля 2021 / Журнал Инфектологии. – Санкт-Петербург, 2021. – Т. 13, № 1, приложение 1. – С. 37.

77. **Королева, М.А.** Обнаружение в Российской Федерации устойчивого к ципрофлоксацину негруппируемого штамма *Neisseria meningitidis* клонального комплекса ST-175 / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов, Ю.В. Михайлова, А.А. Шеленков, И.С. Королева // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 48-56. – doi: 10.31631/2073-3046-2021-20-4-48-56.
78. **Королёва, М.А.** Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации / М.А. Королёва, М.И. Грицай, И.С. Королева // *Управляемые и другие социальнозначимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика : материалы Российской научно-практической онлайн конференции, 3-4 февраля 2021* / Журнал Инфектологии. – Санкт-Петербург, 2021. – Т. 13, № 1, приложение 1. – С. 68.
79. **Королева, М.А.** Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в Российской Федерации / М.А. Королева, М.И. Грицай, И.С. Королева // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. – 2021. – № 1. – С. 6-11.
80. **Королева, М.А.** Эпидемиологические проявления вспышки менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы А, в Новосибирске в 2019 году / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов, Е.А. Ярыгина, А.В. Валдохина, Ю.Г. Янушевич, Ю.В. Михайлова, А.С. Сперанская, А.А. Мельникова, И.С. Королева // *Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы* – 2021. – № 2. – С. 13-21.
81. **Королева, И.С.** Мировой опыт применения менингококковых вакцин серогруппы В (обзор литературы) / Королева И.С., **Королева М.А.** // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021. - Т.20№6. - С. 100-107.
82. **Королева, М.А.** Серогрупповая характеристика инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* в Российской Федерации в Российской Федерации за 10-летний период наблюдения. / Королева М.А., Грицай М.И., Королева И.С. // *Материалы XII Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»*, 11-12 октября 2021 года, Санкт-Петербург, 2021. – Журнал Инфектология. – приложение 1. – том. 18. - №4. – с. 59
83. **Королева, М.А.** Обнаружение в Российской Федерации устойчивого к ципрофлоксацину негруппируемого штамма *Neisseria meningitidis* клонального комплекса ST-175. / Королева М.А., Грицай М.И., Миронов К.О, Михайлова Ю.В., Шеленков А.А., Королева И.С. // *Материалы XII Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей:*

диагностика, лечение и профилактика», 11-12 октября 2021 года, Санкт-Петербург. – 2021. – Журнал Инфектология. – приложение 1. – том. 18. - №4. – с. 59-60.

84. Белошицкий, Г.В. Заболеваемость пневмококковым менингитом среди детей до 15 лет на территории Российской Федерации. / Белошицкий Г.В., Королева И.С., Королева М.А. // Материалы XII Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», 11-12 октября 2021 года, Санкт-Петербург. – 2021. – Журнал Инфектология. – приложение 1. – том. 18. - №4. – с. 32
85. Koroleva, I. Incidence of invasive meningococcal disease in Russia / I. Koroleva, G. Beloshitskij, L. Spirihina, I. Zacroeva, K. Mironov, G. Shipulin, M. Koroleva // Abstract of 9-th Meeting of the European Monitoring Group on Meningococci, may 30th – 1th June 2007. – Rome, Italy, 2007. – P. 54.
86. Koroleva, I. Epidemiology of meningococcal disease in Russia / I. Koroleva, G. Beloshitskij, M. Koroleva, L. Spirihina, A. Gracheva, I. Zacroeva // Abstracts of 10th meeting of European Meningococcal Disease Society (EMGM), 17-19 June 2009. – Manchester, UK, 2009. – P. 90-91.
87. Koroleva, I.S. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Russian Federation / I.S. Koroleva, G.V. Beloshitskij, I.M. Zacroeva, M.A. Koroleva // Abstracts of 11th meeting of the European meningococcal disease society, 18-20 may 2011. – Ljubljana, Slovenia, 2011. – P. 93-94.
88. Koroleva, I. Epidemiological Surveillance for Invasive Meningococcal Disease – Russian Federation, 2010 / I. Koroleva, G. Beloshitskij, I. Zacroeva, A. Melnikova, M. Koroleva, G. Shipulin, K. Mironov // Abstracts of XVIII International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC), 9-14 September 2012. – Wurzburg, Germany, 2012. - P. 251.
89. Koroleva, I. Invasive Meningococcal Disease in Russian Federation / I. Koroleva, G. Beloshitskij, I. Zacroeva, A. Melnikova, M. Koroleva, G. Shipulin, K. Mironov // Abstracts of 12th meeting of the European meningococcal disease society, 16-19 September 2013. – Bad Loipersdorf, Austria, 2013. – P. 70.
90. Koroleva, I. Invasive Meningococcal Disease in Russian Federation / I. Koroleva, G. Beloshitskij, I. Zacroeva, M. Koroleva // Abstracts of 13th meeting of European Meningococcal Disease Society (EMGM), 14-17 June 2015. – Amsterdam, The Netherlands, 2015. – P. 51.
91. Koroleva, I.S. Epidemiological surveillance system development in Russian Federation: Purulent bacterial meningitis / I.S. Koroleva, G.V. Beloshitskij, M.A. Koroleva, I.M. Zacroeva // Abstract to MRF, 4-5 November 2015. – London, 2015. – P.30