

ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «ЦЕНТРАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ»
ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

На правах рукописи

**Грицай
Мария Игоревна**

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНИНГОКОККОВОЙ
ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

3.2.2 – Эпидемиология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Королева Ирина Станиславовна
доктор медицинских наук

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Заболеваемость менингококковой инфекцией в мире.....	13
1.2 Заболеваемость менингококковой инфекцией в Российской Федерации	27
1.3 Роль менингококкового носительства в эпидемическом процессе менингококковой инфекции	30
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
Глава 3 АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОЙ СИТУАЦИИ ПО МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В Г. МОСКВЕ	65
3.1 Заболеваемость генерализованной формой менингококковой инфекции в г. Москве.....	65
3.2 Сезонные колебания заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции в г. Москве	68
3.3 Этиологическая доля <i>N. meningitidis</i> в структуре гнойных бактериальных менингитов в г. Москве.....	72
3.4 Структура заболевших генерализованной формой менингококковой инфекции по различным группам населения.....	73
3.5 Клинические формы генерализованной формы менингококковой инфекции и серогрупповая характеристика менингококка.....	78
3.6 Показатели летальности от генерализованной формы менингококковой инфекции	81
3.7 Смертность от генерализованной формы менингококковой инфекции	86

Глава 4 ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ НОСИТЕЛЬСТВА В ИНДИКАТОРНЫХ ГРУППАХ РИСКА ВНЕ ОЧАГОВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ	89
4.1 Распространенность носительства среди школьников	89
4.2 Распространенность носительства среди студентов	92
4.3 Распространенность носительства среди трудовых мигрантов.....	94
Глава 5 ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ, ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОСИТЕЛЬСКИХ И ИНВАЗИВНЫХ ШТАММОВ МЕНИНГОКОККА.....	100
5.1 Определение уровня антимикробной резистентности штаммов менингококка к антибактериальным препаратам	100
5.2 Генотипическая характеристика штаммов менингококка	103
5.3 Обнаружение в Российской Федерации устойчивого к ципрофлоксацину негруппируемого штамма <i>N. meningitidis</i> клонального комплекса ST-175	116
Глава 6 ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА МЕНИНГОКОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	136
ВЫВОДЫ	142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	144
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Возбудителем МИ является *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), грамотрицательный диплококк, входящий в когорту облигатных патогенов человека [194].

Клинические проявления МИ разнообразны: от легкой локализованной формы (назофарингит) до жизнеугрожающей ГФМИ [116]. ГФМИ характеризуется высокими показателями летальности и частыми осложнениями после перенесенной инфекции, включая долгосрочные последствия, такие как ампутация конечностей, потеря слуха, неврологические осложнения и др. [120]. Заболевание поражает лиц всех возрастных групп, но более высокие показатели заболеваемости наблюдаются у младенцев и детей в возрасте до 5 лет, подростков [73], призывников и лиц, проживающих в условиях высокой скученности [94].

Известные факторы риска ГФМИ включают курение, скученные условия проживания, дефицит терминальных факторов комплемента [88], асплению, поездки в эпидемические районы, паломничество [22]. Было показано, что скученность проживания является одним из главных факторов риска развития менингококковой болезни, а бытовой контакт с пациентом с ГФМИ связан с повышенным риском развития инвазивного заболевания [63, 164].

В мировой практике существуют различные системы эпидемиологического надзора за МИ. Золотым стандартом определения случая ГФМИ является лабораторная диагностика, которая предусматривает идентификацию *N. meningitidis* в материале от больных ГФМИ или с подозрением на нее. Большинство систем лабораторного наблюдения за менингококковым менингитом основаны на выделении культур из СМЖ, а некоторые системы включают все клинические формы ГФМИ и основаны на выделении возбудителя из крови или других стерильных жидкостей организма. Начиная с середины 1990-х годов, для лабораторного подтверждения диагноза у пациентов с менингококковой инфекцией или с подозрением на нее используется ПЦР. В некоторых

исследованиях применение ПЦР существенно улучшило оценку тяжести менингококковой патологии [78, 195]. Поскольку подозрение на ГФМИ является показанием к раннему (в том числе догоспитальному) началу антибиотикотерапии, культуральное подтверждение может быть затруднено, тогда как применение метода ПЦР позволяет проводить идентификацию возбудителя после гибели микроорганизма [177].

Международное экспертное сообщество по надзору за менингококковой инфекцией отмечает возникновение вспышек и эпидемий МИ во многих регионах мира [195]. Так, за последние годы зафиксированы вспышки В-менингококковой инфекции в нескольких университетах США, С-менингококковой инфекции в Нигерии, Нигере, Либерии и Китае, W-менингококковой инфекции в Саудовской Аравии, Буркина Фасо, Бразилии. К числу важнейших проявлений менингококковой инфекции международное экспертное общество относит повсеместное распространение и нарастание значимости W-менингококковой инфекции и другой ассоциированной с серогруппой менингококковой инфекции (серогруппы X и Y). В этой связи внимание к менингококковой инфекции на глобальном уровне не снижается и остаются актуальными вопросы совершенствования надзора и профилактики.

В Российской Федерации продолжается 30-летний межэпидемический период с неуклонным снижением заболеваемости МИ. Однако в последние два-три года выявлены признаки осложнения эпидемиологической ситуации, а именно: рост заболеваемости, увеличение числа проблемных по заболеваемости территорий, появление очагов с групповыми случаями заболеваний, изменение возрастной структуры заболевших, увеличение значимости редких серогрупп менингококка.

Степень разработанности темы исследования

Менингококковая инфекция является проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Информационно-аналитические обзоры, которые ежегодно выпускает РЦБМ, описывают эпидемиологию МИ в РФ, в то время как заболеваемость в Москве имеет определенные особенности. Вероятно, это обусловлено активностью миграционных процессов, высокой плотностью населения и разнообразием циркулирующих штаммов.

Сообщается о появлении резистентных штаммов менингококка к различным антибактериальным препаратам. Данные по антибиотикорезистентности штаммов *N. meningitidis*, выделенных от больных ГФМИ на территории Москвы весьма ограничены и требуют изучения.

В мире широко проводятся исследования по определению уровня носительства среди подростков и молодых взрослых, однако в РФ в последнее десятилетие были проведены всего два исследования: Т.А. Максиной по определению носительства менингококка в очагах ГФМИ в Москве [2] и С.В. Сидоренко и соавт. по определению распространенности носительства среди абитуриентов военно-медицинской академии им. Кирова в Санкт-Петербурге [193]. При этом данные о распространенности носительства среди различных групп населения в Москве вне очагов весьма ограничены. Отсутствуют данные о чувствительности носоглоточных штаммов менингококка к АБП и нет данных по сравнительной характеристике биологических (в том числе генетических) свойств носительских и инвазивных штаммов менингококка.

Цель исследования

Оценка современных эпидемиологических проявлений менингококковой инфекции для совершенствования системы эпидемиологического надзора

Задачи исследования

1. Выявить и проанализировать эпидемиологические проявления менингококковой инфекции в современных условиях на примере крупного мегаполиса.
2. Организовать и провести исследование по определению уровня назофарингеального носительства менингококка вне очагов.
3. Установить уровень антимикробной резистентности и выявить фенотипические и генотипические свойства носительских и инвазивных штаммов менингококка.
4. Изыскать научно-обоснованные подходы по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией

Научная новизна исследования

1. Установлены эпидемиологические особенности менингококковой инфекции, на основании которых констатирован факт осложнения эпидемиологической ситуации на территории крупного мегаполиса, свидетельствующий о начале эпидемического подъема заболеваемости менингококковой инфекции.
2. Выявлены ранее не описанные проявления эпидемического процесса менингококковой инфекции: заболеваемость взрослых в возрастной группе 20-24 года в 2018 году превысила показатель заболеваемости детей, а ранее редкая серогруппа W в 2016 и 2017 годах заняла лидирующую позицию в серогрупповой характеристики инвазивных штаммов менингококка.
3. Впервые обнаружен новый для Российской Федерации неинкапсулированный (*NmNG*) носительский штамм менингококка ST-175 и установлены его уникальные генетические характеристики, а именно устойчивость к ципрофлоксацину и пенициллину, генетическое сходство с инвазивными европейскими штаммами и отсутствие гена *ctrA*, что ограничивает проведение ПЦР-диагностики при исследованиях материала, выделенного из носоглотки, с использованием российской тест-системы.

4. Представлена сравнительная характеристика антимикробной резистентности носительских и инвазивных штаммов менингококка, указывающая на значительно меньший уровень чувствительности к пенициллину и повышенную резистентность к ципрофлоксацину носительских штаммов по сравнению с инвазивными.

Теоретическая и практическая значимость исследования

1. Сформирован пакет эпидемиологических данных, свидетельствующий об осложнении эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции в современных условиях на территории крупного мегаполиса и указывающий на начало эпидемического подъема заболеваемости менингококковой инфекции.
2. Предложены рекомендации по определению активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции путем выявления уровня назофарингеального менингококкового носительства в индикаторных группах риска и изучения свойств выделенных от носителей штаммов менингококка.
3. Разработаны предложения по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией, которые включают выявление признаков эпидемиологического неблагополучия, определение активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в индикаторных группах риска и поиск новых и опасных клонов в популяции носительских и инвазивных штаммов менингококка.

Методология и методы исследования

Методология исследования была построена в соответствии с поставленной целью и с учетом результатов обзора литературы по теме диссертационной работы. Дизайн исследования построен с применением общенаучных подходов и специальных методов, адекватных поставленным задачам, разработана программа исследования, включающая эпидемиологические методы (описательно-

оценочные, аналитические), лабораторные и статистические методы. Полученные данные проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. С 2016 года в Москве прерван этап устойчивого снижения заболеваемости. Выявлены признаки осложнения эпидемиологической ситуации. Несмотря на преобладание заболеваемости среди детей в возрасте 0-4 года, в группе подростков и молодых взрослых зарегистрирован рост заболеваемости. В 2018 году заболеваемость взрослых в возрастной группе 20-24 года превысила заболеваемость детей.
2. Уровень носительства в группе трудовых мигрантов составил 5,7% и был выше уровня носительства в когорте школьников в 2,2 раза, а в когорте студентов – в 5 раз. Выявление в группе трудовых мигрантов высокого уровня носительства и значительно доли штаммов серогруппы Y (25%) указывает на наличие повышенного потенциала для возникновения случаев заболеваний генерализованными формами менингококковой инфекции.
3. Доля нечувствительных к бензипенициллину инвазивных штаммов менингококка составили 3,8%, а носительских – 19,5%. Уровень резистентных к ципрофлоксацину носительских штаммов оказался высоким и составил 19%. Неагглютинирующиеся носительские штаммы менингококка принадлежали к сиквенс-типу 175 (ST-175), которые, на основании данных литературы, имеют инвазивный потенциал.
4. Научно обоснованы меры по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией, включающие выявление признаков эпидемиологического неблагополучия, определение уровня носительства в индикаторных группах риска и поиск новых и опасных клонов в популяции носительских и инвазивных штаммов менингококка.

Внедрение результатов исследования

1. Методические рекомендации МР 4.2.0160-19 «Определение чувствительности основных возбудителей бактериальных менингитов (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка) к антибактериальным препаратам диффузным методом Е-тестов».
2. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2018 год».
3. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2019 год».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, 5 из которых в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации.

Степень достоверности и аprobация результатов работы

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью и достаточным объемом выборки, применением современных методов статистического и эпидемиологического анализа. Материалы диссертации представлены и обсуждены на XXII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 21-23 февраля 2020 г.), на XII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 7-9 сентября 2020 г.), на XI Всероссийском Ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 12-13 октября 2020 г.), на Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности,

перспективы» (г. Москва, 19-20 октября 2020 г.), на Российской научно-практической онлайн-конференция «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 3-4 февраля 2021 г.), на VII Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (г. Москва, 20-21 мая 2021 г.), на XIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 24-26 мая 2021 г.)

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа является завершенной научно-квалификационной работой, научные положения диссертации соответствуют паспорту специальность 3.2.2 «Эпидемиология». Результаты исследования соответствуют области исследования, специальности, конкретно пунктам 2, 5, 6 паспорта специальности эпидемиология.

Личное участие автора

Автором лично и в полном объеме выполнены все этапы диссертационного исследования, включая планирование, организацию, сбор и систематизацию данных, статистическую обработку данных и анализ. Автором лично проведен анализ заболеваемости менингококковой инфекцией в Москве, разработаны анкеты для исследований по определению уровня носительства *N. meningitidis* среди различных групп населения, обобщены, статистически обработаны и проанализированы данные анкетирования. Автор лично принимал участие в отборе материала для исследований по определению уровня носительства *N. meningitidis* и дальнейшей идентификации штаммов, включая применение бактериологических и бактериоскопических методов, серологических методов, идентификацию с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

(ПЦР-рв), а также выполнял подготовку штаммов для проведения мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) и полногеномных исследований. Доля личного участия автора в сборе, получении и накоплении научной информации составляет 100%, в анализе обобщенных результатов исследования и формулировании направлений по совершенствованию эпидемиологического надзора – 100%, при оформлении публикаций по теме диссертации – 80%.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, шести стандартных глав (обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований), выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, а также списка литературы. Диссертация написана на русском языке в объеме 171 страницы, иллюстрирована 27 таблицами и 25 рисунками. В списке литературы указано 212 источников: 16 отечественных и 196 иностранных.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Заболеваемость менингококковой инфекцией в мире

В настоящее время эпидемиологический надзор за МИ в разных частях мира ведется несколькими региональными системами: **TESSy** (The European Surveillance System – Европейская система эпидемиологического надзора в Европейском Союзе); **SIREVA** (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonias y Meningitis Bacterianas – система сети эпиднадзора за агентами, ответственными за бактериальную пневмонию и менингит в Южной Америке); региональные бюро ВОЗ: **WHO-EURO** (World Health Organization Regional Office for Europe – региональное бюро ВОЗ для стран Европы), **WHO-EMRO** (World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean – региональное бюро ВОЗ для стран Ближнего Востока), **WHO-AFRO** (World Health Organization Regional Office for Africa – региональное бюро ВОЗ для стран Африки), **WHO-SEARO** (World Health Organization Regional Office for South-East Asia – региональное бюро ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии), **WHO-WPRO** (World Health Organization Regional Office for the Western Pacific – региональное бюро ВОЗ для стран Западно-Тихоокеанского региона). На национальных уровнях эпидемиологический надзор осуществляют структуры с различными принципами контроля и профилактики заболеваний. Наиболее известным является Центр по контролю и профилактике заболеваний в Соединенных штатах Америки (Centers for Disease Control and Prevention – CDC).

В 2009 году было основано международное сообщество по борьбе с МИ – глобальная менингококковая инициатива. В состав международного совета входят более 70 специалистов, представляющих ученых, клиницистов и работников здравоохранения во всем мире, обладающих знаниями в области иммунологии,

эпидемиологии, микробиологии, общественного здравоохранения и вакцинопрофилактики МИ. С момента создания сообщества было проведено шесть глобальных и региональных совещаний, которые позволили провести всестороннее изучение актуальных проблем и опубликовать глобальные и региональные рекомендации [151].

Широкое применение вакцин изменило эпидемиологию МИ за последние двадцать лет. Многие страны включают вакцины против различных серогрупп менингококка в национальные календари вакцинации, что изменяет глобальное серогрупповое распределение штаммов *N. meningitidis* (рисунок 1).

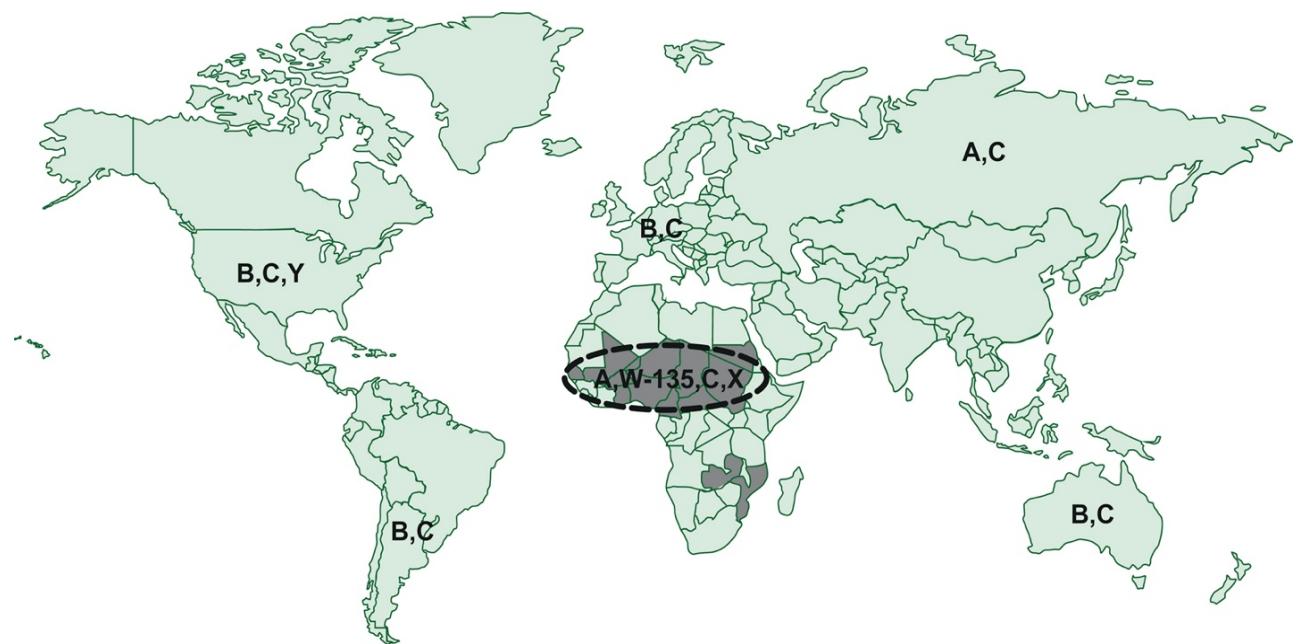


Рисунок 1 – Глобальное распространение серогрупп *N. meningitidis*, 2016 г. [151]

Эпидемиология МИ существенно различается в зависимости от географического района и времени: показатели ГФМИ составляют от <0,5-0,9 случаев на 100 тыс. населения в Северной Америке и Европе до 10-1 000 случаев на 100 тыс. населения в африканском поясе менингита [92, 109]. Заболеваемость может проявляться как в виде спорадических случаев и вспышек, так и в виде крупных эпидемий.

Несмотря на ограниченные данные из некоторых регионов мира и постоянные изменения, современные эпидемиологические особенности МИ могут быть обобщены по регионам.

На сегодняшний день самая высокая заболеваемость наблюдается в менингитном поясе Африки к югу от Сахары [81]. Африканский пояс менингита включает в себя 26 стран. В этой зоне бремя болезни, как правило, велико: ежегодно регистрируется от 7 до 180 тысяч случаев. ВОЗ сообщила о 26 029 случаях менингита в африканском поясе менингита в 2016 году и о 2 080 летальных исходах, общий коэффициент летальности составил 8% [58, 208].

Система эпидемиологического надзора основана на клиническом определении случая, и внедрена на дозорных территориях. Используемое стандартное определения случая включает внезапное начало лихорадки с менингеальными признаками, а именно: сильная головная боль, ригидность затылочных мышц, измененное сознание.

Менингококковая инфекция встречается в Африке уже более 100 лет, но серогрупповое распределение штаммов, вызывавших первые вспышки, неизвестно, по крайней мере, с 1940-х годов преобладающей серогруппой была серогруппа A [85, 202]. Эпидемии начинаются в начале засушливого сезона и внезапно прекращаются с наступлением сезона дождей, уровень летальности обычно колеблется между 10% и 15% [88, 124]. Как и при менингококковой инфекции, вызванной штаммами других серогрупп, вспышки серогруппы A вызваны глобальным распространением ограниченного числа генетически определенных клонов. В середине 1990-х годов эпидемии, обусловленные сиквенс типом ST 5 субгруппы III произошли в Судане, Чаде, Эфиопии, Кении и Танзании [47] с распространением на Замбию и Центрально-Африканскую Республику [59].

С 2010 года в странах африканского пояса организована массовая кампания вакцинации конъюгированной вакциной против менингококка серогруппы A MenAfriVac (Meningococcal A Conjugate vaccine, Менингококковая конъюгированная вакцина против серогруппы A), когда за год было привито от 250 до 300 миллионов жителей в районах повышенного риска [196]. Это резко

сократило количество случаев МИ, вызванной менингококком серогруппы А и с 2018 г. купировало эпидемию МИ этой серогруппы в регионе менингитного пояса [68, 96]. Сообщалось, что к 2015 году в полностью вакцинированных популяциях заболеваемость МИ, вызванная серогруппой А, снизилась более чем на 99% [204].

Вызывала беспокойство высокая распространенность штаммов NMX, которые стали причиной вспышки в Нигере в 2006 [86], а в 2018 году менингококк серогруппы X был выявлен в 6 из 15 стран. Согласно результатам лабораторных исследований, NMX стал вторым по распространенности патогеном в Нигере, где было обнаружено 204 случая заболевания, обусловленных данной серогруппой [55].

Заболеваемость ГФМИ в Южно-Африканской Республике характеризуется сезонностью и достигает пика в мае-октябре каждого года, заболеваемость колеблется в течение 10-15 летнего периода [99]. Несмотря на ограниченную вакцинацию, с 2003 по 2016 гг. заболеваемость ГФМИ снизилась на 76%: с 1,0 до 0,2 на 100 тыс. населения. Наибольшая заболеваемость была зарегистрирована среди младенцев; 36% всех пациентов с ГФМИ были коинфицированы ВИЧ; общая летальность составила 17%. Серогруппа была подтверждена в 75% случаев, серогрупповое соотношение составило: A – 5%, B – 23%, C – 9%, W – 50%, Y – 12%, X – 0,3%, Z – 0,1% и негруптируемые изоляты – 0,4%. Серогруппы W и B вызвали большинство случаев ГФМИ, при этом пациенты с серогруппой W имели в 3 раза большую вероятность тяжелой формы заболевания, чем пациенты с серогруппой B [44]. Самые высокие уровни заболеваемости наблюдали у детей в возрасте до 1 года, но самая высокая летальность наблюдалась среди взрослых и увеличивалась с возрастом.

На заболеваемость ГФМИ в значительной степени влияет заболеваемость ВИЧ-инфекцией, которой в Южно-Африканской Республике заражены 13% населения. Известно, что пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют повышенный риск заболеть ГФМИ, особенно в отношении заболеваний, вызванных серогруппами W и Y [118].

Эпидемиологический надзор в регионе Ближнего Востока сосредоточен на надзоре за случаями ГФМИ, которые возникают среди паломников Хаджа и Умры, в период которых наблюдается большая скученность людей и могут возникать массовые вспышки ГФМИ [155].

В Саудовской Аравии паломничества Хадж и Умра в город Мекку приводят к особенно высокому риску возникновения вспышек инвазивных форм *N. meningitidis*. Хадж в Мекку проводится каждый год, (посещаемость в 2011 г.: 2,9 млн. паломников, в том числе 1,8 млн. из более 140 стран мира), что делает его одним из крупнейших массовых мероприятий в мире [42]. По сравнению с Хаджем, Умра включает в себя несколько другие ритуалы и может проводиться в любое время года. Иностранные паломники обычно прибывают по воздуху в город Джидда и продолжают посещать места паломничества в Мекке, Мине, горе Арафат и Муздалифе, Медине. По-видимому, экстремальное скопление людей из разных географических регионов мира способствует высокой распространенности носительства *N. meningitidis* и возникновению случаев ГФМИ. Показано, что среди паломников в Мекку, уровень носительства достигал 80% [192].

В течение периода возникновения вспышек в 2000 и 2001 году ежегодная заболеваемость возрастала соответственно до 1,42 и 1,32 случая на 100 тыс. населения, а в постэпидемический период между 2002 и 2010 годами средняя годовая заболеваемость не превышала 0,06 случая на 100 тыс. населения, варьируя от 0,21 случая в 2002 году до 0,01 случая в 2010 году [110]. Серогруппы A, B, C и W вызывали основную долю ГФМИ в Саудовской Аравии, при этом серогруппы A и W регистрировались наиболее часто [110].

В периоды вспышки 2000 и 2001 гг. преобладала серогруппа W, на которую приходилось 78% (298/383) отгруппированных изолятов, в то время как в период после эпидемии между 2002 и 2011 гг. серогруппы A и W встречались с равной частотой 36% и 40% соответственно, при этом на серогруппу B приходилось 17% от числа отгруппированных изолятов.

Большинство связанных со вспышкой случаев были обусловлены *N. meningitidis* серогруппы W. Было установлено, что ответственный за

возникновение вспышки клон относится к ST-11 клонального комплекса cc11 [147]. Генетический анализ клона показал, что переключение капсулы с серогруппы С на серогруппу W могло произойти за несколько лет до начала вспышки [78]. Тот же самый гипервирулентный клон вызывал случаи ГФМИ серогруппы С в Бельгии, Исландии, Ирландии, Нидерландах, Португалии и Великобритании в конце 1990-х и начале 2000-х годов [78]. В 2001 году в Нигере и Буркина-Фасо была зарегистрирована эпидемия менингококкового менингита, которая была вызвана менингококком серогруппы W, вызванная тем же эпидемическим клоном, который ранее вызвал вспышку в Саудовской Аравии [194].

Благодаря введению вакцинации ACYW в 2002 году, произошло изменение структуры ГФМИ от случаев, связанных с Хаджем, к случаям, не связанным с Хаджем [110].

В Европе менингококк серогруппы В вызывал большинство случаев заболевания и случаев смерти от ГФМИ, особенно у детей, подростков и молодых взрослых [192]. Регистрируемая годовая заболеваемость (на 100 тыс. населения) в ЕС колеблется от 0,3 в Италии до 2,9 в Ирландии. Снижение заболеваемости происходит в среднем на 6,6% в год, при этом тенденция к снижению наблюдалась во всех возрастных группах [192].

Серогруппа В вызвала 51% случаев ГФМИ и была доминирующей серогруппой во всех возрастных группах лиц до 65 лет. В 2013-2017 годах наблюдалось трехкратное увеличение заболеваемости ГФМИ серогруппы W, главным образом из-за увеличения случаев ГФМИ у детей до 5 лет и взрослых старше 50 лет. Во Франции, Германии, Испании и Великобритании было зарегистрировано около 60% случаев W-менингококковой инфекции от числа всех подтвержденных случаев в 2017 году [104].

Великобритания стала первой страной, которая ввела в программу иммунизации конъюгированную вакцину против серогруппы С детям и взрослым до 25 лет. В 2015 г. в Великобритании внедрили программу экстренной иммунизации четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакциной

ACWY для подростков, чтобы контролировать быстрое увеличение заболеваемости NMW во всех возрастных группах. В этом же году Великобритания стала первой страной, которая ввела новую белковую вакцину против NMB в рамках программы национальной иммунизации детей [52]. Известно, что вакцины против серогруппы В могут быть эффективны против серогруппы W [54]. Благодаря вакцинации наблюдалось значительное сокращение случаев МИ, обусловленных менингококком серогруппы В среди детей.

Вакцинация против серогруппы C была включена в национальный календарь прививок во Франции с 2010 года, охват вакцинацией постепенно увеличивался во всех целевых возрастных группах. По состоянию на декабрь 2015 года, охват вакцинацией увеличился до 70% в возрасте 24 месяцев, 60% в возрасте от 3 до 9 лет и чуть ниже 40% в старших возрастных группах (32% в возрасте 10-14 лет, 23% у 15-19 лет и 7% у 20-24 лет) [192]. Было доказано, что конъюгированные вакцины против серогруппы C снижают распространенность носоглоточного носительства [168].

Значительная доля зарегистрированных во Франции случаев МИ была лабораторно подтверждена (96,5%), в 92% случаев была определена серогруппа.

Ежегодные показатели заболеваемости NMB во Франции снижались с 2008 г. Это не может быть связано с появлением новых вакцин против серогруппы В, учитывая, что в Европе 4CMenB (Bexsero) была лицензирована только в 2013 году, и на сегодняшний день только Великобритания, Чешская Республика, Ирландия, Исландия, Италия, Литва ввели плановую иммунизацию детей в свои графики вакцинации [50].

По данным D. Bennet et al. [64] в Ирландской Республике за 1996-2016 гг. было зарегистрировано 3 707 случаев заболевания МИ с показателями заболеваемости, достигавшими 11,6 на 100 тыс. населения, в 1999-2000 гг. Далее заболеваемость постепенно снижалась и достигла показателя 1,5 на 100 тыс. населения в 2015-2016 гг. Наибольшее бремя болезни определено у младенцев и детей до 5 лет, тогда как у взрослых в возрасте старше 65 лет наблюдался самый высокий коэффициент летальности, который составил 15,7%. При этом среднегодовой показатель

летальности оставался низким (4,4%). Преобладали изоляты менингококка серогруппы В (78%), за которыми следовала серогруппа С (17%), W (1%) и Y (1%). Заболеваемость менингококком серогруппы С значительно снизилась во всех возрастных группах после введения иммунизации в 2000 году. Заболеваемость снижалась в течение 20 лет, включая почти 50% снижение среди младенцев. Заболеваемость ГФМИ значительно снизилась за счет вакцинации против менингококка серогруппы С, а также была связана со спонтанным снижением NMB.

В Нидерландах наблюдался рост показателей заболеваемости ГФМИ с 0,5 в 1960 году до 4,5 на 100 тыс. населения в 2001 году, а затем снижение до 0,6 в 2012 году [62]. Средний возраст заболевших увеличился с 1 года в 1960 году до 6,1 года в 2012 году для всех серогрупп. Доля случаев с выделением культуры при посеве крови выросла с 4% в 1960 году до 60% в 2012 году, серогруппа В была наиболее распространенной серогруппой с течением времени. В ответ на эпидемию серогруппы С (1999-2001 гг.) в национальный календарь была введена вакцинация конъюгированной вакциной против серогруппы С, которая снизила заболеваемость серогруппой С на 95%. С 2003 года регистрировались случаи заболевания, вызванные серогруппой Y.

Подробные данные о заболеваемости МИ в Турции недоступны, что обусловлено отсутствием единой системы эпиднадзора. МИ в Турции в значительной степени затрагивала лиц в возрасте до 18 лет, при этом предполагаемая заболеваемость (в 2005-2006 годах) МИ составляла 3,5-4 на 100 тыс. населения, в том числе менингококковым менингитом – 2,0 [28]. Несмотря на отсутствие массовой вакцинации от МИ в Турции (четырехвалентная конъюгированная вакцина доступна), в одном из недавних исследований отмечается резкое снижение ГФМИ серогруппы В с 35% до 2,5% в течение нескольких лет [28].

Заболеваемость МИ в Соединенных Штатах Америки неуклонно снижалась с конца 1990-х годов. В течение 2012-2015 гг. заболеваемость составляла 0,1-0,2

случаев на 100 тыс. населения, при этом ежегодно регистрировалось 350-550 случаев [38, 61].

В 2017 году было зарегистрировано около 350 случаев ГФМИ. Случаи заболевания наиболее распространены у лиц возрасте от 16 до 23 лет. Доля случаев, вызванных каждой серогруппой, варьировалась в зависимости от возрастной группы [115].

В 2005 г. была организована плановая вакцинация подростков в возрасте 11-12 лет четырехвалентной менингококковой конъюгированной вакциной против серогрупп А, С, В и Y. За 5 лет после внедрения вакцины частота ГФМИ значительно снизилась, но распределение серогрупп колебалось, причем преобладали серогруппы С и Y. Вакцинация против менингококка серогруппы В с 2015 года рекомендована подросткам с 16 до 23 лет [186].

В Нью-Йорке была зарегистрирована вспышка менингококковой инфекции серогруппы С среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами, которая включала 18 случаев и продолжалась в период 2010-2012 гг. Заболеваемость ГФМИ для этой группы была почти в 10 раз выше, чем среди мужчин, не имеющих половые контакты с мужчинами (12,6 против 0,16 на 100 тыс. населения соответственно), и 10 (55%) из 18 пациентов были ВИЧ-положительными [173].

О вспышках ГФМИ, вызванных серогруппой В сообщалось из нескольких колледжей и университетов с 2008 по 2016 гг.: в университете в штате Огайо в период с 2008 по 2010 год (13 случаев, 10 из которых были вызваны серогруппой В); в университете Калифорнии в Санта-Барбаре (2013 г.; пять случаев, вызванных ST-32), в Орегонском университете (2015 г.; семь случаев) и колледже в Род-Айленде (2015 г.; два случая) [25], последняя произошла в Принстонском университете, Принстон, Нью-Джерси (2013-2014 гг.; девять случаев, вызванных изолятами менингококка ST-409, cc 41/44) [25, 70, 172]. В Нью-Джерси для борьбы со вспышкой в Принстонском университете в 2013 г., которая была вызвана NMB, впервые экстренно использовали не лицензированную на тот момент в США вакцину Bexsero [156].

Случаи ГФМИ являются обязательными для регистрации в странах Латинской Америки, тем не менее, ограниченное использование стандартного определения случая могут способствовать снижению частоты сообщений в некоторых странах, так, страны с более совершенными системами эпидемиологического надзора и лабораторными службами могут демонстрировать самые высокие показатели заболеваемости [189].

Серогруппы A, B, C, Y и W распространены в регионах Латинской Америки. Серогруппы B (29% в 2012 г.) и C (44% в 2012 г.) были ответственны за большинство зарегистрированных случаев [109], с фактическим исчезновением серогруппы A в течение последнего десятилетия и увеличением частоты случаев серогруппы W зарегистрированных в Аргентине, Чили, Уругвае и Бразилии [169]. В Чили с 2011 по 2012 год произошло заметное увеличение летальности, главным образом из-за гипервирулентного клона менингококка серогруппы W клонального комплекса cc-11, зарегистрированного в стране [56]. В 2014 году вакцинация конъюгированной вакциной MenACWY вошла в национальную программу иммунизации [140]. После реализации этих программ вакцинации заболеваемость ГФМИ и доля летальных случаев снизились. В Колумбии заболеваемость увеличилась с 0,13 до 0,21 случая на 100 тыс. населения с 2013 по 2016 год [133]. В Аргентине с 2012 по 2015 год наиболее распространенной серогруппой среди аргентинских детей с ГФМИ была серогруппа B (52%), затем W (43%) и C (2%) [123]. Однако следует учитывать ограничения по предоставлению данных о случаях ГФМИ в странах Латинской Америки, в этой связи необходимо с осторожностью проводить интерпретацию имеющихся данных.

Коэффициент летальности от ГФМИ в странах Латинской Америки составлял приблизительно 20% [189]. В Чили уровень летальности во время вспышки заболевания, обусловленной NMW, в 2012 г. составлял приблизительно 27%, что было самым высоким показателем за последние 20 лет в стране [56].

Во многих странах Азиатско-Тихоокеанского региона истинное бремя болезни неизвестно, поскольку эпидемиология МИ недостаточно хорошо описана. Однако, в таких странах, как Республика Корея и Япония, где сообщалось о низкой

заболеваемости МИ, это заболевание не считается приоритетной задачей здравоохранения. Единственная за последнее время вспышка в Японии была вызвана серогруппой В и произошла в общежитии средней школы (май 2011 г.). В период с 1999 по 2013 год наибольшее количество случаев МИ было зарегистрировано у подростков (59% от общего числа случаев). Основными серогруппами, вызывающими заболевание, были Y, C и B [195]. Вспышки МИ относительно редки в Японии. Однако в августе 2015 года нескольким европейским детям был поставлен диагноз МИ серогруппы W после их возвращения из Всемирного слета бойскаутов в Японии. Никто из японских жителей не пострадал, с 2009 года в Великобритании отмечалось наличие этого штамма [145].

Заболеваемость МИ в Китае, по данным национальной системы регистрации и отчета за 2006-2014 гг., составляла 0,047 случаев на 100 тыс. населения. Однако недавние оценки выявили заболеваемость 1,84 случая на 100 тыс. населения, предполагая, что полные данные заболеваемости недооценены [122].

Менингококк серогруппы C был ответственен за большинство случаев ГФМИ в Китае и был зарегистрирован в более чем 80% провинций, в то же время серогруппа B встречалась относительно редко. С 2011 г. и далее доля МИ, обусловленная серогруппой C, начала снижаться, а серогруппой B возрастать с преобладанием случаев в возрастной группе детей до 1 года [79, 122]. В 2015 году начали появляться случаи, вызванные менингококком серогруппы Y.

Стандартные схемы вакцинации детей включают вакцинацию детей 6-18 месяцев двумя дозами полисахаридной вакцины против менингококка серогруппы A и последующий прием одной дозы полисахаридной вакцины против серогрупп A и C в возрасте от 3 до 6 лет.

В Шанхае средний уровень заболеваемости снизился с 43 случаев на 100 тыс. населения в период 1965-1985 до 0,08 случаев с 2005 до 2013. Летальность же, напротив, увеличилась с 3% в период 1961-1970 до 10% в период 2001-2013 [175].

Эпидемиология ГФМИ в Китае изменялась, наблюдалось снижение МИ, вызванной серогруппой A, появились новые клонсы серогрупп B и C вследствие их

глобального распространения, наблюдался рост серогруппы W с 11, а также наблюдался рост числа случаев ГФМИ, вызванных менингококком серогруппы В [122].

Основная часть имеющихся эпидемиологических данных о заболеваемости ГФМИ в Индии была собрана во время вспышек [23]. Большинство зарегистрированных случаев было связано с серогруппой А и с редкими сообщениями о серогруппах В и С. С 2002 года число зарегистрированных случаев менингита, вызванных *N. meningitidis*, в Индии заметно уменьшилось с одновременным снижением показателя летальности (с 9,8% до 5,2%) [193].

В Индии не существует национальной политики в отношении плановой менингококковой вакцинации для борьбы с этим заболеванием. Цефтриаксон или ципрофлоксацин обычно используется для химиопрофилактики, причем последний является антибиотиком выбора, учитывая необходимость приема только одной пероральной дозы [193].

Вследствие широкой массовой антибиотикопрофилактики, применяющейся в качестве противоэпидемической меры, во время вспышки в Нью-Дели в 2005 году был обнаружен ципрофлоксацинрезистентный *N. meningitidis*, который был импортирован в Италию [40, 97]. Это событие подчеркивает, что в эпоху растущей глобализации необходимо рассматривать болезни не только в пределах своей страны, но и в глобальном масштабе.

В Австралии после роста заболеваемости в 2001 году до показателя 3,54 на 100 тыс. населения общая заболеваемость ГФМИ постепенно снизилась до 0,64 случаев на 100 тыс. населения в 2013 г., а затем выросла до 0,77 в 2015 г. [111]. С 2002 г. в Австралии снижалось количество случаев ГФМИ, благодаря введению в 2003 году конъюгированной вакцины против серогруппы С в национальную программу вакцинации (однократная вакцинация в возрасте 12 месяцев с программой наверстывающей вакцинации для лиц в возрасте 1-4 лет, а также подросткам в возрасте 14-19 лет) [82]. В 2002 г. на серогруппы В и С приходилось 55,8% и 41,5% случаев ГФМИ соответственно [27].

Тем не менее, наблюдался значительный рост числа случаев ГФМИ, вызванных менингококком серогруппы W, так, в 2015 году было зарегистрировано 17 случаев (30% случаев ГФМИ) по сравнению с 4 случаями (12%) в 2014 году и 1 случаем (4%) в 2013 [27].

Подобно ситуации в Австралии, частота случаев ГФМИ в Новой Зеландии с 2002 года снижалась, заболеваемость в 2013 году составила 1,5 на 100 тыс. населения, что является самым низким показателем за 20 лет. Длительная эпидемия ГФМИ, связанная с серогруппой В, привела к разработке и применению (начиная с 2003 г.) вакцины против серогруппы В, специфичной для эндемичного новозеландского штамма [141, 197].

В 2004 году Новая Зеландия начала кампанию по вакцинации против МИ серогруппы В для борьбы с эпидемией, вызванной этой серогруппой, после того как показатели заболеваемости достигли 17,4 случаев на 100 тыс. населения в 2001 году [53]. Вакцина, названная MeNZB™, была разработана для борьбы с подъемом заболеваемости, который был вызван эпидемическим штаммом. Вакцинация снижала риск заболеть В-менингококковой инфекцией в 3,7 раза среди вакцинированных лиц по сравнению невакцинированными [19]. Программа иммунизации против менингококка серогруппы В была прекращена в Новой Зеландии в 2006 году.

Среди бактерий, вызывающих серьезные инфекции, *N. meningitidis* является одной из наименее проблемной с точки зрения устойчивости к антибиотикам [143].

В исследованиях было показано, что резистентные к пенициллину изоляты имеют изменения в пенициллин-связывающем белке 2 (РВР2; кодируется *penA*), который, как полагают, является результатом образования мозаичных генов, полученных в результате трансформации ДНК комменсальных видов *Neisseria* в носоглотке здоровых носителей [152]. Таким образом, анализ полиморфизмов *penA* может быть использован в качестве надежного инструмента для характеристики штаммов менингококка с точки зрения их чувствительности к пенициллину. Бактериальная резистентность к пенициллину может развиваться либо за счет приобретения инактивирующих ферментов (β -лактамаз), либо путем

модификации мишени (изменение РВР). Приобретение β -лактамаз, по-видимому, является наиболее частым из этих двух механизмов у бактерий, но именно модификация мишени ответственна за снижение чувствительности *N. meningitidis* и *S. pneumoniae* к пенициллину [161].

Сходство последовательностей *penA* чувствительных к пенициллину штаммов *N. Gonorrhoeae* (который генетически близок с *N. meningitidis*) и чувствительных к пенициллину штаммов *N. meningitidis* также свидетельствует о стабильности *penA* у патогенных *Neisseria* до эры антибиотиков [161].

В нескольких странах сообщалось о резистентности к другим противомикробным препаратам, которые могут использоваться для лечения ГФМИ или для химиопрофилактики контактных лиц. Устойчивость к хлорамфениколу опосредована продукцией хлорамфеникол-ацетилтрансферазы (CAT), а именно геном *catP* [90, 176]. О резистентности *N. meningitidis* к хлорамфениколу сообщалось редко, впервые она была описана в 1998 году у 11 изолятов из Вьетнама и одного изолята из Франции из-за присутствия гена хлорамфениколтрансферазы (*catP*), возможно, полученного из транспозона *Clostridium perfringens* [90]. Рост устойчивости к хлорамфениколу у изолятов *N. meningitidis* вызывает серьезную озабоченность, поскольку внутримышечное введение масляного раствора левомицетина является стандартным лечением менингококкового менингита в развивающихся странах. У 8 устойчивых к хлорамфениколу изолятов, которые были выделены за период с 2007 по 2018 гг. в Южной Азии, был обнаружен ген *catP* [199].

Устойчивость к тетрациклину обусловлена активным механизмом оттока, кодируемым *tet (B)* [102].

Среди 392 изолятов, выделенных от больных ГФМИ, с 1984 по 2009 гг., которые были собраны в 11 европейских странах, Аргентине и Центрально-Африканской республике, 161 штамм имел МИК к рифампицину $\geq 0,25$ мг/л. Все клинические изоляты, демонстрирующие МИК рифампина > 1 мг/л, обладали аллелями *grpB* [134, 198].

Устойчивость к цефалоспоринам широкого спектра действия (например, цефотаксиму или цефтриаксону), которые используются для лечения менингококкового менингита в развитых странах, до сих пор не описана.

В нескольких случаях описано снижение чувствительности к фторхинолонам (например, ципрофлоксацину) из-за мутаций в гене (*gyrA*), кодирующей фторхинолоновую мишень гиразы A, который был впервые обнаружен для изолятов *Escherichia coli* [158]. Позднее было описано появление мутации в гене *gyrA* менингококка, таким образом, механизм устойчивости к фторхинолонам развивается у менингококка так же, как у *N. gonorrhoeae* и других микроорганизмов [22, 139]. При исследовании 198 китайских штаммов менингококка, более половины устойчивых к фторхинолонам изолятов *N. meningitidis* приобрели устойчивость в результате горизонтального переноса генов от комменсальных видов *Neisseria* [130].

1.2 Заболеваемость менингококковой инфекцией в Российской Федерации

В XX веке заболеваемость МИ колебалась в широких пределах. На территории России в XX веке было отмечено несколько пиков подъема заболеваемости, которые наступали через одинаковые промежутки времени (1905-1906, 1915-1917, 1919, 1929-1932, 1940-1942, 1968-1975). Значительный эпидемический подъем наблюдался в начале 40-х годов, что было связано с активными процессами миграции населения из Европейской части СССР, но с 1943 года заболеваемость снизилась, и в начале 60-х годов произошла стабилизация показателя заболеваемости до 0,2-0,27 случаев на 100 тыс. населения [10]. Групповые случаи заболевания на отдельных территориях начали регистрироваться в конце 60-х, что предшествовало дальнейшему эпидемическому подъему. На фоне эпидемического подъема заболеваемости МИ был издан приказ

Министерства здравоохранения СССР «Об улучшении лечебно-диагностической и профилактической работы по менингококковой инфекции» № 559 от 25 июля 1973 г., который регламентировал создание в Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Министерства здравоохранения СССР Всесоюзного центра по менингококковой инфекции. Далее приказом Министерства здравоохранения СССР № 98 от 29 января 1981 года «О расширении функций Всесоюзного центра МИ» функции центра были расширены и Всесоюзный центр по МИ был переименован во Всесоюзный центр по МИ и гнойным бактериальным менингитам (ГБМ).

В начале 80-х годов по миру прокатилась волна эпидемий МИ, обусловленных менингококком серогруппы В. В 1996 году в Москве произошло резкое увеличение случаев ГФМИ, вызванных серогруппой А, обусловленное возникновением эпидемической вспышки ГФМИ в группе приезжих лиц вьетнамской национальности. В общей сложности за 3 месяца в Москве возникло около 100 случаев менингококковой инфекцией, вызванной менингококком серогруппы А. После проведения кампании массовой вакцинации населения полисахаридной А-менингококковой вакциной произошла стабилизация эпидемиологической обстановки.

В период преобладания в серогрупповом пейзаже штаммов менингококка серогруппы В эпидемиологическая ситуация характеризовалась как благополучная, а накопление потенциала штаммов менингококка серогруппы А и последующее резкое их увеличение совпадало с эпидемическим подъемом заболеваемости и значительной активизацией эпидемического процесса МИ [15].

Особенностью МИ является циклическое течение эпидемического процесса: межэпидемические циклы длительностью 20-30 лет чередуются с периодами подъема заболеваемости. В условиях отсутствия массовой вакционопрофилактики и естественного течения эпидемического процесса, заболеваемость МИ в РФ снижалась с начала 90-х годов [15].

Начиная с 2002 года на базе лаборатории МИ и ГБМ ФГУН ЦНИИЭ функционировал Российской Центр по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами.

В целях совершенствования организации мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней и реализации на территории Российской Федерации (РФ) Международных медико-санитарных правил Приказом Роспотребнадзора от 17.03.2008 № 88 было регламентировано создание Российского рефенс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами при ФБУН ЦНИИЭ. РЦБМ осуществляет мониторинг за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами на территории РФ.

Годовые аналитические обзоры Центра формируются на основании отчетности управлений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии в субъектах РФ. Информация предоставляется в виде заполненных форм для случаев ГФМИ и гнойных бактериальных менингитов неменингококковой этиологии № 1 «Больные менингококковой инфекцией (генерализованные и локализованные формы)» и № 2 «Больные гнойными бактериальными менингитами не менингококковой этиологии» (Информационное письмо Роспотребнадзора «О результатах мониторинга за заболеваемостью МИ и бактериальными менингитами в РФ» от 13.06.2018, Приложение № 1). По данным Центра, за 2010, 2011 и 2012 годы заболеваемость ГФМИ составила 1,0, 1,0 и 0,9 на 100 тыс. населения соответственно.

По данным К.О. Миронова и соавт. [5] в 2016 г. в серогрупповом распределении преобладали штаммы менингококка серогруппы В (41%), штаммы серогруппы W составили 30%, С – 16%, А – 13%. Штаммы *N. meningitidis* серогруппы А (NMA) относились к сиквенс-типу ST-75, который входит в ST-1 complex/subgroup I/II; штаммы NMW относились к сиквенс-типу ST-11, клональному комплексу cc 11.

Однако эти данные основаны только на материалах, полученных из Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы

«Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», в то время как больные с МИ госпитализируются и в другие стационары Москвы. В целом для Москвы характерны более высокие показатели заболеваемости, а также рост менингококка серогруппы W в серогрупповой структуре штаммов, выделенных от больных [1]. Для полноценного анализа эпидемического процесса МИ в Москве необходимо оценить многолетнюю динамику заболеваемости ГФМИ на территории города. Кроме того, чувствительность к АБП штаммов *N. meningitidis*, выделенных на территории Москвы от больных ГФМИ не была исследована.

1.3 Роль менингококкового носительства в эпидемическом процессе менингококковой инфекции

Носоглоточное носительство *N. meningitidis* является распространенным явлением, частота которого составляет около 10% в популяции [200].

Передача возбудителя между индивидуумами может осуществляться через тесный контакт между здоровым носителем и восприимчивыми лицами. Частота передачи в закрытых и полузакрытых группах населения, таких как военнослужащие и студенты университетов, вследствие увеличения передачи, может достигать почти 100% [203].

Колонизация слизистых оболочек верхних дыхательных путей *N. meningitidis* является первым шагом в установлении комменсальных отношений с человеком. Передача МИ среди людей происходит в основном воздушно-капельным путем. Носительство может протекать бессимптомно или приводить к местному воспалению, инвазии слизистых оболочек, проникать в кровоток, вызывая бактериемию [183]. Носоглотка является местом колонизации *N. meningitidis* и, предположительно, является основным местом инвазии до развития системной инфекции. *N. meningitidis* «прилипает» к слизистой оболочке

носоглотки посредством взаимодействия между эпителиальными клетками человека, бактериальными пилями [184] и белками наружной мембранны [128]. Вероятно, существует ряд факторов, которые способствуют целостности барьера слизистой оболочки и предотвращают как колонизацию, так и инвазию. Поверхностный заряд и гидрофобность слизистой оболочки носоглотки оказывают влияние на бактериальную адгезию [43]. Изменения в заряде и, следовательно, адгезии, могут возникнуть в результате воздействия табачного дыма [191], что связано с повышенным риском носительства и развития ГФМИ [51]. Менингококк может колонизировать поверхность эндотелиальных клеток у гематоэнцефалического барьера, преодолевать его и проникать в субарахноидальное пространство, вызывая менингит. Инвазия вызывает клинические проявления и заболевание, которым способствует активация менингококковых факторов вирулентности, обеспечивающих адгезию (пили), размножение в кровотоке и защита от фагоцитоза (капсулы).

Пили и капсула мешают менингококковой адгезии [132]. Бесспилевые или низкопилированные штаммы менингококка могут иметь преимущество в проницаемости, однако, адгезивные пили должны быть синтезированы при колонизации нового хозяина.

Капсулный полисахарид, который защищает бактерии во время инвазии, является самой внешней антигенной структурой на поверхности менингококка и основной мишенью для слизистого и гуморального иммунитета. В основном пule менингококковой популяции, который представлен изолятами от здоровых носителей, приблизительно половина штаммов не экспрессируют капсулу и, следовательно, являются негруптируемыми [36]. Существуют доказательства того, что потеря капсулы усиливает способность микроорганизма колонизировать глотку человека и избегать систем защиты слизистой оболочки [207]. Долгое время считалось, что негруптируемые штаммы менингококка являются непатогенными, но было обнаружено, что производство капсул в некоторых штаммах может включаться и выключаться с высокой частотой с помощью различных генетических механизмов [74], а также было зарегистрировано несколько случаев

ГФМИ, вызванных неинкапсулированными штаммами менингококка у иммунокромпоментированных пациентов [159, 201]. В отличие от штаммов, вызывающих заболевание, приблизительно 50% изолятов от здоровых носителей не экспрессируют капсулу [36]. Кроме того, у 16-20% носительских штаммов отсутствует капсулный ген, необходимый для синтеза капсулы [71, 73, 114].

ГФМИ обычно возникает у инфицируемого через 1-14 дней после начала взаимодействия с возбудителем [125]. Возникновение ГФМИ становится маловероятным через 10-14 дней после инфицирования [182]. Продолжительность носительства может варьироваться от нескольких дней до нескольких месяцев.

Неизвестно, почему некоторые эпизоды носительства перерастают в случай ГФМИ. Инвазия микроорганизма в кровоток, СМЖ и мозговые оболочки не может привести к дальнейшей передаче инфекции и является экологическим тупиком для *N. meningitidis* [113]. Именно менингококковое носительство, а не заболевание, определяет изменчивость и состав естественной популяции менингококка [182]. *N. meningitidis* особенно подвержен высыханию; таким образом, передача, вероятно, требует, чтобы бактерия была защищена полисахаридной капсулой [73]. Колонизация нового хозяина требует, кроме того, чтобы у менингококка присутствовали пили для обеспечения адгезии к поверхностям эпителиальных клеток. Более того, носительские штаммы показывает высокий уровень изменчивости: во время колонизации они способны «переключать» капсулную экспрессию [73]. Известно, что популяционная структура *N. meningitidis* обладает высокой динамичностью благодаря частой гомологичной рекомбинации и горизонтальному переносу генов [207]. Однако очень мало известно об изменениях внутри организма хозяина: накопление мутаций в геноме носительских изолятов может потенциально увеличить вирулентность.

O.B. Brynildsrud et al. [20] в своей работе показали, что новый штамм менингококка, ответственный за эпидемию в Западной Африке, эволюционировал от носительского штамма путем приобретения генов вирулентности, которые кодируют капсулу серогруппы С и фаг, связанный с инвазивностью. После массовой вакцинации в менингитном пояссе Африки с 2010 года, вспышки

серогруппы А были ликвидированы. Однако начиная с 2013 года ежегодные эпидемии ранее неизвестного штамма серогруппы С привели к десяткам тысяч случаев заболевания в Нигерии и Нигере. Это иллюстрирует, что незначительные генетические изменения могут иметь серьезные последствия для общественного здравоохранения.

Носительство является необходимым предшественником ГФМИ и считается фактором иммунизации против данной инфекции. Назофарингеальное носительство представляет собой естественный иммунизирующий процесс: сывороточные антитела начинают вырабатываться через две недели после назофарингеальной колонизации. I. Goldschneider et al. [83] было обнаружено, что возрастная заболеваемость МИ обратно пропорциональна распространенности сывороточных бактерицидных антител к менингококку в течение первых 12 лет жизни.

Несмотря на важность носительства в эпидемическом процессе МИ, взаимосвязь между носительством и заболеванием до конца не выяснена. Люди, не являющиеся носителями, считаются группой высокого риска для менингококкового заболевания, поскольку их способность поддерживать комменсальные отношения с приобретенным штаммом неизвестна [66].

Воздействие *N. meningitidis* в результате бессимптомного носительства вызывает иммунный ответ. Иммунитет слизистой оболочки у носителей может быть обнаружен путем увеличения концентрации IgA в слюне [93]. Хотя этого недостаточно для предотвращения дальнейшей колонизации носоглотки, развитие иммунитета слизистой оболочки может играть важную роль в предотвращении инвазии эпителиальных клеток и возникновения ГФМИ.

Распространенность носительства достигает пика примерно в 16-20 лет, а затем постепенно снижается с возрастом [118]. Напротив, сывороточные уровни антител IgG остаются низкими до подросткового возраста и затем неуклонно увеличиваются. Носительство вызывает ответную выработку бактерицидных антител, специфичных для колонизируемого штамма, которые также перекрестно реагируют с гетерологичными штаммами [48, 83, 162]. Этот иммунный ответ

может обеспечить защитный титр антител в течение нескольких месяцев после очищения носоглотки от колонизируемого штамма *N. meningitidis*.

Хотя колонизация различными штаммами менингококка на протяжении всей жизни является полезной для индукции иммунных реакций, эпизоды носительства не защищают от повторных колонизаций гомологичными и гетерологичными штаммами и не всегда защищают от возникновения ГФМИ [129]. В противоположность к этому, иммунный ответ, вызванный после перенесенного инвазивного заболевания, как правило, защищает от дальнейших эпизодов ГФМИ [49].

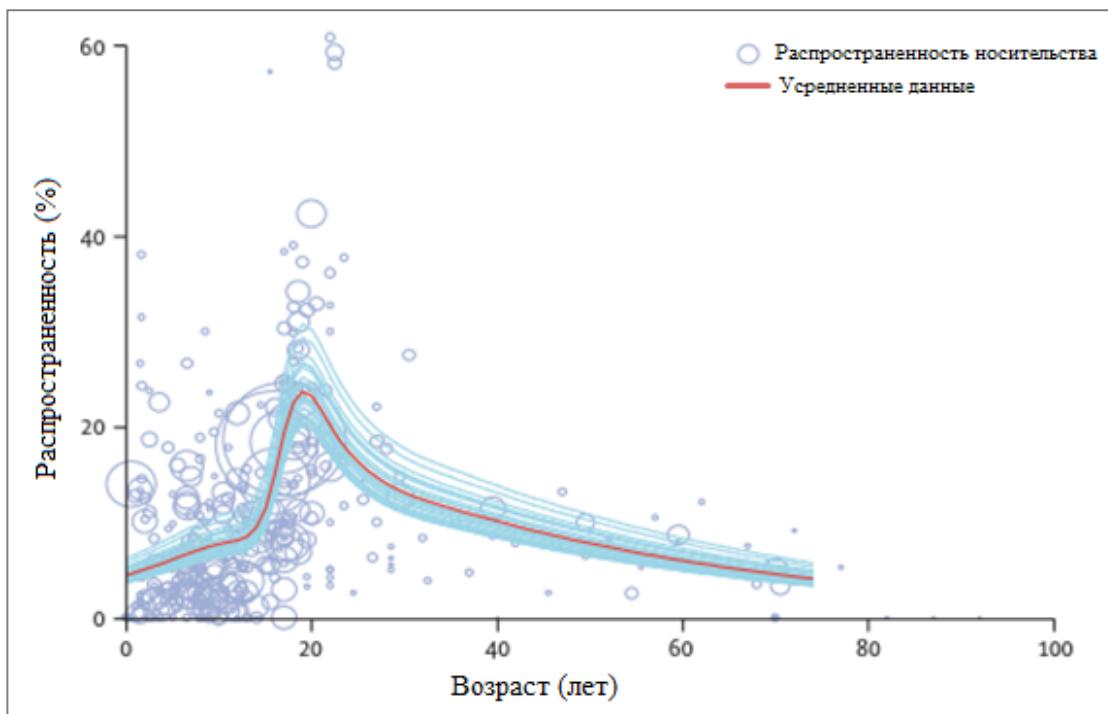
Согласно данным исследований C.L. Trotter et al. [204], типичный индивидуум в течение жизни может ожидать около четырех эпизодов менингококкового носительства серогруппы В, семи эпизодов других серогрупп *N. meningitidis*, шести эпизодов носительства *Neisseria lactamica* (*N. lactamica*) и 0,5 эпизода серогруппы С в течение жизни, при этом средняя продолжительность носительства составляет 9 месяцев. Таким образом, согласно данным исследователей, за первые 30 лет жизни человек переносит 10 эпизодов носительства.

Одной из причин очевидного снижения риска заболевания с возрастом может быть более высокий риск заболевания при первом воздействии менингококка. Лица, которые никогда не были носителями, не будут иметь иммунитета против ГФМИ, приобретенного в результате предыдущих эпизодов носительства [83]. И наоборот, лица, которые ранее были носителями, хотя и были подвержены колонизации менингококком, могли выработать некоторую защиту от инвазивной формы МИ.

Баланс между безвредной колонизацией и инвазивным заболеванием зависит от иммунитета хозяина, вирулентности колонизирующего штамма и может зависеть от факторов окружающей среды, таких как воздействие сопутствующей вирусной инфекции или неблагоприятных климатических условий [178]. Среди мужчин встречается больше носителей, чем среди женщин. Люди с инфекциями дыхательных путей вирусного или бактериального происхождения могут

подвергаться высокому риску стать носителями [185]. Курение, как активное, так и пассивное, является одним из самых сильных факторов риска чтобы стать носителем менингококка [51, 171, 149]. Низкий социально-экономический статус в некоторых группах населения, по-видимому, повышает риск развития носительства [167]. Эти факторы риска, как было установлено, независимо связаны с носительством в многомерном анализе, но в ряде исследований выяснилось, что число и близость социальных контактов могут быть наиболее важными причинами, приводящими к носительству [179].

Заболеваемость МИ наиболее высока у детей грудного возраста, затем снижается, вторичный пик заболеваемости отмечается среди подростков и молодых взрослых [204]. В противоположность к этому распространенность носительства изменяется в обратном порядке, будучи самой высокой у подростков и самой низкой у маленьких детей. Метаанализ H. Christensen et al. (2010), обобщив данные 89 исследований, выявил, что самая высокая частота носительства наблюдалась в возрастной группе 20-29 лет, где распространенность носительства составляла от 2,6% до 60,7% [118]. Полученная регрессионная модель продемонстрировала нелинейное распределение уровня носительства: наблюдался рост с 4,5% у детей до 7,7% у 10-летних, пик носительства отмечался на уровне 23,7% в 19-летнем возрасте и снижался до 13,1% среди 30-летних и 7,8% среди людей 50 лет и старше (рисунок 2).



Круги представляют собой включенные точки данных,
большие круги – больший размер выборки.

Рисунок 2 – Оценка распространности менингококкового носительства по возрасту, H. Christensen et al., 2010. [118].

Высокая частота носительства наряду со вспышками ГФМИ среди студентов университетов [156] делают возрастную группу подростков и молодых взрослых целевой для проведения исследований по определению уровня носительства и циркулирующих в популяции штаммов. Большинство таких исследований представляют собой обследования целевой группы населения в определенный момент времени, то есть поперечные исследования. Исследования, проводимые среди студентов университетов, широко распространены в странах, где иммунизация против менингококковой инфекции включена в национальный календарь вакцинации.

В условиях высокого охвата квадривалентной менингококковой конъюгированной вакциной и до широкого использования менингококковых вакцин серогруппы В среди подростков США в 2015 г. были проведены исследования по распространности и изучению характеристик носительства менингококка среди студентов. Среди студентов одного из университетов Род-

Айленда было проведено два поперечных обследования. Изоляты были охарактеризованы с помощью реакции агглютинации, ПЦР и полногеномного секвенирования. Всего было получено 1 837 назофарингеальных образцов от 1 478 уникальных участников. Общая распространенность носительства составила 12,7–14,6% в течение двух этапов обследования, причем 14% составили штаммы серогруппы В, 8% – Y, 77% составили негруппируемые штаммы. Носительство чаще ассоциировалось с мужским полом [117].

В Дании в 2002 году охват вакцинацией конъюгированной вакциной против серогруппы С составлял 94%. Для определения уровня носительства в 2017 г. среди датских подростков и молодых взрослых пробы были взяты у 1 715 участников 13–23 лет в период с января 2013 по март 2014 [119]. С помощью метода ПЦР были исследованы как образцы культур, так и пробы носоглоточной слизи, культивируемые образцы были также исследованы с помощью полногеномного секвенирования. У 16% участников была выделена *N. meningitidis*, при этом менингококк серогруппы В составил 27%, X – 14%, Y – 13%, 31% составили бескапсульные штаммы. Менингококка серогруппы С среди носителей выявлено не было. В работе было продемонстрировано преимущество использования полногеномного секвенирования для серогруппирования: из культивируемых изолятов, оцененных методом ПЦР, серогруппы 144 изолятов из 177 (64%) соответствовали серогруппам, к которым их отнесли по результатам полногеномного секвенирования. Идентификация возбудителя с применением метода ПЦР в носоглоточной слизи имела чувствительность 76% (39 из 51) по сравнению с полногеномным секвенированием изолятов культур, полученных из тех же проб. Кроме того, результат с применением метода ПЦР носоглоточной слизи был положительным для менингококка серогруппы В в десяти дополнительных образцах, которые не были подтверждены полногеномным секвенированием культивируемых изолятов. Из этих образцов 9 из 10 образцов (90%) не были идентифицированы как менингококк и 1 из 10 изолятов (10%) не имели капсульного локуса.

Охват вакцинацией конъюгированной четырехвалентной вакциной в Великобритании составлял 71%. На фоне массовых программ вакцинации было проведено обследование студентов первого курса в одном из университетов [164]. Исследование было проведено в три этапа: сентябрь и ноябрь 2015 г., март 2016 г. В сентябре пробы были отобраны до вакцинации и заселения в студенческие хостелы. Общая частота носительства составила соответственно 14%, 39% и 46%. В среднем 29-34% составили бескапсульные штаммы, 22-24% – не B, Y, W, 12-22% серогруппа B, 4-17% – W, 8-12% – Y. После отбора пробы были немедленно посеваны и инкубированы, далее подозрительные на *Neisseria* культуры с помощью биохимических тестов и амплификаций гена менингококка *crgA+ctrA* и-или *porA*, определяли видовую принадлежность. Сильный рост уровня носительства во время второго и третьего исследования, вероятнее всего, был связан с изменением условий проживания и роста социальных контактов.

Мультицентровое исследование, проведенное в 12 городах в Турции (2015 г.) при обследовании 1514 участников в возрасте 10-24 лет (проводился только ПЦР-анализ проб) выявило 96 носителей, распространённость носительства при этом составила 6,3%; самая высокая частота носительства была у подростков 17 лет [198]. Из них 5,2% принадлежали серогруппе A, 9,4% – B, 14,4% составили негрупируемые штаммы, 66,6% – W, 4,2% – Y. Важным фактором риска было наличие контакта с семьями паломников Хаджа или Умры.

Информация о менингококковом носительстве в странах с низким/средним уровнем дохода в Америке и Азии остается недостаточно изученной.

J. Diaz et al. в 2013 г. [154] при обследовании 4217 лиц в возрасте 10-19 лет из 3 наиболее населенных регионов Чили после увеличения числа случаев заболевания, сообщили об уровне носительства 6,5%. Половина штаммов были негрупируемыми, 26% составил менингококк серогруппы B, 12% – C, 9% – Y.

В исследовании распространенности носоглоточного носительства у здоровых детей в возрасте 1-24 лет в городе Сан-Паулу, Бразилия, уровень носительства составил 9%. Фарингеальные мазки были исследованы на наличие *N. meningitidis*. Изоляты были протестированы на различные серогруппы с помощи

реакции агглютинации и метода ПЦР. Наиболее высокая распространенность носительства наблюдалась у подростков 10-19 лет. Преобладала серогруппа С (18,4%), за которой следовала серогруппа В (12,6%), а негрупируемые штаммы составили 60% [17].

Первое поперечное исследование распространенности менингококкового носительства среди стран Юго-Восточной Азии было проведено на Филиппинах [84]. В период с августа 2013 года по март 2014 года были отобраны мазки из заднего отдела носоглотки у 937 здоровых филиппинцев в возрасте от 5 до 24 лет, посещающих школу или университет в Маниле. Из них 35 были признаны носителями, таким образом, общий процент носительства составил 3,7%. Носительство ассоциировалось с возрастом и было наиболее высоким у испытуемых в возрасте 10-14 лет. Доля штаммов серогруппы В составила 65,7%, с небольшим количеством носителей серогрупп C, Y и W.

Проведенное в РФ обсервационное исследование среди абитуриентов ФГБВОУ ВО Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова [142] определило частоту носительства на уровне 16,2% в первый день исследования, 7,7% на 30-й день и 15,9% на 60-й день. Пробы были отобраны у обследуемых 18-20 лет, размещенных в тренировочном лагере в деревянных бараках (по 30 человек на строение). Несмотря на то, что для исследования отобрана возрастная группа с высокой частотой носительства, особенности проживания и размещения не дают возможности экстраполировать эти данные на эту возрастную группу среди гражданского населения.

Случаи ГФМИ являются важными с точки зрения общественного здравоохранения, но они являются верхушкой айсберга с точки зрения передачи МИ, которая происходит незаметно в результате бессимптомного носительства. Таким образом, понимание динамики передачи менингококка на популяционном уровне имеет решающее значение. Штаммы носителей *N. meningitidis* разнообразны, и только их часть (известная как гиперинвазивные линии) вызывает заболевание. Бессимптомная инфекция патогенными и непатогенными штаммами,

включая близкородственные *N. lactamica*, носительство которых широко встречается у детей, может способствовать развитию защиты от МИ [32].

Миграция населения может играть решающую роль в распространении инвазивных штаммов менингококка, инициируя вспышки ГФМИ и изменяя заболеваемость менингококковой инфекцией на местном уровне [29]. Теснота и скученные условия проживания мигрантов могут повысить риск передачи *N. meningitidis* среди этой категории лиц, как и в других закрытых или полузакрытых коллективах, где распространенность носительства может быть выше [203]. Носители в условиях тесных контактов могут являться источниками заболевания, играя важную роль в эпидемическом процессе менингококковой инфекции. Однако в литературе содержится лишь ограниченная информация о частоте менингококкового носительства среди беженцев или мигрантов. S. Tafuri et al. в 2012 г. оценили распространенность носительства *N. meningitidis* среди мигрантов в Италии в 2008 году. Было обследовано 253 беженца (25,1% из них в Центре пребывания беженцев в 2008 году) в возрасте от 2 лет до 41 года (в среднем 19,8 года). Все мигранты прибыли из Африки, а 201 (79,4%) – из стран, находящихся в менингитном поясе. Авторы исследования обнаружили, что уровень менингококкового носительства составил 5,1%, при этом 30,8% штаммов принадлежали к серогруппе W и 23,1% к серогруппе Y [153].

Работа Т.А. Максиной по результатам определения уровня носительства в очагах МИ продемонстрировала, что в очагах среди жителей Москвы частота носительства составила 6,9%, в то время как носительство в очагах среди мигрантов-строителей достигало 54% [2]. Это демонстрирует актуальность исследований данной группы населения на определение распространенности носительства, возникновения единичных случаев заболевания и вспышек МИ. Однако данные об общей распространенности носительства менингококка в группах мигрантов отсутствуют.

Сообщается о снижении чувствительности *N. meningitidis* к основным группам антимикробных препаратов, применяемых для лечения и профилактики МИ [206], но за последние два десятилетия наблюдалось снижение

чувствительности к пенициллину G во многих регионах мира, причем самые высокие показатели наблюдались в Европе [24, 30, 72].

Например, в Бельгии с 2000 по 2010 г. количество штаммов, нечувствительных к пенициллину G, выделенных от больных с ГФМИ, возросло с 4,8% в 2000 году до 40,9% в 2010 году, с колебаниями в течение последующих лет [67].

Все чаще появляются данные о появлении резистентных штаммов: к ципрофлоксацину в Индии в 2007 г. [40], хлорамфениколу во Вьетнаме у призывника, госпитализированного с менингитом в 2014 г. [210], ципрофлоксацину в Италии [138], в 2019 г. было сообщено о первом рифампицин-резистентном штамме в Беларуси [108].

Гипотеза о том, что ротоглотка является местом формирования антибиотикоустойчивости, была выдвинута в связи со сложными взаимодействиями фарингеальной микробиоты, длительной продолжительностью нелеченых бессимптомных инфекций, в частности *Neisseria gonorrhoeae*, дающих возможность для генетического обмена, и субоптимальным проникновением антибиотиков, приводящим к неполной эрадикации целевых микроорганизмов [112]. Антибиотикопрофилактика, которая часто используется в очагах ГФМИ или при возникновении вспышек МИ, также может приводить к формированию антибактериальной устойчивости. С. Jackson et al. [207] в 1996 г. в ответ на вспышку шести случаев ГФМИ, вызванных менингококком серогруппы В, провели массовую химиопрофилактику с использованием рифампицина среди учащихся средней школы. После профилактики не было зарегистрировано ни одного случая заболевания. До начала профилактики 10% (34 из 351) студентов были носителями менингококка и 3,4% (12 из 351) – носителями эпидемического штамма. После профилактики 2,5% (5 из 196) были носителями, из них 1,0% (2 из 196) – носителями эпидемического штамма. Рифампицин имел 85% эффективность в устраниении носительства и скорость приобретения носительства в течение 3-недельного периода после его приема была низкой (0,5%). Носительство сохранялось после профилактики у 4 студентов; 3 из этих постпрофилактических

изолятов были устойчивы к рифампицину. Таким образом, резистентность к рифампицину развилась у 12% (3 из 26) изолятов.

Основная часть исследований по изучению антибиотикочувствительности проводится на изолятах, выделенных от больных ГФМИ, и лишь ограниченное число исследований носительства *N. meningitidis* содержат данные об антибиотикорезистентности носительских штаммов.

В греческом исследовании в 2000-2001 гг. приняли участие 580 детей в возрасте от 2 до 19 лет, у 22 детей была выделена *N. meningitidis* (4%) [33]. Производили посев проб, антибиотикочувствительность определяли методом Е-тестов. Все изоляты были чувствительны к цефтриаксону, рифампицину и хлорамфениколу. Только один (4,5%) изолят был устойчив к ко-тримоксазолу, в то время как пять (22,7%) показали промежуточную устойчивость к пенициллину.

Определение носительства среди турецких школьников в 2004 г., куда были включены 1 128 участников, определило, что уровень носительства составляет 6,2% [144]. Антибиотикочувствительность была изучена с применением диско-диффузионного метода и Е-теста. Устойчивость к пенициллину была обнаружена у 16 штаммов (22,5%), в то время как бета-лактамазная активность не была обнаружена ни у одного.

В исследовании, проведенном среди 234 детей из Эфиопии младше 10 лет, уровень носительства составил 6% [136]. Носоглоточные пробы культивировали в стандартных для роста менингококка условиях, индентификацию проводили бактериоскопически и с использованием биохимических тестов. Антибиотикочувствительность к 12 препаратам оценивалась с помощью диско-диффузионного метода. Из 14 изолированных *N. meningitidis* устойчивыми к ко-тримоксазолу были 14 (100%), цефтриаксону 7 (50%) и ципрофлоксацину 3 (21,4%), два изолята были устойчивы к ко-тримоксазолу, ципрофлоксацину и цефтриаксону. То, что менингококк развивает резистентность к цефтриаксону и ципрофлоксацину, вызывает опасения, так как эти препараты широко используются для лечения и химиопрофилактики.

Золотого стандарта исследований носоглоточного носительства менингококка не существует, однако большинство исследователей предпочитают совместно использовать культуральные и генетические методы исследования мазков со слизистой оболочки носоглотки.

Тем не менее интерпретация результатов, в отношении серогруппового и возрастного распределения носительства может быть осложнена множеством факторов, например: изменчивость штамма, переменные факторы риска носительства. Это подчеркивается в исследовании MenAfriCar (The African Meningococcal Carriage Consortium, Консорциум по изучению африканского менингококкового носительства), в котором использовалась стандартизированная методология в семи странах африканского пояса менингита, когда могут отмечаться значительные различия в распространенности носительства, иногда даже в пределах одной и той же страны, как в Сенегале [190].

Прямой ПЦР-анализ носоглоточных проб становится все более популярным [18, 41, 119]. Самыми частыми генами, которые используются при амплификации, являются *ctrA* для видовой идентификации и *siaD* для определения серогруппы [46, 101, 160].

Однако этот метод имеет определенные ограничения: во-первых, на его результат могут влиять компоненты биологических образцов, ингибируя реакцию, и приводить к ложноотрицательным результатам анализа [146], а, во-вторых, неизвестно, как быстро микробная дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) элиминируется из носоглотки после гибели клеток.

Сравнительное исследование культуральных методов и метода ПЦР, для специфического выявления *N. meningitidis* в носоглоточной слизи, показало, что чувствительность культуры была выше, чем чувствительность анализа ПЦР на основе *ctrA*, гена, участвующего в синтезе капсулы. ПЦР-анализ был полезным дополнением к культуре при обнаружении носоглоточного носительства, но не смог обнаружить некоторые неинкапсулированные штаммы [45].

В исследованиях C.F. Rizek et al. в 2016 г. [41] из отобранных образцов носоглоточного содержимого результаты культуры были положительными в 12,1%

случаев, а ПЦР-анализ, основанный на обнаружении *ctrA* гена, обнаружил ДНК в 69,5% проб, что вызывает сложности в интерпретации результатов.

Чувствительность методов ПЦР в реальном времени не превышает чувствительность культуральных; комбинация этих методов является наиболее предпочтительной для проведения исследований по выявлению носителей [45].

Селективное давление среды при носоглоточном носительстве делает носительские изоляты *N. meningitidis* более гетерогенными в сравнении с инвазивными. Учитывая, что многие носительские изоляты не имеют капсулы и будут рассмотрены как негруппируемые при проведении реакции агглютинации, молекулярные методы дают важную информацию о клональных комплексах, связанных с циркулирующими носительскими штаммами. Носительские изоляты могут быть генетически охарактеризованы на основе полиморфизмов в множестве генов домашнего хозяйства (необходимых для стабильной работы микроорганизма) и группе родственных генотипов, которые и организуют клональный комплекс [77].

Исследования с использованием молекулярных методов продемонстрировали обширное генетическое разнообразие штаммов, выделенных от носителей, в отличие от ограниченного числа генетических типов, известных как гипервирулентные линии, ассоциированные с инвазивным заболеванием [37].

В дополнение к изменению нуклеотидной последовательности в общих локусах менингококк демонстрирует значительные вариации в содержании генов. Это было изучено путем сравнения полных или частично секвенированных геномов [39, 127]. Структура генома менингококка также разнообразна, включая наличие и отсутствие инсерционных последовательностей и большого количества повторяющихся элементов разного размера, участков повторяющихся нуклеотидов и коротких нуклеотидных повторов, многие из них участвуют в механизмах регуляции генов, и, по крайней мере, 65 генов демонстрируют потенциал для высоко вариабельной экспрессии генов [163], которые, по всей видимости, развивались как средство выживания во время носительства, возможно, для

уклонения от иммунитета или закрепления на поверхности слизистой оболочки [21].

Данные нуклеотидных последовательностей легко передаются в электронном виде через Интернет. База данных доступна для удаленного доступа [157]. Информация в базе данных является однозначной и не зависит от лаборатории, в которой получена. Указанное обстоятельство дает возможность проводить прямые сравнения с данными из других лабораторий, которые хранятся на веб-сайте. Представленный массив данных о различных изолятах *N. meningitidis*, включает информацию о дате и стране выделения штамма, локусе выделения, описывает серогруппу, ST, cc, устойчивость к антибактериальным препаратам и т.д., а также позволяет проводить сравнительную характеристику штаммов.

Изучение носительства МИ необходимо для определения тенденций в отношении риска заражения, выявления взаимосвязи между носительством и заболеванием, оценки риска заражения и заболевания [204]. Исследования носительства могут также выявить социальные и другие факторы риска МИ, географическую распространенность отдельных фенотипов и генотипов менингококка, их изменения во времени, а также динамику передачи.

Данные, полученные в исследованиях по определению уровня носительства, следует использовать в сочетании с эпидемиологическими особенностями ГФМИ при оценке возрастных групп, ответственных за передачу МИ, и разработке целевых стратегий вакцинации, поскольку высокая распространенность носительства не обязательно коррелирует с высоким риском заболевания [174].

Резюме

На основании изученной литературы можно проследить изменение эпидемиологических особенностей МИ на глобальном уровне, которые отличаются в зависимости от стран и регионов мира. Происходит увеличение редких серогрупп менингококка в серогрупповом пейзаже штаммов, выделенных от больных ГФМИ. На фоне активной вакцинации против менингококковой инфекции, обусловленной серогруппами А и С, в зарубежных странах растет

количество случаев ГФМИ, вызванных серогруппами В и W. Кроме того, зарегистрирован рост заболеваемости менингококковой инфекцией, обусловленной серогруппами X и Y.

Заболеваемость МИ в РФ в последние годы характеризовалась тенденцией к снижению. Однако ввиду особых факторов, влияющих на заболеваемость в Москве (высокая плотность населения, миграционные процессы, транспортно-логистический центр страны), необходим углубленный анализ эпидемиологических проявлений МИ в современных условиях на территории крупного мегаполиса. По причине более высоких показателей заболеваемости в Москве по сравнению с общероссийскими данными необходимо исследование активности скрытого звена в эпидемическом процессе МИ – здоровых носителей. Особый интерес представляют индикаторные группы риска с наибольшей частотой носительства (по данным иностранной литературы): учащиеся университетов и трудовые мигранты. Имеются ограниченные данные об антимикробной резистентности штаммов, выделенных от носителей, в частности нет достаточной информации о сравнении показателей антимикробной резистентности штаммов, выделенных от больных и носителей. Нерешенным вопросом остается целесообразность применения генетических методов ПЦР и МЛСТ для исследований на назофарингеальное носительство менингококка и для изучения свойств выделенных из носоглотки штаммов. Нет данных об использовании метода полногеномного секвенирования для изучения российских носоглоточных штаммов менингококка с целью определения их свойств, позволяющих определять эпидемиологические связи в том числе на глобальном уровне.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило комплексный многоэтапный характер с применением эпидемиологических, микробиологических и молекулярно-биологических методов (таблица 1).

Эпидемиологические методы. Для изучения проявлений эпидемического процесса МИ в Москве за период 2014-2019 гг. были использованы данные персонифицированных отчетных форм № 1 и № 2, ежегодно персылаемых Управлением Роспотребнадзора по г. Москве и Федеральным бюджетным учреждением здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве» в РЦБМ. Отчетные формы содержат следующую информацию о пациенте с ГФМИ: ФИО, возраст, пол, социальный статус, дата начала заболевания, дата госпитализации, предварительный диагноз, клиническая форма МИ, выделенный возбудитель, локус выделения, исход заболевания (таблица 1).

Для оценки эпидемиологической ситуации по МИ в Москве был проведен ретроспективный анализ многолетней заболеваемости ГФМИ в Москве за период 2014 года по 2019 год. Изучили основные эпидемиологические параметры, характеризующие заболеваемость: динамику заболеваемости, тенденцию и темп прироста заболеваемости, сезонность, возрастную и социальную структуру заболевших, летальность, смертность. Был проведен анализ динамических рядов, расчет средних величин, графических изображений, корреляционный анализ. Данные о количестве населения, половозрастном составе населения Москвы для расчета соответствующих показателей были получены с официального сайта Управления Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и

Московской области [12], данные о миграционной ситуации – со статистических отчетов Министерства Внутренних Дел РФ [4]. Проанализировано 767 случаев ГФМИ за указанный период.

Таблица 1 – Материалы и методы исследования

Предмет исследования	Период исследования	Количество исследуемого материала
Отчетные персонифицированные формы о зарегистрированных в Москве случаях ГФМИ (форма № 1) и ГБМ (№ 2)	2014-2019 гг.	12 форм
Общее число проанализированных персонифицированных случаев	2014-2019 гг.	767
Биоматериал от больных или лиц с подозрением на ГФМИ	2014-2019 гг.	257
Анкеты участников исследований по определению уровня носительства	2018-2020 гг.	1 366 анкет
Пробы носоглоточной слизи	2018-2020 гг.	1 366 проб
Количество штаммов <i>N. meningitidis</i> , изученных с помощью метода полногеномного секвенирования	2014-2020 гг.	26 штаммов (21 носительский изолят и 5 инвазивных)
Количество штаммов <i>N. meningitidis</i> , изученных с помощью метода МЛСТ	2014-2020 гг.	15 штаммов (12 носительских изолята и 3 инвазивных)
Количество носительских штаммов <i>N. meningitidis</i> , изученных на чувствительность к антибиотикам	2018-2020 гг.	42
Количество инвазивных штаммов <i>N. meningitidis</i> , изученных на чувствительность к антибиотикам	2018-2020 гг.	52

Штаммы от больных ГФМИ, выделенные из крови и/или СМЖ больных, госпитализированных в лечебно-профилактические учреждения Москвы, а также

секционный материал от больных с ГФМИ или подозрением на МИ в количестве 257 биопроб были тестированы или ретестированы на базе РЦБМ. На каждого заболевшего на основании данных персонифицированного учета заполнялась следующая форма (таблица 2).

Таблица 2 – Форма учета больных ГФМИ

ФИО	
Возраст	
Пол	
Дата заболевания	
Дата госпитализации	
№ истории болезни	
Диагноз	
Исход заболевания	
Социальный статус заболевшего	
Номер выделенного штамма (если имеется)	
API NH подтверждение	
ПЦР подтверждение	
Серогруппа <i>N. meningitidis</i>	
ST	
E-тест	
Примечание	

Расчет **интенсивных показателей заболеваемости** на 100 тыс. населения для каждого года осуществляли по формуле:

$$I = A / N \times R, \quad (1)$$

где I – показатель заболеваемости;

A – абсолютное число случаев ГФМИ среди населения Москвы за год;

N – численность населения Москвы, среди которого выявлены случаи ГФМИ за год;

R – размерность показателя на 100 тыс. населения: $\%_{ooo}$ – просантимилле.

Метод наименьших квадратов использовали для выравнивания линии тенденции. Расчет теоретических показателей заболеваемости $I_{\text{теор}}$ для построения линии тенденции проводили по формуле:

$$I_{\text{теор}}(\%) = I_{\text{сред.}} + (b \times x), \quad (2)$$

где $I_{\text{теор}}$ – теоретические показатели заболеваемости за каждый год изучаемого периода;

b – коэффициент, показывающий разницу между $I_{\text{теор}}$ за смежные годы;

x – натуральные числа (заменяющие в расчетах номер года), проставляемые от середины изучаемого периода в оба его конца.

$$b = \frac{\sum (I_{\text{факт.}} \times x)}{\sum x^2}, \quad (3)$$

где $I_{\text{факт.}}$ ($\%_{ooo}$) – фактический показатель заболеваемости за каждый год изучаемого периода.

Расчет стандартной ошибки проводили по формуле:

$$M = \pm \sqrt{qI / N}, \quad (4)$$

где m – ошибка репрезентативности, имеющая ту же размерность, что и показатель I ;

I – рассчитанный показатель заболеваемости, q – разность между размерностью показателя и его величиной, равный $q=100000-1$, если I выражен в просантимиллях;

N – численность населения, использованная в расчете данного показателя заболеваемости.

Оценка достоверности различий показателей заболеваемости (**критерия t**) расчитывали по формуле:

$$t = (I_1 - I_2) / \sqrt{m_1^2 + m_2^2}, \quad (5)$$

где I_1, I_2 – сравниваемые показатели заболеваемости. Знак разности не учитывается; m_1, m_2 – стандартные ошибки показателей I_1, I_2 – соответственно.

Значения критерия t оценивали следующим образом:

1. если $t \geq 1,96$, то это означает, что I_1 и I_2 различаются с уровнем доверия $p < 0,05$, такое различие I_1 и I_2 признается статистически достоверным.
2. если $t < 1,96$, то это означает, что I_1 и I_2 различаются с уровнем доверия $p > 0,05$, такое различие I_1 и I_2 признается статистически недостоверным.

Для определения сезонности проводили **расчет верхнего предела фоновой заболеваемости ($I_{\text{пред.фон.}}$)** с помощью таблицы Пуассона для определения минимального количества случаев в каком-либо месяце года т.к. число случаев в месяц меньше 50.

После чего рассчитывали **верхний предел фоновой заболеваемости** в числе случаев $A_{\text{пред.фон.}}$ и показатели фоновой заболеваемости $I_{\text{пред.фон}}$ по формулам:

$$A_{\text{пред.фон.}} = A_{\text{max}}^n / n, \quad (6)$$

$$I_{\text{пред.фон}} = (A_{\text{пред.фон}} / N), \quad (7)$$

Годовой (суммарный) уровень фоновой заболеваемости ($A_{\text{фон.год.}}$ и $I_{\text{фон.год.}}$) рассчитывали:

$$A_{\text{фон.год.}} = \sum A_{\text{межсез.мес.}} \times (12 / n), \quad (8)$$

$$I_{\text{фон.год.}} = I_{\text{межсез.мес.}} \times (12 / n), \quad (9)$$

где $I_{\text{межсез.мес.}}$ – сумма фактических месячных показателей, не превышающих $I_{\text{пред.фон.}}$, т.е. сумма показателей межсезонного периода;

n – число слагаемых в $I_{\text{межсез.мес.}}$, т.е. число месяцев межсезонного периода.

Удельный вес годового уровня фоновой заболеваемости ($P_{\text{фон.год.}}$) в итоговом годовом показателе заболеваемости рассчитывали:

$$P_{\text{фон.год.}} = (I_{\text{фон.год.}} / I_{\text{итого год.}}) \times 100, \quad (10)$$

Удельный вес годового уровня сезонной заболеваемости ($P^{\text{сез. год.}}$) в итоговом годовом показателе заболеваемости рассчитывали по формуле:

$$P^{\text{сез. год.}} = 100 - P^{\text{фон. год.}}, \quad (11)$$

Годовой уровень сезонной заболеваемости определяли по формуле:

$$I^{\text{сез. год.}} = I^{\text{итого год.}} - I^{\text{фон. год.}}, \quad (12)$$

Полученные данные использовали при построении графиков для оценки динамики заболеваемости, расчета тенденций, оценки достоверности и сравнительной оценки показателей.

Для решения поставленных задач были предприняты специальные исследования в период с 2018 по 2020 гг. на территории Москвы. Работа проводилась на базе лаборатории МИ и ГБМ Федерального Бюджетного Учреждения Науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора). Для определения уровня носительства в индикаторных группах риска в регионе Москвы было проведено три исследования.

В феврале-марте 2018 г. в двух школах Восточного Административного Округа г. Москвы исследовано 448 подростков, в декабре 2019 г. – 566 студентов одного из московских университетов, в марте 2020 г. – 352 мигранта, прибывших в РФ с целью осуществления профессиональной деятельности. Суммарно за три исследования было отобрано 1366 образцов носоглоточной слизи. На каждого участника заполнялись специально разработанные нами формы: для школьников (таблица 3), для студентов (таблица 4) и для мигрантов (таблица 5).

Таблица 3 – Анкета для участника исследования по определению уровня носительства (исследование школьников, февраль-март 2018 г.)

ФИО	
Возраст	

Продолжение таблицы 3

Пол	
Номер класса	
Номер пробы	
Рост культуры через 24 часа	
Рост культуры через 48 часов	
Бактериоскопия	
API NH подтверждение	
ПЦР подтверждение	
Серогруппа <i>N. meningitidis</i>	
ST	
Е-тест	
Примечание	

Таблица 4 – Анкета для участника исследования по определению уровня носительства (исследование студентов, декабрь 2019 г.)

ФИО	
Возраст	
Пол	
Факультет	
Номер группы	
Номер пробы	
Рост культуры через 24 часа	
Рост культуры через 48 часов	
Бактериоскопия	
API NH подтверждение	
ПЦР подтверждение	
Серогруппа <i>N. meningitidis</i>	
ST	
Е-тест	
Примечание	

Таблица 5 – Анкета для участника исследования по определению уровня носительства (исследование для мигрантов, март 2020).

ФИО	
Возраст	
Пол	
Гражданство	
Специальность	
Номер пробы	
Рост культуры через 24 часа	
Рост культуры через 48 часов	
Бактериоскопия	
API NH подтверждение	
ПЦР подтверждение	
Серогруппа <i>N. meningitidis</i>	
ST	
E-тест	
Примечание	

Бактериологический метод. Забор назофарингеальной слизи для определения уровня назофарингеального носительства менингококка осуществляли натощак или через 3-4 часа после еды стерильным ватным тампоном, который затем помещали в готовую транспортную среду (Amies, Био Мерье, Франция). Материал забирали с обязательным надавливанием шпателем на корень языка для полного открытия глоточного отверстия. После введения ватного тамpona за мягкое небо производили 2-3 движения по задней стенке носоглотки, после чего аккуратно извлекали тампон, не допуская касания окружающих тканей (зубов, слизистой оболочки щек, языка). Материал для исследования доставляли в бактериологическую лабораторию в течение 4 часов после отбора в медицинских термоконтейнерах с автоматической поддержкой температуры +37 °C. В ряде

исследований продемонстрировано, что хранение в транспортных средах (Stuart или Amies) в течение менее 5 ч. не оказывает пагубного влияния на жизнеспособность микроорганизма [34, 36].

Высев материала производили немедленно при доставке в лабораторию на шоколадный агар со смесью факторов роста PolyViteX и смесью VCAT3 для селективного выделения *Neisseria gonorrhoeae* и *N. meningitidis* (Био Мерье, Франция). Чашки инкубировали в условиях термостата при 37 °C в присутствии 5% CO₂. Окончательное заключение по росту культур составляли через 48 часов после посева.

При обнаружении колоний, визуально сходных с ростом менингококка, материал подвергали бактериоскопическому изучению. Из выросших колоний готовили мазок по Граму в модификации Калины.

Для приготовления мазка на середину чистого предметного стекла наносили каплю воды и вносили туда материал для исследования. Из чашки Петри с культурой стерильной петлей производили забор материала, после этого петлю погружали в воду, остаток культуры в петле сжигали на пламени горелки. Краем петли перемешивали культуру в капле, равномерно распределяя по одной трети площади стекла. После этого высушивали препарат при комнатной температуре, далее препарат фиксировали над пламенем горелки, а затем производили окрашивание мазка по Граму в модификации Калины.

Мазок просматривали под иммерсией при тысячекратном увеличении. В мазках из культур менингококк выглядел как беспорядочно лежащие полиморфные грамотрицательные кокки.

Для осуществления полноценного эпидемиологического надзора за МИ необходимо комплексное использование лабораторных методов для этиологической расшифровки возбудителя.

Важным этапом идентификации менингококка является определение сахаролитической активности полученной культуры. Для определения биохимических свойств менингококка используют тест-системы, позволяющие провести изучение ферментативной и метаболической активности культуры. Для

этого использовали коммерческую тест-систему, разрешенную для применения в РФ, а именно API NH производства компании «БиоМерье» (Франция). Данная тест-система позволяет в течение двух часов определять видовую принадлежность возбудителя. Для проведения исследования 18-24-часовую культуру разводили в стерильном физиологическом растворе 0,85% концентрации до стандарта мутности 4 по McFarland. После инокуляции суспензии культуры на стрип полученную систему помещали на два часа в термостат с температурой 37 °C. Затем по изменению цвета в лунках стрипа и после дополнительного внесения реагентов визуально учитывали результат. Культуру менингококка идентифицировали по наличию ферментов γ -глутамилтрансферазы (GGT), пролинариламида (ProA), а также ферментации глюкозы и/или мальтозы.

Серогрупповую идентификацию осуществляли в два этапа: с использованием менингококковых группоспецифических сывороток «Менгрувид» (производство Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток, Россия) и с помощью ПЦР тест-системы. При использовании реакции агглютинации с группоспецифическими сыворотками определить серогрупповую характеристику некоторых штаммов не удалось, такие штаммы были отнесены к неагглютинирующем (НА) или полигрупповому.

Для реакции агглютинации с группоспецифическими сыворотками использовали только чистую культуру менингококка. На чистое предметное стекло наносили каплю физиологического раствора и далее аппликатором с поверхности питательной среды снимали часть культуры и тщательно размешивали с физиологическим раствором на поверхности стекла. Если не наблюдалось спонтанной агглютинации с физиологическим раствором, далее 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 указывало на положительную реакцию специфического взаимодействия антигена и антитела и позволяло определить серогруппу менингококка. Отсутствие реакции с одной из основных серогрупповых антисывороток указывало на

необходимость продолжения проведения аналогичных исследований с другими специфическими антисыворотками (X, Y, W, E, Z). Если не наблюдалось положительной реакции с полным набором антисывороток, штамм относили к категории неагглютинирующегося штамма, а если наблюдалась положительная реакция агглютинации с несколькими антисыворотками – полиагглютинирующегося штамма.

Молекулярно-биологические методы. Метод ПЦР является широко используемым молекулярным методом для обнаружения *N. meningitidis*. В отличие от биохимических тестов, серологических реакций и бактериологических методов, идентификация с применением метода ПЦР не требует наличия жизнеспособных бактерий и позволяет получать результаты в течение 2,5 часов. Для генодиагностики *N. meningitidis* широко используется метод ПЦР, позволяющий идентифицировать специфичный для данного вида микроорганизма участок ДНК. Кольцевая хромосома *N. meningitidis* имеет размер от 2,0 до 2,2 миллионов нуклеотидных пар и содержит около 2000 генов [209].

Методика ПЦР анализа основана на многократном копировании определенного участка ДНК с помощью ДНК-полимеразы. Посредством Таq-полимеразы происходит многократное увеличение дополнительных копий участков ДНК, так называемых ДНК-мишеней, с последующей гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени. Амплификация представляет собой циклический процесс, состоящий из трех стадий: денатурации, отжига и синтеза.

После 30-35 циклов накапливается достаточное для идентификации количество копий фрагмента, ампликонов [170].

В рамках данного исследования для идентификации менингококка с использованием метода ПЦР в режиме реального времени использовали тест-систему с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Амплисенс® *N. meningitidis/H. influenzae/S. pneumoniae*-FL». Определение серогруппы *N.*

meningitidis проводили при одновременной амплификации и гибридизационно-флуоресцентной детекции с использованием «NmABCW-FL» [3]. Для контроля проведения реакции использовали отрицательные «ОКО» и «К-» и положительный «К+» контроли.

Для проведения реакции использовали свежую культуру *N. meningitidis*. Одну или несколько единичных колоний переносили стерильным тампоном в стерильный физиологический раствор в пробирку типа «Эппendorф» объемом 1 мл, и размешивали до однородного состояния. ДНК выделяли также из клинического материала от больных с ГФМИ или с подозрением на заболевание.

Из материала выделяли ДНК с использованием комплекса реагентов «РИБО-преп» производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора стандартными методами лизиса, преципитации и отмывания.

Амплификацию проводили в реакционной смеси объемом 25 мкл. Применили технику «горячего старта», которая обеспечивает использование химически модифицированной TaqF-ДНК-полимеразы, которая активировалась 15-минутным прогревом реакционной смеси до 95 °С.

Для проведения амплификации готовили реакционные смеси (ПЦР-смесь-1 и ПЦР-смесь-2), полимеразу (TaqF) перемешивали на вортексе, осаждали капли с крышечек пробирок. В пробирки вносили по 15 мкл готовых реакционных смесей, затем добавляли 10 мкл проб ДНК, полученных из исследуемых образцов и контрольных проб. Амплификация нескольких образцов выполняли на амплификаторе «Rotor-Gene Q» компании («QIAGEN», Германия).

В составе реакционной смеси находятся олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентно-меченные гибридизационные зонды, которые комплементарны внутренним специфическим участкам амплифицируемого фрагмента. Анализировали кривые накопления флуоресцентного сигнала по двум каналам для «АмплиСенс® *N.meningitidis / H.influenzae / S.pneumoniae-FL»: FAM/Green и JOE/Yellow/HEX. Для методики ПЦР-РВ для определения серогрупп менингококка А, В, С, W-135: продукт амплификации, соответствующий серогруппе А *N.meningitidis* детектируется по каналу «Green» (зонд с флуорофором FAM),*

серогруппе В – по каналу «Yellow» (зонд с флуорофором R6G), серогруппе С – по каналу «Orange» (зонд с флуорофором ROX), серогруппе W-135 – по каналу «Red» (зонд с флюорофором Cy5). По пятому каналу «Crimson» проводится детекция продукта амплификации фрагмента гена *ctrA*, являющегося диагностической мишенью в наборе реагентов «АмплиСенс® *N.meningitidis* / *H.influenzae* / *S.pneumoniae*-FL», для серогруппирования в качестве целевого гена для детекции серогруппы А использовали ген-мишень *sacB*, серогруппы В – *synD*, С – *synE*, W – *synG*. Результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с установленной на соответствующем уровне пороговой линией, что определяло наличие (или отсутствие) для данной пробы ДНК значения порогового цикла «Ct».

С целью изучения и сравнения генетических свойств штаммов, выделенных от больных ГФМИ и носителей, было проведено исследование 15 штаммов менингококка с использованием метода МЛСТ и 26 штаммом с использованием метода полногеномного секвенирования. Исследования выполнялись совместно с сотрудниками Отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (д.м.н. Миронов К.О., к.б.н. Михайлова Ю.В.)

Полученные данные позволили определить генетические особенности носительских штаммов и штаммов, выделенных от больных ГФМИ, и провести их сравнительную оценку. МЛСТ было предложено в 1998 году и заменило метод электрофореза, который широко использовали начиная с 80-х годов. МЛСТ был впервые описан M.C.J. Maiden et al. [135] и исследователи применили этот метод к тем изолятам *N. meningitidis*, которые ранее были охарактеризованы с использованием мультилокусного электрофореза ферментов. В этих оригинальных исследованиях было использовано только шесть локусов, и полученная дендрограмма соответствовала той, что была рассмотрена с использованием мультилокусного электрофореза ферментов; она также четко определила основные гиперинвазивные линии менингококка. Для повышения уровня дискриминации между основными инвазивными линиями в настоящее время используется модифицированная схема МЛСТ с использованием семи локусов, которая была

принята многими лабораториями в качестве метода выбора для характеристики изолятов менингококка от больных ГФМИ и носителей. В настоящее время для всех схем МЛСТ используются семь локусов гена.

Родство изолятов отображали в виде дендрограммы, построенной с использованием матрицы парных различий между их аллельными профилями. Древовидная схема представляет собой удобный способ отображения тех изолятов, которые имеют одинаковые или очень похожие аллельные профили, которые можно считать происходящими от общего предка; отношения между изолятами, которые отличаются более чем в трех из семи локусов могут быть ненадежны и не должны использоваться для определения общего происхождения [135].

В настоящее время МЛСТ является золотым стандартом для молекулярного типирования [135] и классифицирует штаммы менингококка на различные ST (ST – sequence types – сиквенс типы последовательностей). МЛСТ используется как для долгосрочных эпидемиологических исследований, так и для кластерного анализа вспышек или случаев заболевания [57].

ДНК *N. meningitidis* была секвенирована с использованием метода Сэнгера на аппарате фирмы «Applied Biosystems» (США) и с помощью высокопроизводительного секвенирования на платформе «HiSeq1500» («Illumina», США).

Для части штаммов были получены полногеномные нуклеотидные последовательности с помощью массового параллельного секвенирования (WGS) на платформе «HiSeq1500» («Illumina», США) данные анализировались с использованием биоинформационных возможностей Интернет-ресурса PubMLST.org совместно с сотрудниками отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Нуклеотидные последовательности штаммов *NmNG* ST-175 размером более 2 миллионов пар оснований были экспортированы из базы данных PubMLST (<https://pubmlst.org/organisms/neisseria-spp>) [157]. На момент окончания исследования (декабрь 2020 г.) была доступна информация о

127 изолятах *NmNG* ST-175 с доступными полногеномными последовательностями, включая 8 российских штаммов. Сравнение проводилось по 1605 локусам «основного генома» (core genome) с использованием опции «*N. meningitidis* cgMLST v1.0» [106]. Генетические взаимоотношения 127 штаммов *NmNG* ST-175 были визуализированы с использованием программы SplitsTree (версия 4.16.2) [95].

Чувствительность к антибактериальным препаратам методом Е-тестов. Оценку антибиотикочувствительности штаммов от больных ГФМИ и носителей проводили в соответствии с клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018-03) [6], с применением метода Е-тестов. Эта методика представляет собой комбинацию методов разведения и принципа диффузии при определении чувствительности и является количественным методом определения антимикробной чувствительности грамотрицательных и грамположительных аэробных и анаэробных бактерий.

Стрипы Е-тестов представляют собой пластиковую тест-полоску, на одну сторону которой нанесена шкала со значением МИК в $\mu\text{g}/\text{мл}$ и название антибактериального препарата, а на другую – стандартный экспоненциальный градиент антибиотика в сухом и стабилизированном виде с ростом концентрации от нижнего конца стрипа к верхнему.

Для определения антимикробной чувствительности использовали Е-тесты производства компании «БиоМерье», Франция. На агар Мюллера-Хинтона с 5% кровью барана наносили суспензию 18-24 часовой культуры *N. meningitidis*, выращенную на шоколадном агаре при 35-37 °С в присутствии 5% CO₂ и разведенную в бульоне Мюллера-Хинтона до стандарта мутности 0,5 по МакФарланду. Инокуляцию чашки производили стерильным тампоном штиховым методом равномерно по всей поверхности чашки.

После высыхания (5-10 мин.) на инокулированную чашку стерильным пинцетом помещали стрипы (Е-тесты) со значением МИК, обращенным вверх. На 150-миллиметровой чашке Петри равномерно располагали 6 стрипов, с ростом градиента концентрации от центра к периферии чашки, избегая перекрытия зон подавления роста. Далее чашки инкубировали в перевернутом положении в атмосфере с содержанием 5% CO₂ в течение 18±24 часов при температуре 35±1 °C. Результат оценивали по точке пересечения зоны подавления роста и шкалы МИК на стрипе, если эта точка находилась между двумя стандартными значениями, выбирали значение с большей концентрацией. Штаммы оценивали на чувствительность к бензилпенициллину, цефтриаксону, рифампицину, тетрациклину, цiproфлоксацину и хлорамфениколу.

Исследование выполнялось совместно с сотрудником лаборатории эпидемиологии МИ и ГБМ ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, к.м.н. Королевой М.А.

Статистические методы. Для оценки распространенности носительства в различных индикаторных группах населения Москвы были проведены три одномоментных (поперечных) исследования. Необходимое число исследуемых проводили согласно таблице К.А. Отдельновой для определения минимального объема выборки [9] (таблица 6).

Согласно этой методике, исследование школьников и студентов можно

Таблица 6 – Определение объема выборки по методике К.А. Отдельновой [9]

Уровень значимости (р)	Уровень точности		
	ориентировочное знакомство	исследование средней точности	исследование повышенной точности
0,05	44	100	400
0,01	100	225	900

отнести к исследованиям повышенной точности (количество обследованных более 400 человек), а исследование мигрантов – к исследованию средней точности (более 100, но менее 400 человек). Чтобы оценить результаты проведенных исследований использовали статистические методы.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывали при помощи значений медианы ($М_e$) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1-Q_3). Номинальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения уровня значимости различий был использован точный критерий Фишера. При значении $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Для определения силы связи между двумя величинами было использовано ОШ, которое показывало вероятность наступления события в одной группе по сравнению с другой. Силу связи между двумя категориальными полями измеряли с помощью критерия V Крамера.

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществляли с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}, \quad (13)$$

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делали вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционную связь считали статистически значимой. Значения коэффициента корреляции r интерпретировали в соответствии со шкалой Чеддока (таблица 7):

Таблица 7 – Шкала Чеддока

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует

Продолжение таблицы 7

0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

Расчет чувствительности и специфичности методов диагностики производили по формулам:

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ДП}}{\text{ДП} + \text{ЛО}} \times 100\% , \quad (14)$$

где ДП – достоверно положительные;

ЛО – ложноотрицательные.

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ДО}}{\text{ДО} + \text{ЛП}} \times 100\%, \quad (15)$$

где ДО – достоверно отрицательные;

ЛП – ложноположительные.

Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводили с использованием программ IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation) и Jamovi.

Глава 3

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОЙ СИТУАЦИИ ПО МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В Г. МОСКВЕ

3.1 Заболеваемость генерализованной формой менингококковой инфекции в г. Москве

В рамках настоящего исследования проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГФМИ в Москве за период с 2014 по 2019 год. За указанный период было зарегистрировано 767 случаев ГФМИ. На рисунке 3 представлены показатели заболеваемости в Москве и РФ по данным РЦБМ. Показатели заболеваемости колебались, для Москвы были характерны более высокие уровни: в 2015 в 1,8 раза, в 2018 в 2 раза, в 2019 – в 2,7 раза. Общероссийские показатели заболеваемости ГФМИ за шестилетний период

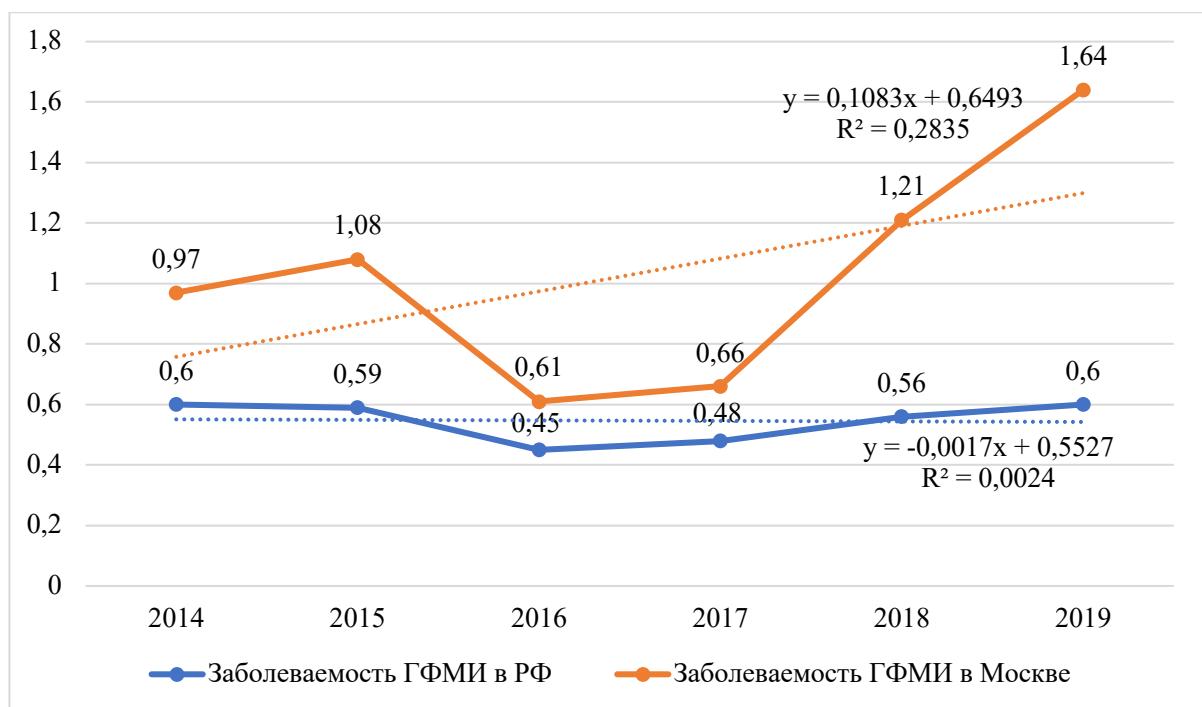


Рисунок 3 – Уровни заболеваемости ГФМИ в г. Москве и РФ, 2014-2019 гг.

существенно не изменялись, в то время как заболеваемость ГФМИ в Москве увеличилась в 2,7 раза (с 0,61 на 100 тыс. населения в 2016 году до 1,64 на 100 тыс. населения в 2019 году). За указанный период не было зарегистрировано групповой или вспышечной заболеваемости ГФМИ на территории Москвы.

После многолетнего снижения показателя заболеваемости на протяжении 2005-2010 гг. с 2017 г. по 2018 гг. отмечен его ежегодный рост с темпом прироста 98,4%.

Абсолютный прирост заболеваемости в Москве за изучаемый период составил 0,67 на 100 тыс. населения, средний многолетний темп прироста составил 19,7% (таблица 8).

Для точного построения прямой линии тенденции провели выравнивание с помощью метода наименьших квадратов (МНК) (таблица 9).

Таблица 8 – Динамический ряд заболеваемости ГФМИ в Москве, 2014-2019 гг.

Годы	Показатель (уровни ряда)	Абсолютный прирост (убыль)	Показатель наглядности, %	Показатель роста (снижения), %	Темп роста (снижения), %	Значение 1% прироста	Метод укрупнения интервала	Метод скользящей средней
2014	0,97	нет	100,0	нет	нет	нет	1,0	1,1
2015	1,08	0,1	111,3	111,3	11,3	0,0		0,9
2016	0,66	-0,4	68,0	61,1	-38,9	0,0	0,6	0,8
2017	0,61	-0,1	62,9	92,4	-7,6	0,0		0,8
2018	1,21	0,6	124,7	198,4	98,4	0,0	1,4	1,2
2019	1,64	0,4	169,1	135,5	35,5	0,0		1,7

Таблица 9 – Выравнивание динамического ряда с помощью МНК

Год	I _{факт}	X	I _{факт} *X	X2	I _{теор.} =I _{сред.} +(b*x)	$\Delta=I_{\text{факт}}-I_{\text{теор}}$
2014	0,97	-3	-2,91	9	0,79	0,18
2015	1,08	-2	-2,16	4	0,86	0,22
2016	0,61	-1	-0,61	1	0,95	-0,34
2017	0,66	1	0,66	1	1,11	-0,55
2018	1,21	2	2,42	4	1,19	0,02
2019	1,64	3	4,92	9	1,27	0,37
	I _{сред} =1,03		$\sum(I_{\text{факт.}} * x)=2,32$	$\sum x^2=28$		$\sum \Delta+=0,79$ $\sum \Delta=-0,89$ $\Delta=0,1$

$$I_{2014\text{теор}}=0,79^0/0000$$

$$m=\pm 0,09$$

$$НДГ=0,7^0/0000$$

$$ВДГ=0,88^0/0000$$

$$I_{2019\text{теор}}=1,27^0/0000$$

$$m=\pm 0,11$$

$$НДГ=1,16^0/0000$$

$$ВДГ=1,32^0/0000$$

$t=3,38$, т.е. $t \geq 1,96$, есть тенденция к росту заболеваемости, показатели заболеваемости первого и последнего года различаются с уровнем доверия и это различие статистически достоверно ($p<0,05$).

Визуальная оценка графика заболеваемости позволяет сделать предварительный вывод об отсутствии неравномерного распределения годовых показателей, которое нельзя определить как цикличность. Для обоснования вывода об отсутствии различий показателей, необходимо оценить достоверность различий показателей заболеваемости между показателями подъема и спада заболеваемости в 2016 и 2017 гг. Для этого были рассчитаны доверительные границы фактических показателей между уровнями заболеваемости в эти годы.

$$I_{2016\text{факт}}=0,61^0/0000$$

$$m=\pm 0,07^0/0000$$

$$ВДГ=0,68^0/0000$$

$$НДГ=0,54^0/0000$$

$$I_{2017\text{факт}}=0,66^0/0000$$

$$m=\pm 0,07^0/0000$$

$$ВДГ=0,73^0/0000$$

$$НДГ=0,59^0/0000$$

Доверительные границы показателей пересекаются и можно сделать вывод, что показатели достоверно не различаются. Это позволяет говорить об относительно равномерном распределении годовых показателей заболеваемости.

Для динамики заболеваемости характерна нерегулярная цикличность. Эпидемиологическую выраженность подъемов заболеваемости оцениваем для цикла 2014-2015., т.к. он является максимальным.

Доля разницы показателей ($\Delta\text{РП}$)₂₀₁₄₋₂₀₁₅=10,0%

Отношение показателей (ОП)₂₀₁₄₋₂₀₁₅=1,1 раза

Так как $\Delta\text{РП}$ не превышает 10,1% и $\text{ОП}=1,1$, различие расценивается как незначительное. Полученные значения $\Delta\text{РП}$ и ОП позволяют оценить цикличность как невыраженную.

3.2 Сезонные колебания заболеваемости генерализованной формой менингококковой инфекции в г. Москве

Внутригодовое распределение случаев ГФМИ в г. Москве за изучаемый период по месяцам года продемонстрировало, что заболеваемость МИ регистрируется на протяжении всего года, с увеличением заболеваемости в январе, марте и октябре. В целом для МИ описывается зимне-весенняя сезонность [16], однако в Москве наблюдается выраженная неравномерность распределения месячных показателей заболеваемости. На рисунке 4 отображена динамика месячных показателей заболеваемости ГФМИ на 100 тыс. населения в Москве и РФ. Внутригодовое распределение месячных показателей заболеваемости ГФМИ в Москве и РФ не имеет различий и указывает на их сходные сезонные изменения.

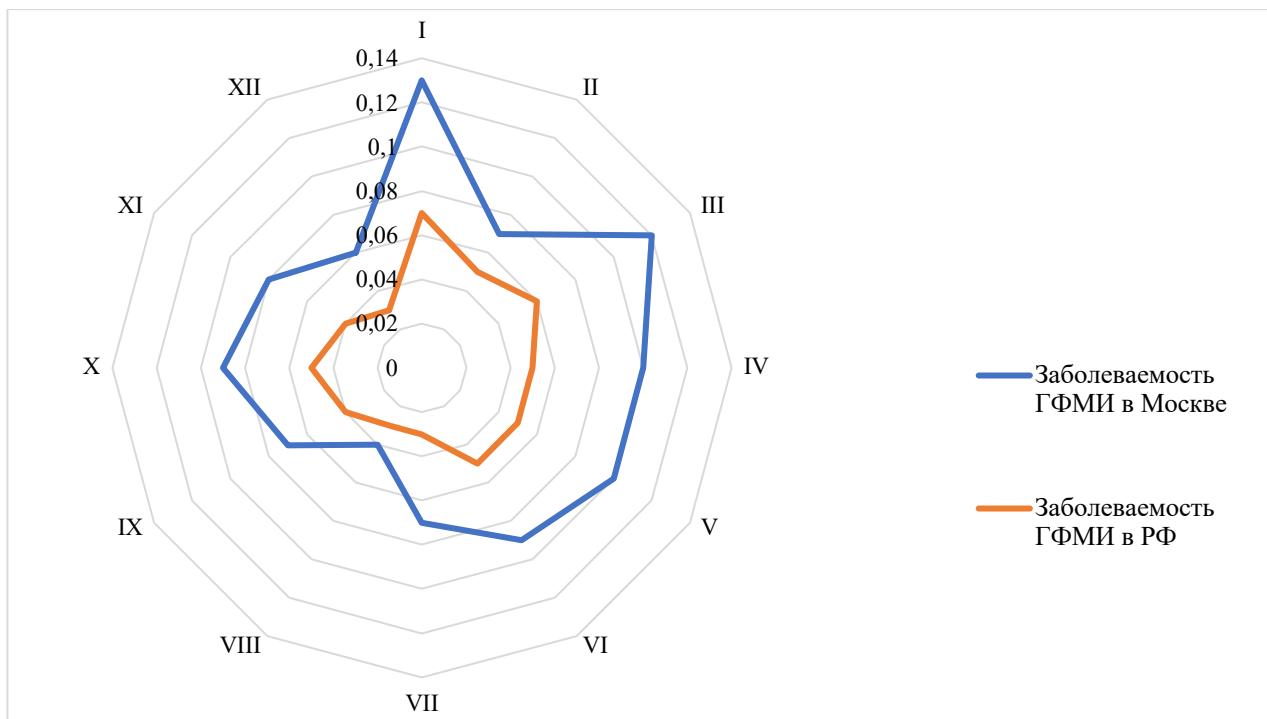


Рисунок 4 – Внутригодовая динамика заболеваемости МИ в Москве и РФ
(среднемесячные показатели на 100 тыс. населения за 2014-2019 гг.)

Показатели заболеваемости в Москве за период с июля по сентябрь значительно ниже, чем в осенний и зимне-весенний периоды. Эти месяцы составляют межэпидемический период. С марта по июнь, с октября по ноябрь и в январе отмечались подъемы заболеваемости. Так как в течение нескольких лет подъемы регистрировались примерно в одно и то же время, их следует считать сезонными.

Определим медиану месячной внутригодовой динамики заболеваемости, учитывая, что численность населения в отдельные годы существенно не менялась. Произвели ранжирование по абсолютным числам заболеваемости, а затем рассчитали интенсивные показатели медианы (таблица 10).

Так как в течение нескольких лет внутригодовые подъемы повторялись в разные месяцы их, возможно, не следует считать сезонными. Уровень фоновой заболеваемости в данные годы колебался, а величина сезонной надбавки была

Таблица 10 – Ранжированные абсолютные числа заболеваемости и показатели медианной «типовoy кривой» заболеваемости ГФМИ в Москве, по месяцам года, 2014-2019 гг.

Год	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
2014	9	8	12	8	11	7	3	6	8	15	17	14
2015	25	11	30	10	12	7	6	3	10	5	10	3
2016	11	4	8	10	2	6	2	3	5	11	9	4
2017	18	5	5	6	4	4	9	4	6	12	4	5
2018	12	13	12	16	16	16	11	5	12	16	10	12
2019	18	14	20	21	30	24	24	12	14	11	13	6
A медиана	15,5	9,2	14,5	11,8	12,5	10,6	9,2	5,5	9,2	11,7	10,5	7,3
I медиана	0,13	0,07	0,12	0,10	0,11	0,09	0,07	0,05	0,07	0,10	0,09	0,06
N медиана	12 356 000 человек											

неравномерной и колебалась синхронно с подъемами и спадами итоговых годовых показателей. Для оценки сезонности были изучены особенности динамики и структуры месячных показателей (таблица 11).

Таблица 11 – Временные параметры подъемов заболеваемости и продолжительности межэпидемического периода в Москве за 2014-2019 гг.

Год	Месяц начала подъема	Месяц окончания подъема	Число месяцев подъема	Месяц максимальной заболеваемости	Продолжение межэпидемического периода
2014	1, 10	5	8	10	4
2015	1 ,9	5	9	3	3
2016	1, 10	4	5	1, 10	5
2017	1, 10	1	4	1	8
2018	1, 9	6	2	4, 5, 6, 10	2
2019	1, 11	7	8	5	4
По типовой кривой	9	7	9	1	3

Для определения подъемов заболеваемости необходимо найти показатель фоновой заболеваемости. Для этого рассчитали годовые (суммарные) уровни фоновой заболеваемости ($A_{фон,год}$ и $I_{фон,год}$) и сезонные уровни заболеваемости (таблица 12).

Таблица 12 – Динамика годовых уровней фоновой и сезонной заболеваемости в Москве за 2014-2019 гг.

Год	$A_{фон,год}$ (число случаев)	$I_{фон,год}$ (0/0000)	$P_{фон} (%)$	$A_{сезонн.год}$	$I_{сезонн.год}$	$P_{сезонн}$
2014	72,0	0,59	60,8	46	0,38	39,2
2015	64,0	0,26	24,1	68	0,82	75,6
2016	43,2	0,34	55,7	32,8	0,27	44,3
2017	64,5	0,44	66,6	17,5	0,22	33,4
2018	96,0	0,77	63,6	56	0,44	36,4
2019	129	1,05	64,0	78	0,59	36,0

Можно сделать вывод, что удельный вес фоновой заболеваемости в среднем во все годы изучаемого периода был выше аналогичной величины сезонной заболеваемости (кроме показателей 2015 г.) и колебался от 24,1% в 2015 г., до 66,6% в 2017 г. Исключение составил только 2015 г., в котором удельный вес сезонной заболеваемости был выше аналогичных величин фоновой заболеваемости и составил 75,6%.

Колебания сезонной заболеваемости за наблюдаемый период **не** повторяют колебания годовых показателей заболеваемости. Показатели фоновой заболеваемости отличаются от показателей предполагаемых лет спада заболеваемости. Нельзя говорить о выраженной сезонности ГФМИ в Москве в динамическом аспекте по годам за период с 2014 по 2019 годы.

3.3 Этиологическая доля *N. meningitidis* в структуре гнойных бактериальных менингитов в г. Москве

В структуре ГБМ в Москве преобладают *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*: их суммарная доля составляет 88,5-95,7% всех случаев. В течение изучаемого периода наблюдался небольшой рост доли *N. meningitidis* в этиологической структуре ГБМ, так, в 2014 году на менингококк приходилось 52% всех случаев гнойных бактериальных менингитов, а в 2019 году – 63,2% (рисунок 5).

Наблюдался рост лабораторно подтвержденных случаев ГФМИ за исследуемый период, всего в течение пятилетнего периода из 767 случаев ГФМИ были лабораторно расшифрованы 662. За 5 лет показатель увеличился с 75% в 2014 году до 94% в 2018 г. (рисунок 6).

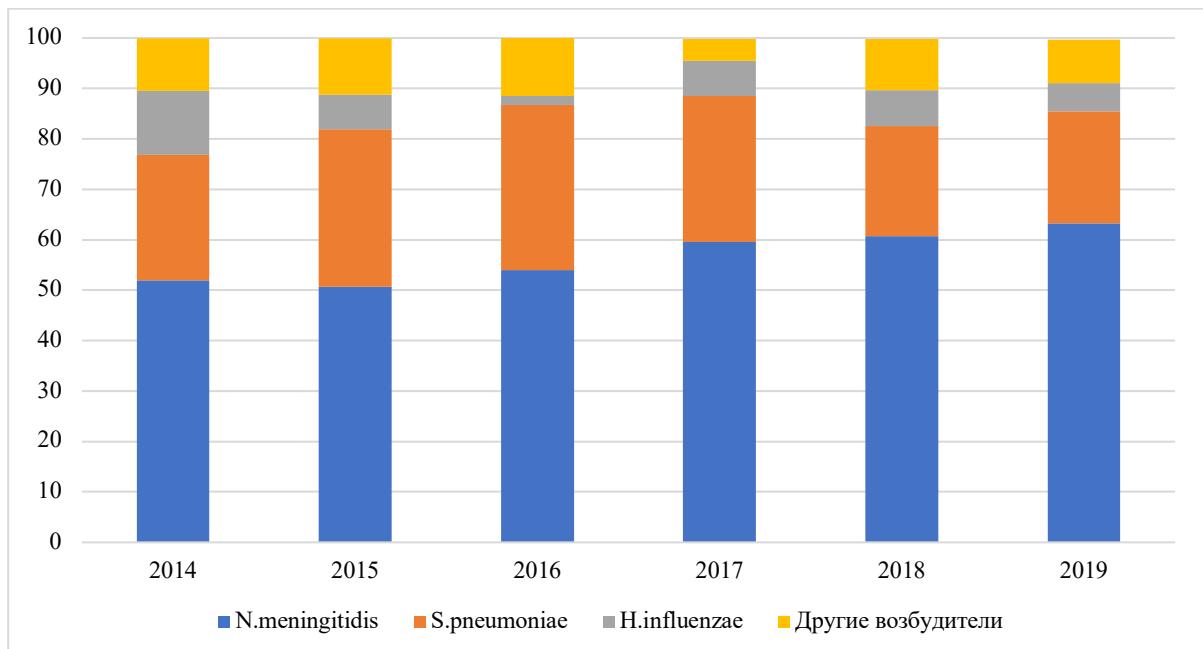


Рисунок 5 – Этиологическая структура ГФМИ и ГБМ в Москве за 2014-2019 гг.

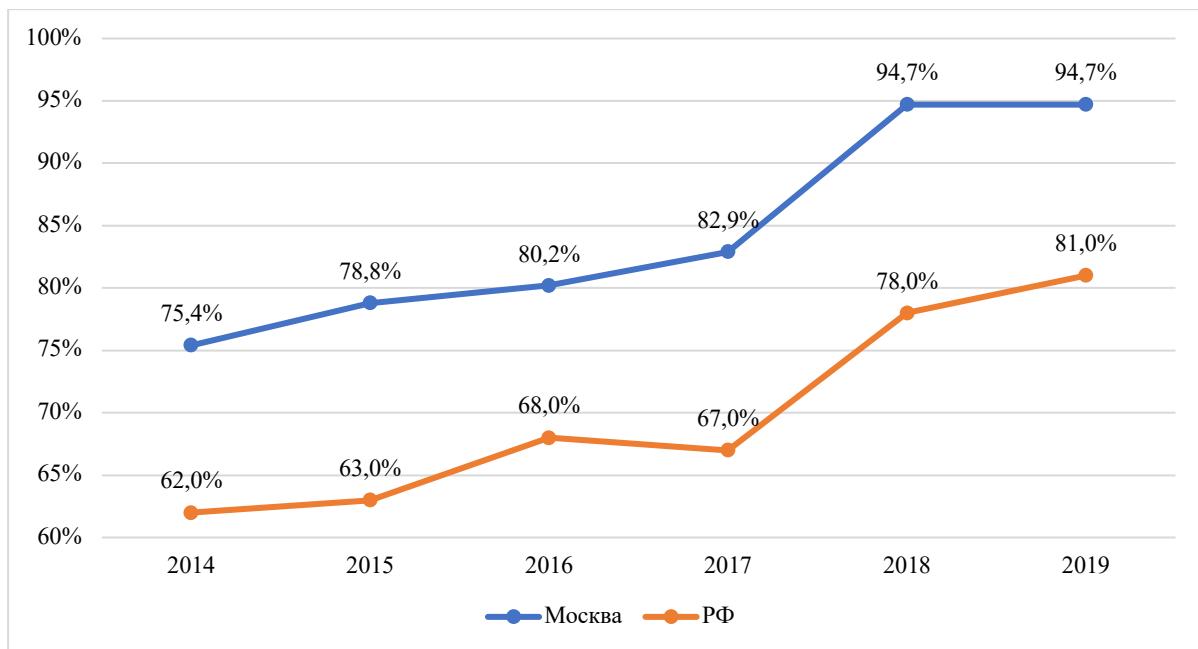


Рисунок 6 – Лабораторное подтверждение случаев ГФМИ в Москве и РФ за 2014-2019 гг.

Процент лабораторного подтверждения МИ в целом по России, согласно данным РЦБМ, составлял 62-81%, что связано со особенностями лабораторной диагностики биоматериала в некоторых регионах, а также сложностями, связанными с пересылкой материала из субъектов РФ. Лабораторные мощности московских стационаров позволяют на ранних этапах заболевания диагностировать у пациента МИ и произвести лабораторное подтверждение диагноза. На базе РЦБМ был ретестирован материал из московских стационаров от 257 больных с ГФМИ за 2014-2019 гг., что составляет 33,5% от всех зарегистрированных случаев ГФМИ.

3.4 Структура заболевших генерализованной формой менингококковой инфекции по различным группам населения

Несмотря на то, что показатель заболеваемости ГФМИ выше у детей, в Москве ежегодно регистрировалось от 39 до 138 случаев ГФМИ среди взрослых, старше 18 лет (рисунок 7). Доля случаев ГФМИ, зарегистрированных у взрослых, составляла от 55,3% до 68,3%.

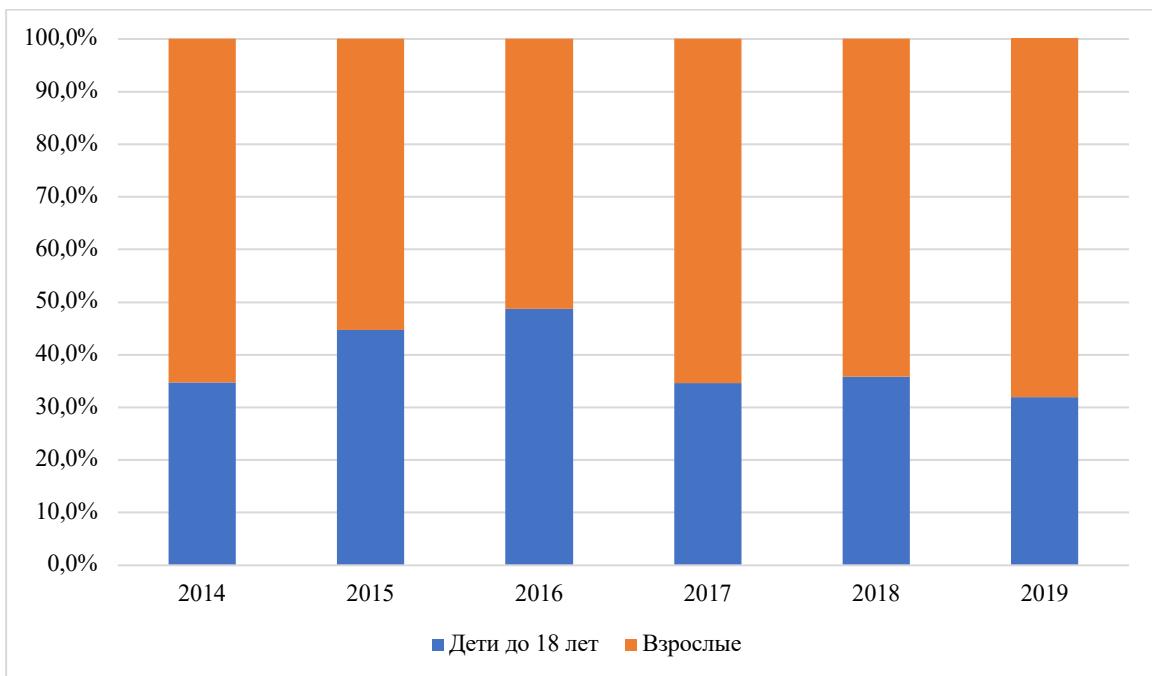


Рисунок 7 – Возрастная структура зарегистрированных случаев ГФМИ в Москве за 2014-2019 гг.

Информация о возрасте была известна для 760 заболевших (99,1%). Возрастное распределение заболеваемости продемонстрировало, что самые высокие уровни заболеваемости ГФМИ были определены в возрастной группе детей до 4 лет, заболеваемость в которой колебалась от 2,77 до 6,42 на 100 тыс. контингента; но в 2018 году заболеваемость в возрастной группе 20-24 лет возросла и достигла 4,21 на 100 тыс. контингента, превысив показатель заболеваемости детей (рисунок 8). Анализ показателей заболеваемости среди различных возрастных групп продемонстрировал их рост в 2018-2019 гг. в группе подростков и молодых взрослых 15-19 лет (в 2,2 раза) и 20-24 лет (в 3,1 раза). Следует отметить, что рост заболеваемости в этих возрастных группах является предвестником осложнения эпидемиологической ситуации. Известно, что рост заболеваемости в возрастной группе подростков и молодых взрослых может свидетельствовать о

появления нового потенциально эпидемического клона, против которого популяция иммунологически не защищена [150].

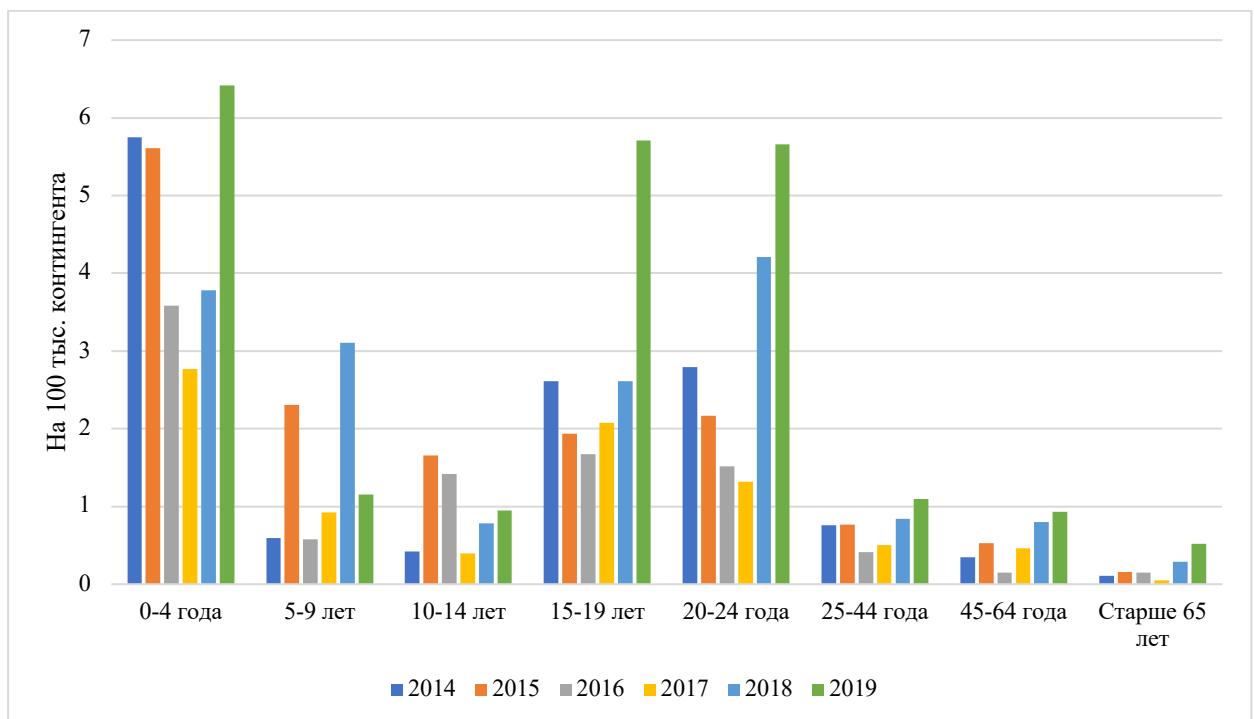


Рисунок 8 – Возрастное распределение заболеваемости ГФМИ в Москве за 2014-2019 гг.

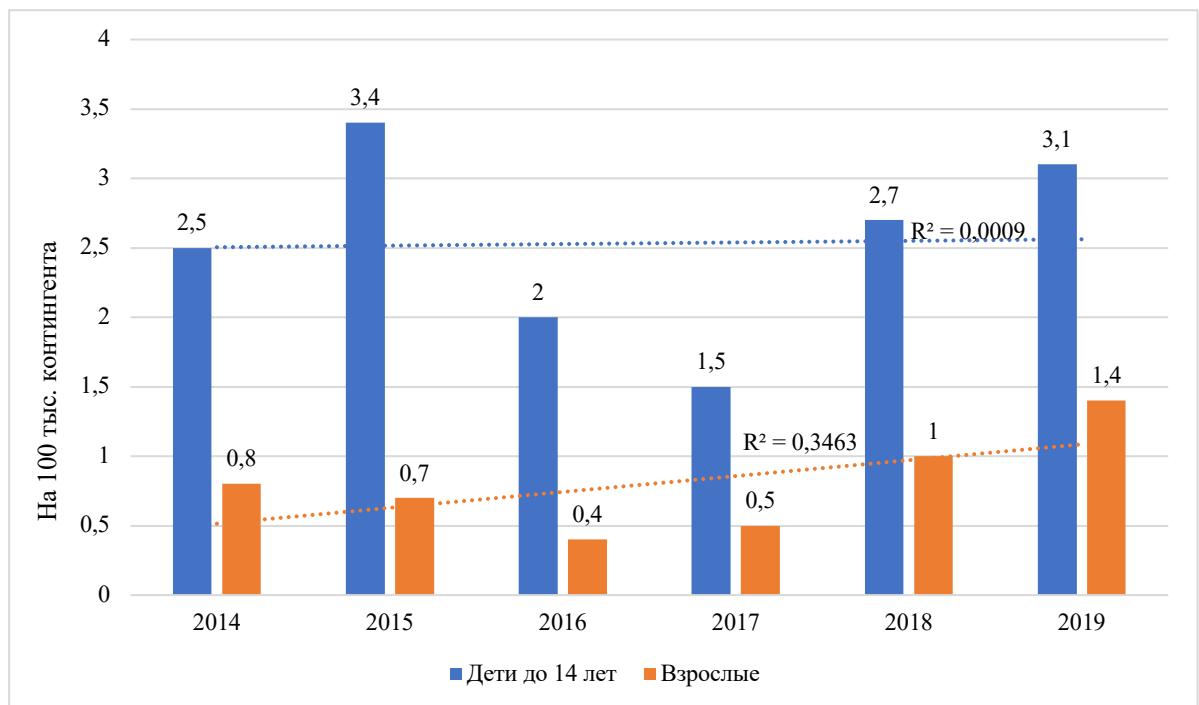


Рисунок 9 – Заболеваемость ГФМИ детей и взрослых в Москве за 2014-2019 гг.

Наблюдается слабовыраженная тенденция к росту заболеваемости ГФМИ среди взрослых: за шестилетний период показатель вырос с 0,8 на 100 тыс. населения до 1,4 на 100 тыс. населения (рисунок 9).

Самые высокие показатели заболеваемости наблюдались в группе моложе трудоспособного возраста, куда относятся дети до 16 лет, и колебались от 1,5 до 3,3 на 100 тыс. контингента. Наблюдается увеличение заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, к которому относят женщин от 16 до 60 лет и мужчин от 16 до 65 лет (с 2019 г., после вступления в силу пенсионной реформы РФ, трудоспособный возраст увеличился до 60 лет у женщин и до 65 у мужчин): за шесть лет показатель увеличился с 0,9 на 100 тыс. контингента до 1,8. Лица старше трудоспособного возраста имеют самые низкие показатели заболеваемости, однако показатель с 2014 г. вырос почти втрое и составил в 2018 г. 0,7 на 100 тыс. контингента и последующим снижением до 0,49 в 2019 г. (рисунок 10).

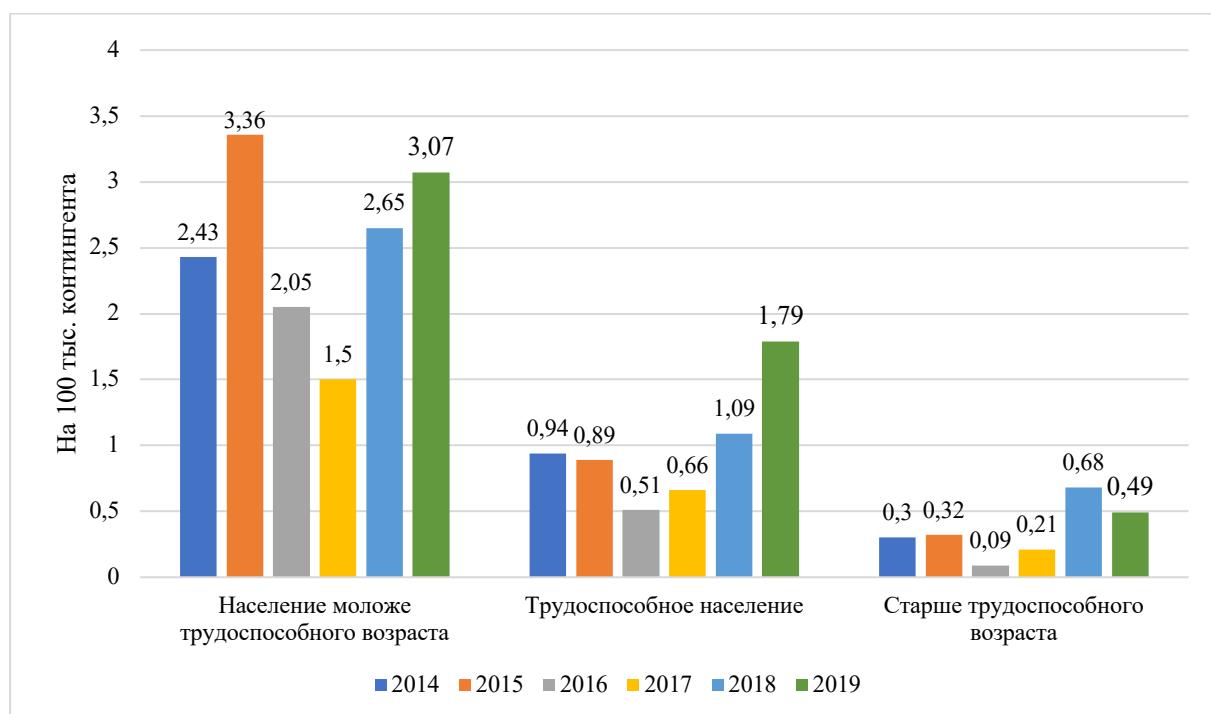


Рисунок 10 – Заболеваемость ГФМИ среди разных групп населения в Москве за 2014-2019 гг.

Информация о социальном статусе была **недоступна** для 75 пациентов (9,7%). Как показала структура больных ГФМИ, социальными группами, в которых

возникла половина всех случаев, являются неработающие взрослые и неорганизованные дети, не посещающие детские дошкольные учреждения с показателями 30,8% и 21,0% соответственно (рисунок 11).

Данные о половой принадлежности были доступны для 763 пациентов (99,4%). Инвазивные формы МИ чаще регистрировались у мужчин, однако в 2018 г. заболеваемость находилась на одном уровне, а в 2019 г. показатель заболеваемости среди лиц мужского пола был вдвое выше. Мужское население вносит больший вклад в формирование заболеваемости ГФМИ в Москве; за шестилетний период заболеваемость мужского населения выросла в 1,6 раза, женского – в 1,8 раза (рисунок 12).

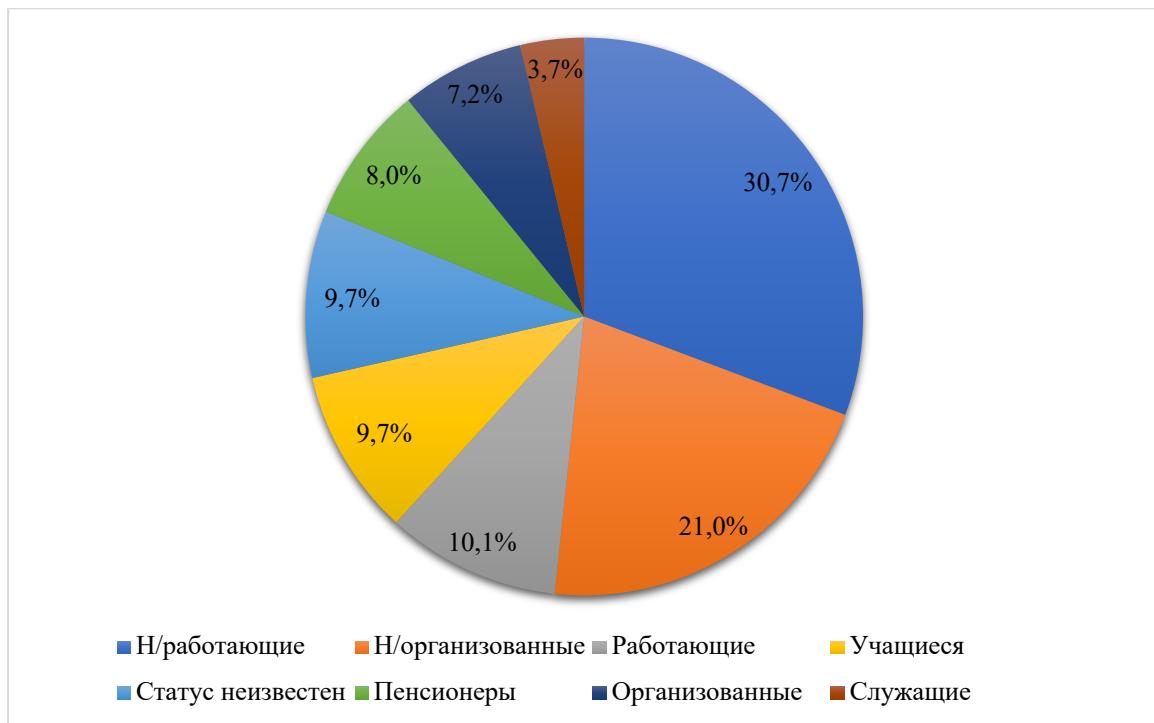


Рисунок 11 – Структура заболевших ГФМИ по социальному статусу в Москве за 2014-2019 гг.

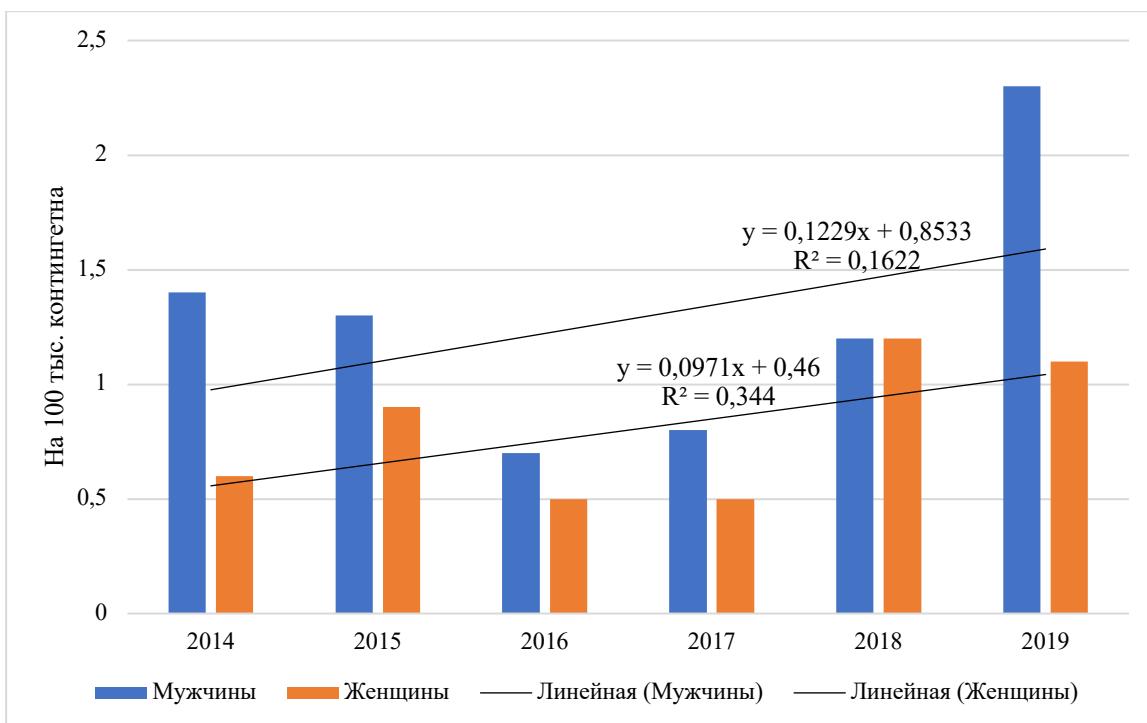


Рисунок 12 – Заболеваемость ГФМИ мужского и женского населения в Москве, 2014-2019 гг.

3.5 Клинические формы генерализованной формы менингококковой инфекции и серогрупповая характеристика менингококка

Частота диагностирования различных клинических форм ГФМИ практически не изменялась в течение наблюдаемого периода: 38-60% составляет смешанная форма, которая сочетает в себе проявления менингококкового менингита и менингококцемии, доля менингококкового менингита в 2016 и 2017 гг. составляла почти половину случаев, менингококцемия встречалась несколько реже и колебалась в пределах 13-24% (рисунок 13).

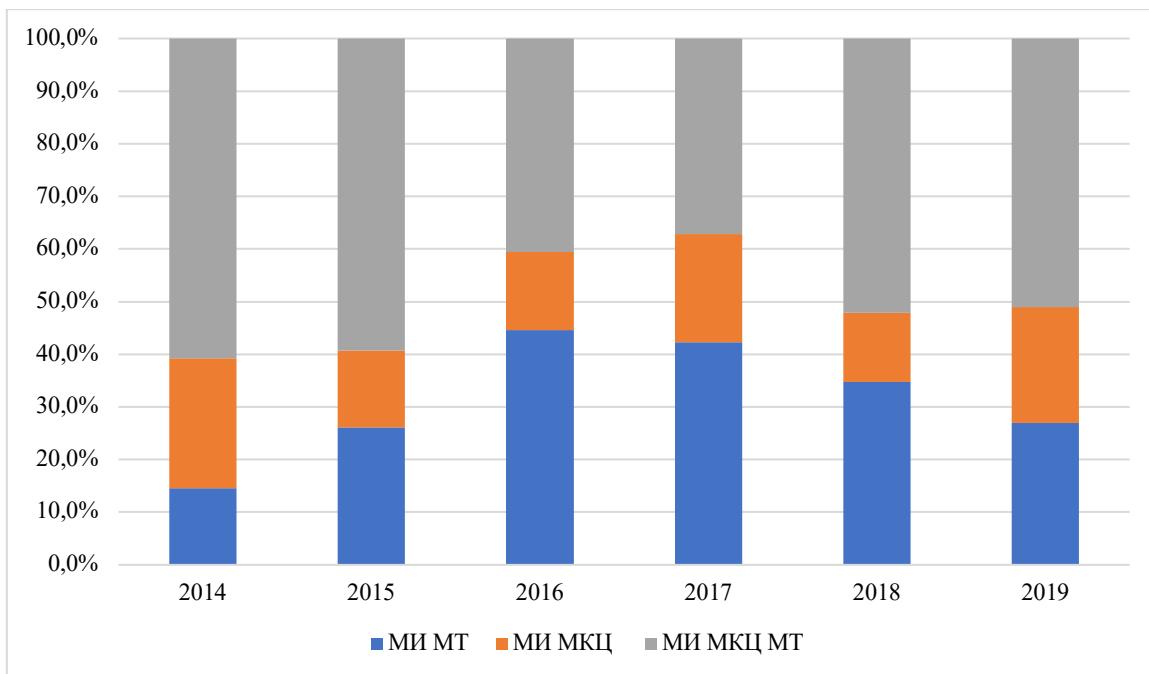


Рисунок 13 – Распределение клинических форм ГФМИ в Москве за период 2014-2019 гг.

Информация о серогруппе была известна для 77,6% изолятов (514/662). Данные лабораторных исследований изолятов от больных ГФМИ показали, что серогрупповое распределение штаммов изменялось: если в 2014-2015 году серогруппа A была доминирующей, вызывая 32-34% случаев инвазивных форм, то в 2016 произошла смена преобладающей серогруппы на NMW. Процент вызванных этой серогруппой ГФМИ в 2016, 2017 и 2018 годах составил соответственно 27,8%, 29,4% и 31,9%. В 2018 г. серогруппы A и W вызывали 32,8% и 31,9% ГФМИ соответственно, а в 2019 г. доля серогруппы A выросла почти вдвое, составив 60,2%, при этом доля серогруппы W, напротив, снизилась и составила 10,7% (рисунок 14). Преобладание одной серогруппы в серогрупповом пейзаже штаммов, выделенных от больных, является неблагоприятным признаком, и служит предвестником подъема заболеваемости.

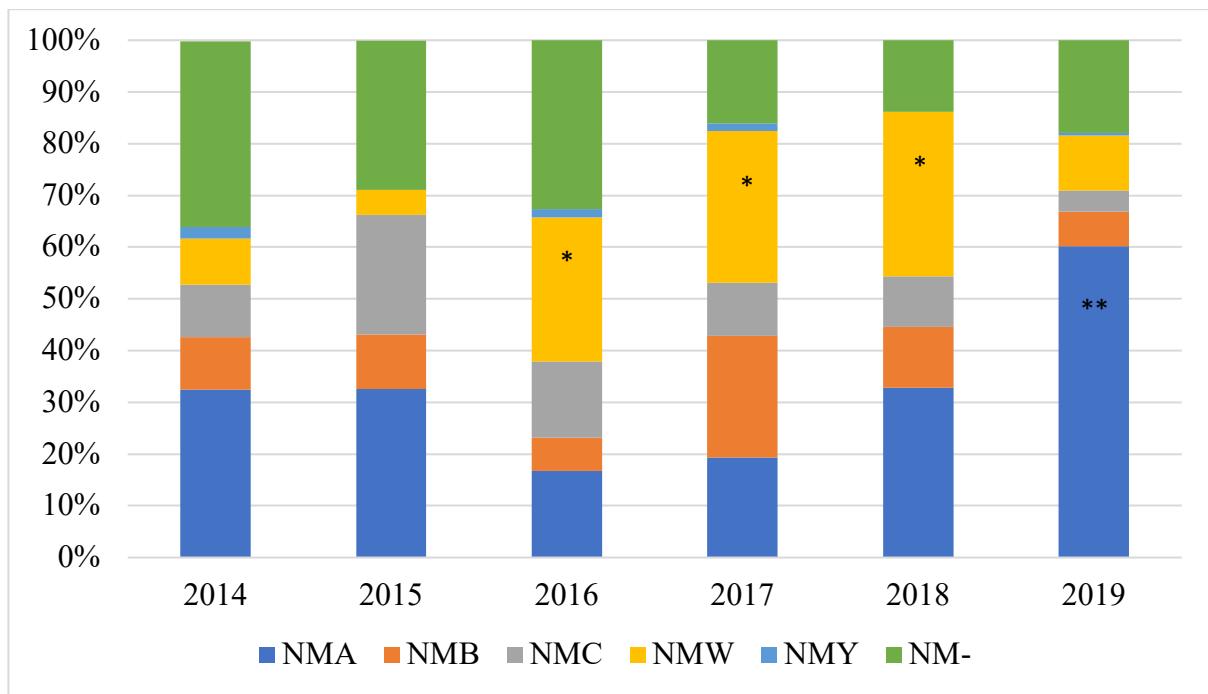


Рисунок 14 – Серогрупповое распределение штаммов, выделенных от больных ГФМИ в Москве за 2014-2019 гг.,
где * $p=0,001-0,004$; ** $p<0,001$

Возрастное распределение случаев ГФМИ различных серогрупп продемонстрировало, что в серогрупповой структуре случаев ГФМИ серогруппа А занимала половину случаев среди больных в возрасте 20-24 года, серогруппа W чаще встречалась среди возрастных групп 25-44 года и 45-64 года, составив соответственно 23,2% и 25,9%, серогруппа В чаще вызывала ГФМИ у детей до 4 лет (18,8%) и взрослых старше 65 лет (16,6%), а серогруппа С составляла четверть случаев в возрастных группах 5-9 лет 10-14 лет (рисунок 15).

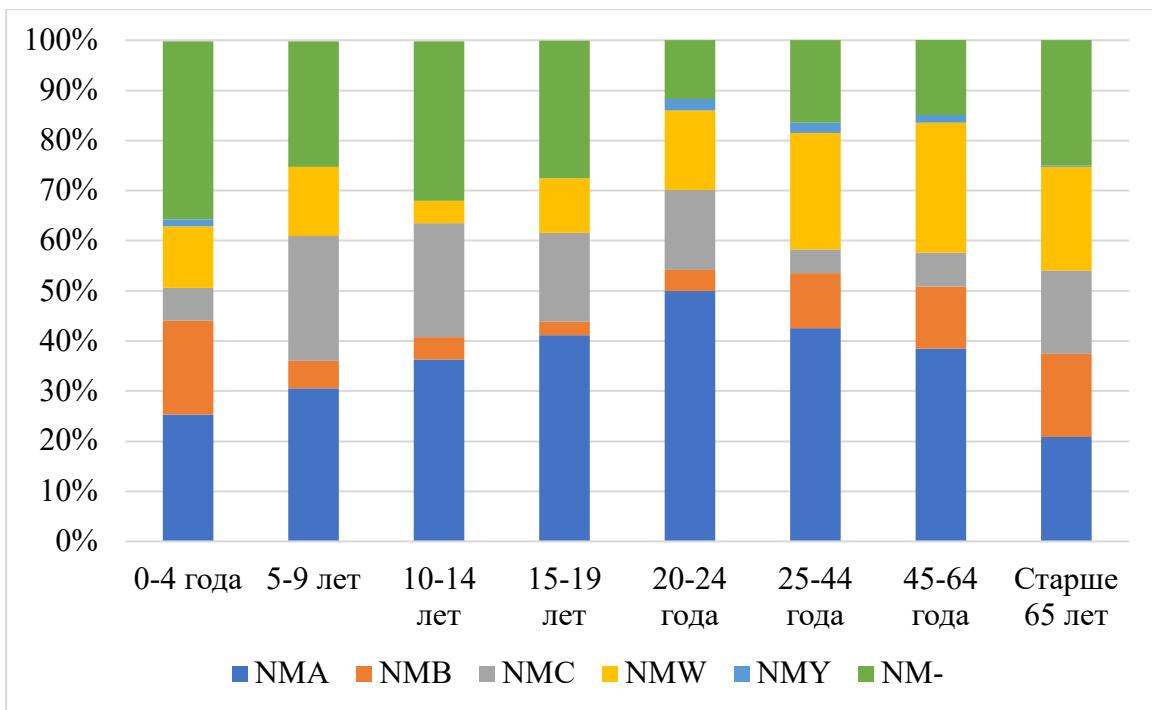


Рисунок 15 – Серогрупповое распределение штаммов, выделенных от больных ГФМИ среди различных возрастных групп в Москве за 2014-2019 гг.

3.6 Показатели летальности от генерализованной формы менингококковой инфекции

В настоящее время показатели летальности в мире колеблются в диапазоне 4,6-21,4%, составляя в среднем 8,3% [73]. Данные эпидемиологического надзора за МИ в Москве показывают, что показатель летальности в течение изучаемого периода менялся, при этом минимальный был зарегистрирован в 2015 г., максимальный – в 2018 г. (рисунок 16). Средний уровень летальности за шестилетний период составил 12,5%.

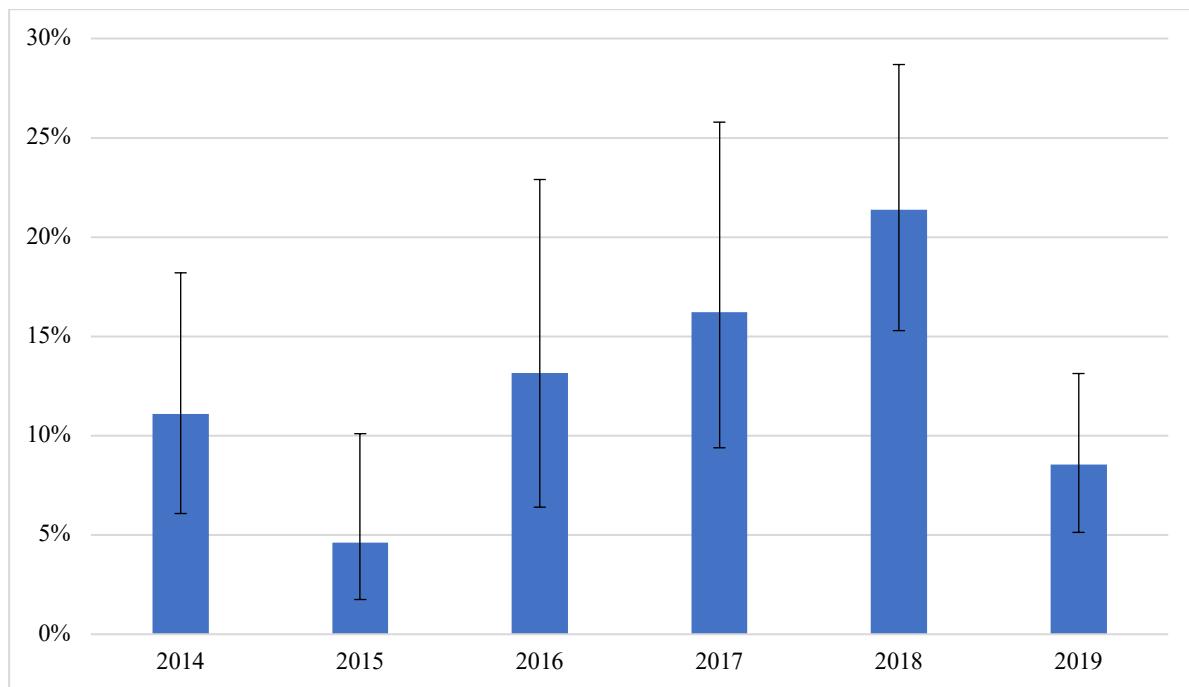


Рисунок 16 – Показатели летальности от ГФМИ в Москве за 2014-2019 гг.

На рисунке 17 продемонстрированы динамика летальности и серогрупповое распределение штаммов серогруппы W, выделенных от больных ГФМИ. Видно, что кривая летальности повторяет кривую частоты выделения менингококка серогруппы W от заболевших ГФМИ. **Корреляционная связь между показателем летальности и частотой выделения от больных с ГФМИ менингококка серогруппы W является статистически значимой ($p=0,01$).** Связь прямая, весьма сильная (коэффициент корреляции составил 0,943).

Доля летальных случаев, вызванная различными серогруппами *N. meningitis*, изменялась (рисунок 18). Так, в 2015 г., когда уровень летальности был наименьшим, летальных случаев от менингококка серогруппы W зарегистрировано не было, и только 4,8% штаммов этой серогруппы были выделены от больных. В 2016, 2017 и 2018 гг., когда регистрировались самые высокие уровни летальности, доля менингококка серогруппы W в структуре летальных случаев составляла половину случаев (42,8-50,1%) и почти у трети больных был выделен менингококк этой серогруппы.

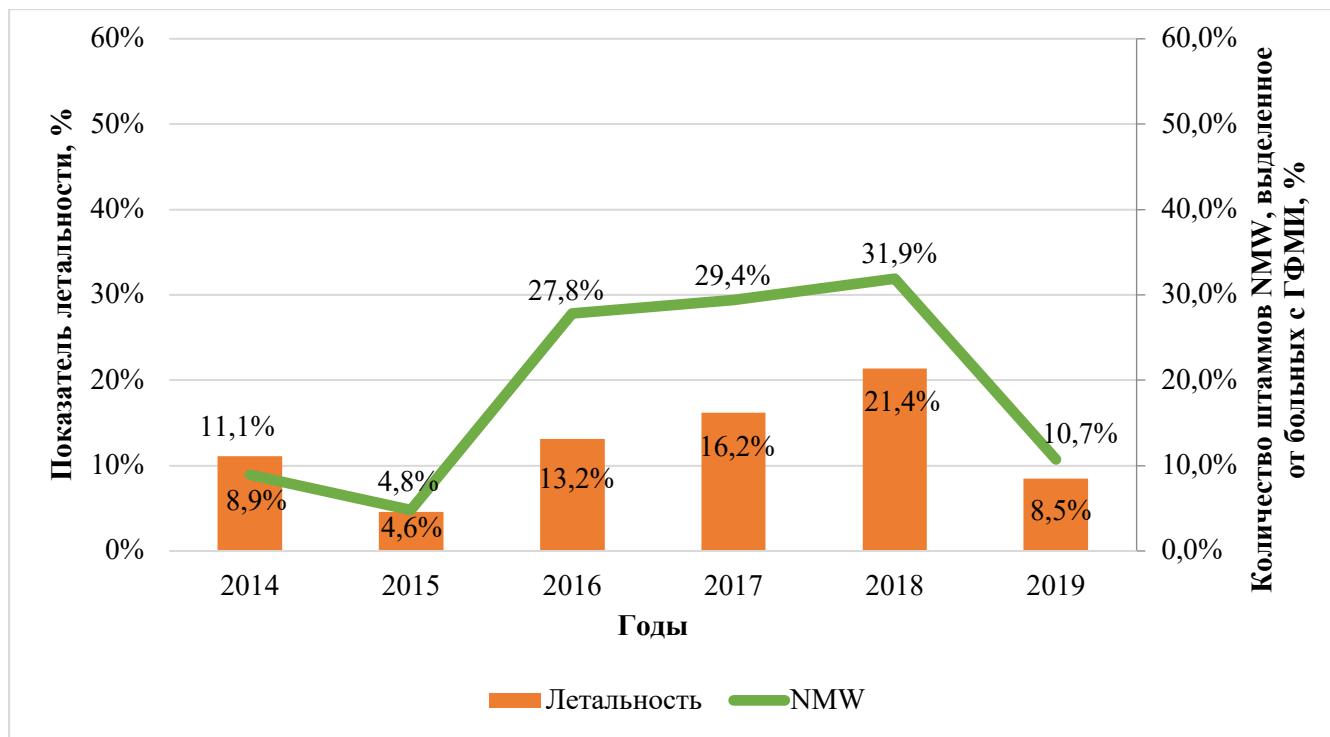


Рисунок 17 – Совмещенный график показателей летальности и серогрупповой доли штаммов менингококка серогруппы W, выделенных от больных ГФМИ в Москве за 2014-2019 гг.

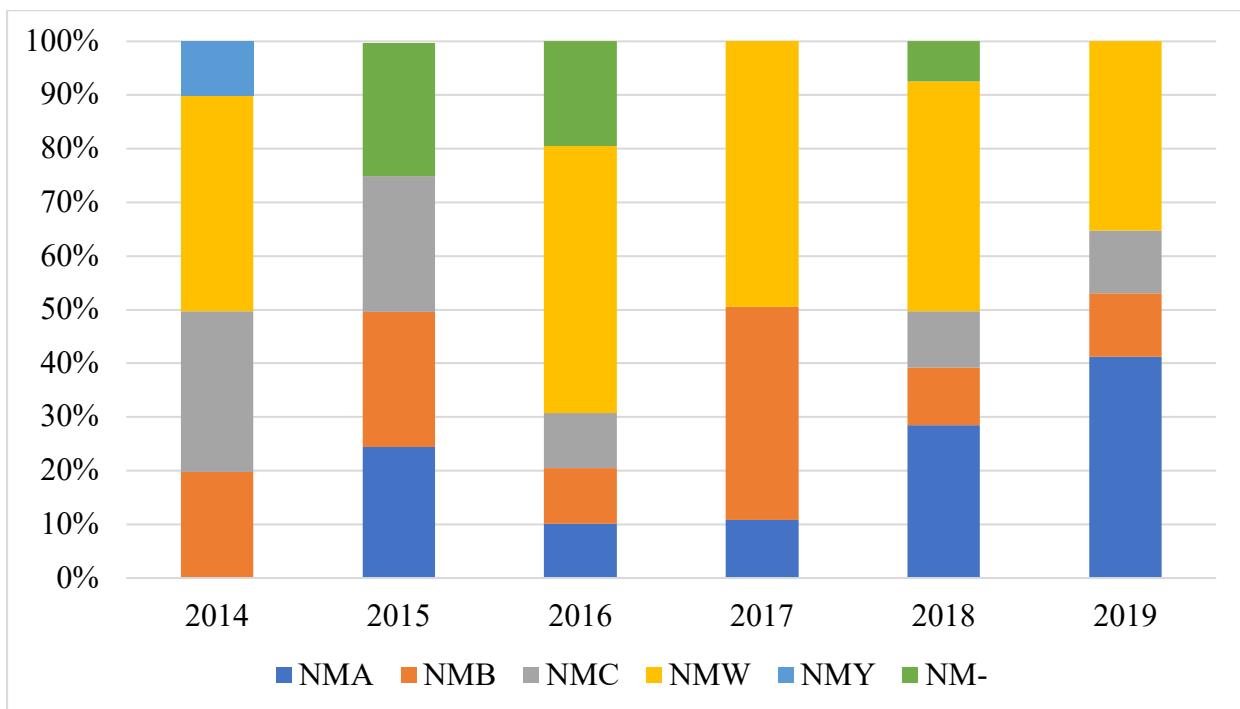


Рисунок 18 – Структура летальных случаев в зависимости от серогруппы *N. meningitidis* в Москве в 2014-2019 гг.

Данные эпидемиологического надзора за МИ в г. Москве также показывают, что серогруппа W наиболее часто ассоциировалась с более высоким уровнем летальности. За изучаемый период доля случаев, которые закончились летально, среди NMW составила 27,8%, NMB – 19,4%, NMC – 15,4%, NMA – 7,6% и один случай *N. meningitidis* серогруппы Y (NMY) из пяти зарегистрированных за 6 лет наблюдения (таблица 13).

Таблица 13 – Показатели летальности для различных серогрупп *N. meningitidis*

Серогруппа	Показатель летальности, % (n/Абс.)	95% ДИ
NMA	7,6	4,58-11,8
NMB	19,4	10,8-30,9
NMC	15,4	7,6-26,5
NMW	27,8	19,9-37,0
NMY	20,0 (1/5)	5,0-71,6
NM-	3,4 (5/148)	1,0-7,7

Показатель летальности от серогруппы Y, равный 20%, не является достоверным ($p>0,05$). Летальность от ГФМИ, обусловленными NMW, была статистически значимо выше, чем при ГФМИ, вызванных серогруппой A и негрупируемыми штаммами. Рост серогруппы A в структуре штаммов, выделенных от больных ГФМИ в 2019 г., наряду с одновременным уменьшением доли серогруппы W, привели к снижению показателя летальности в 2019 г.

В общей структуре летальных случаев возрастные группы старше 25 лет составляли большую долю случаев, однако в 2016 году возросла доля летальных случаев в возрастной группе 10-14 лет, составив пятую часть случаев. Среди детей до года за весь период наблюдения было зарегистрировано всего пять летальных случаев от ГФМИ.

Показатели летальности для различных возрастных групп представлены в таблице 14. Наблюдается рост уровня летальности с увеличением возраста заболевшего: почти третья случаев ГФМИ у пациентов старше 65 лет заканчивается

смертью больного. Статистически значимые различия между показателями летальности наблюдались между возрастными группами детей до 4 лет и взрослых старше 65 лет. Несмотря на высокую заболеваемость среди детей до 4 лет, в этой возрастной группе наблюдался самый низкий показатель летальности.

Таблица 14 – Показатели летальности среди различных возрастных групп

Возрастная группа	Показатель летальности, % (n/Абс.)	95% ДИ
0-4 года, В т.ч. детей до года	6,7 (12/180)	3,4-11,3
	7,4 (5/68)	2,4-16,3
5-9 лет	11,1 (5/45)	3,7-24,1
10-14 лет	7,4 (2/27)	2,8-23,6
15-19 лет	8,7 (7/79)	3,5-17,0
20-24 года	8,9 (9/101)	4,2-16,2
25-44 года	15,3 (27/177)	10,4-21,2
45-64 года	17,7 (19/107)	11,2-25,9
Старше 65 лет	32,0 (8/25)	15,5-52,9

Среди различных клинических форм ГФМИ самые низкие показатели летальности наблюдались при смешанной форме ГФМИ, то есть среди больных с признаками менингококкового менингита и менингококцемии (таблица 15). Несмотря на то, что в мире сообщается о более высоких показателях летальности для менингококцемии [203], между показателями летальности для различных клинических форм не было выявлено статистически значимых различий.

Таблица 15 – Показатели летальности от ГФМИ при различных клинических формах в Москве за 2014-2019 гг.

Возрастная группа	Показатель летальности, % (n/Абс.)	95% ДИ
МИ МТ	14,8	10,2-20,4
МИ МКЦ	16,2	10,4-23,5
МИ МКЦ МТ	8,6	5,9-11,8

3.7 Смертность от генерализованной формы менингококковой инфекции

Уровень смертности от ГФМИ в г. Москве за исследуемый период, рассчитанный на 100 тыс. населения, в 2015 году снизился вдвое, затем наблюдалось постепенное повышение в течение двух лет и последующий резкий рост в 2,5 раза к 2018 году (рисунок 19). Показатель смертности от ГФМИ в 2018 году превышал общероссийский уровень в 2,3 раза. Смертность в РФ колебалась в диапазоне 0,08-0,11 на 100 тыс. населения.

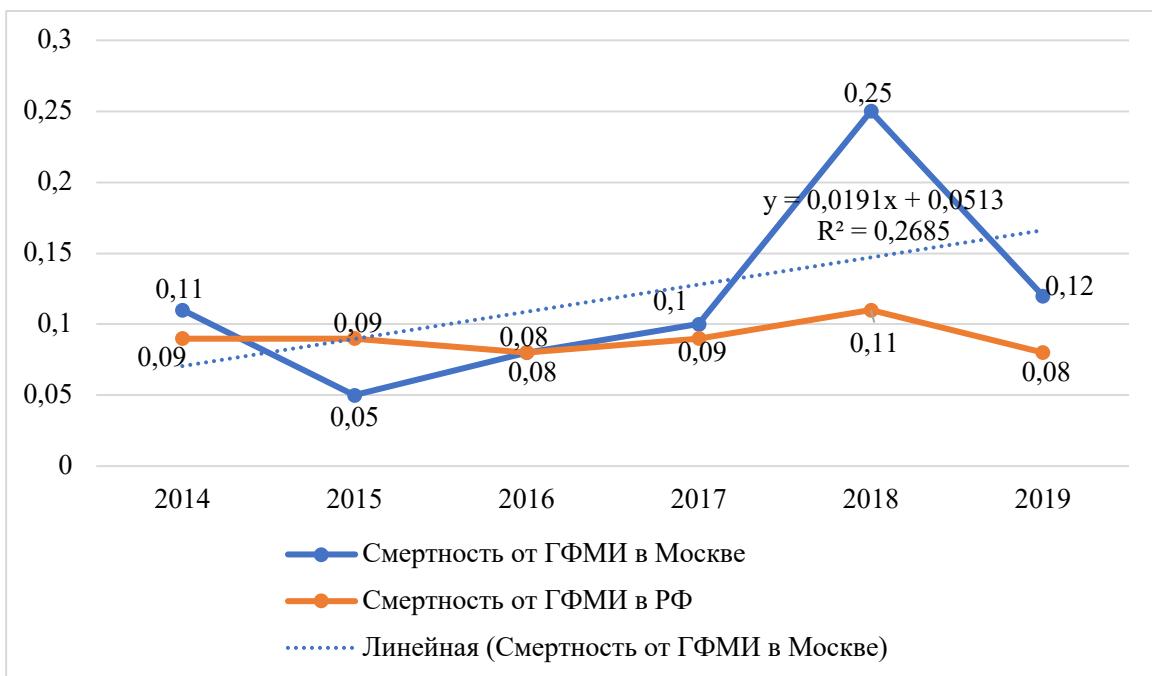


Рисунок 19 – Динамика смертности от ГФМИ в Москве за 2014-2019 гг.

Резюме

За шестилетний период заболеваемость ГФМИ в Москве имела общую тенденцию к росту и превышала общероссийские уровни заболеваемости: в 2015 г. в 1,8 раза, в 2018 г. в 2 раза, в 2019 г. – в 2,7 раза. Подъем заболеваемости связан с увеличением числа спорадических случаев, так как на территории Москвы за указанный период не было зарегистрировано вспышек или случаев групповой

заболеваемости. МИ в Москве не имеет четко выраженной цикличности и сезонности. Несмотря на преобладание заболеваемости среди детей в возрастной группе 0-4 года выявлен факт значительного роста заболеваемости в возрастных группах 15-19 лет и 20-24 года (за период с 2017 года по 2019 год в 2,7 раза и в 4,3 раза соответственно), при этом в 2018 году заболеваемость взрослых в возрастной группе 20-24 года превысила заболеваемость детей. Выраженные динамические изменения коснулись серогруппового пейзажа штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ. За период с 2015 по 2018 гг. доля штаммов менингококка серогруппы W увеличилась в 6,6 раза (с 4,8% до 31,9% соответственно), при этом в 2016 и 2017 годах их доля была наивысшей (27,8% и 29,4% соответственно). Далее в 2019 году доля штаммов серогруппы W резко снизилась до 10,7% с одновременным повышением доли штаммов серогруппы A – до 60,2%.

Показатели летальности от ГФМИ за шестилетний период колебались от 4,6% в 2015 г. до 21,3% в 2018 г. Была отмечена сильная корреляционная связь между показателями летальности и выделением от больных штаммов менингококка серогруппы W. Летальность пациентов с заболеванием, обусловленным этой серогруппой была самой высокой и достигала 27,8%; наблюдался рост показателя летальности с увеличением возраста пациента: у трети пациентов старше 65 лет болезнь заканчивалась летальным исходом.

В Москве выявлены современные особенности течения эпидемического процесса менингококковой инфекции: повышение показателя заболеваемости, сдвиг заболеваемости в сторону взрослых возрастных групп, резкая смена лидирующей серогруппы в серогрупповом пейзаже штаммов менингококка. Выявленные особенности указывают на динамичность эпидемиологических проявлений МИ, на наличие признаков ухудшения эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции в Москве и начало эпидемического подъема заболеваемости.

Выявленные особенности течения эпидемического процесса в Москве за период с 2014 года по 2019 год послужили основанием для изучения скрытого

звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции, а именно, изучению менингококкового назофарингеального носительства менингококка в индикаторных группах риска для выявления активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции чему и посвящена следующая глава настоящего исследования.

Глава 4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ НОСИТЕЛЬСТВА В ИНДИКАТОРНЫХ ГРУППАХ РИСКА ВНЕ ОЧАГОВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Известно, что подростки и молодые взрослые подвергаются повышенному риску менингококкового носительства и заболевания из-за высокой частоты социальных контактов, скученных условий проживания, курения и форм поведения, которые способствуют встрече с возбудителем [179].

В условиях роста заболеваемости МИ среди подростков и молодых взрослых в Москве с преобладанием спорадических случаев, в настоящее время отсутствуют данные о распространенности носительства *N. meningitidis* и их серогрупповом распределении среди данных возрастных групп.

В большинстве стран исследования для определения уровней носительства проводятся в связи с изучением влияния вакцинации на приобретение носительства. В условиях отсутствия плановой вакцинации против менингококковой инфекции в РФ и наблюдаемого роста заболеваемости в последние годы возрастает необходимость в определении уровня носительства менингококка среди населения, что является важным для более полного понимания эпидемиологии менингококковой инфекции и поиска эффективных мер профилактики. С этой целью были проведены три исследования по определению уровня менингококкового носительства и выявлению биологических и молекулярно-генетических характеристик носительских изолятов среди различных групп населения: школьников, студентов и трудовых мигрантов.

4.1 Распространенность носительства среди школьников

На первом этапе, в феврале 2018 года, было обследовано 448 учащихся из двух школ Восточного административного округа г. Москвы. Далее с применением микробиологических, серологических и генетических методов проводилось выявление и идентификация носоглоточных штаммов менингококка.

При обследовании 215 учащихся 8-11 классов школы № 1269 выявлено 4 носителя, среди которых: носитель серогруппы Y (класс 11Б – учащийся 1-1269, 17 лет); носитель неагглютинирующегося штамма *N.meningitidis* (класс 9аз – учащийся 2-1269, 15 лет); носитель *N.meningitidis* серогруппы В (класс 10в – учащийся 3-1269, 17 лет); носитель *N.meningitidis* серогруппы В (класс 8аз – учащийся 4-1269, 15 лет). Общий уровень носительства в школе №1269 составил 1,9% (95%ДИ: 0,5-4,6%). 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 8-11 классов школы № 1637 выявлено 7 носителей, среди которых: носитель неагглютинирующегося штамма *N.meningitidis* (класс 11в – учащийся 5-1637, 17 лет); носитель неагглютинирующегося штамма *N.meningitidis* (класс 9а – учащийся 6-1637, 14 лет); носитель *N.meningitidis* серогруппы В (класс 10б – учащийся 7-1637, 16 лет), носитель *N.meningitidis* серогруппы В (класс 10б – учащийся 8-1637, 16 лет); носитель *N.meningitidis* серогруппы В (класс 10а – учащийся 9-1637, 16 лет); носитель *N.meningitidis* серогруппы W (класс 7к – учащийся 10-1637, 14 лет); носитель *N.meningitidis* серогруппы W (класс 7к – учащийся 11-1637, 13 лет). **Общий уровень носительства в школе №1637 составил 3,0% (95% ДИ% 1,2-6,1).** 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%.

Из 448 учеников, для 445 учеников информация о поле была доступна, 53,2% были мужского пола, 46,8% – женского. В ходе исследования было выявлено 11

здоровых носителей, общий уровень носительства в двух школах при этом составил 2,4% (95% ДИ: 1,2-4,3%).

Выделенные от школьников культуры менингококка относились к серогруппам В, W, Y, часть штаммов относилась к неагглютинирующими (таблица 16).

Таблица 16 – Распределение носителей по школам, классам, серогруппе менингококка и возрасту при исследовании носительства в Москве в феврале 2018 года.

№ школы	Класс	Шифр выявленных носителей	Серогруппа	Возраст
1269	11Б	1-1269	Y	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

Уровень носительства менингококка серогруппы В составил 1,1%, серогруппы W – 0,5%, серогруппы Y – 0,2% и неагглютинирующими штаммами – 0,7%. Средний возраст носителей составил 15,5 лет; 54,5% носителей имели мужской пол и 45,5% – женский. Распространенность носительства менингококка 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 вызывали значительное число ГФМИ в Москве в 2018 г.

Общий показатель носительства среди школьников двух школ составил 2,4% (95% ДИ: 1,2-4,3%), что соответствует фоновому уровню носительства.

Серогрупповая характеристика выявленных от носителей штаммов менингококка разнообразна, что говорит о том, что в школах не сформирован единый моноклон по серогруппе. Это является показателем эпидемиологического благополучия среди подростков обследованных школ, однако выделение от двух школьников из одного класса в школе № 1637 менингококка серогруппы W, которые обусловили высокий уровень носительства в классе (9,1%), указывает на возможное осложнение эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции в классе и школе.

4.2 Распространенность носительства среди студентов

Второе исследование было проведено в декабре 2019 г. среди студентов-медиков одного из московских медицинских университетов. Всего было обследовано 566 студентов, возрастной диапазон составил 17-36 лет, средний возраст 20,1 лет, 71,5% студентов были женского пола, 28,5% – мужского.

В ходе проведенных исследований было обнаружено 6 носителей, среди которых: носитель неагглютинирующегося штамма *N.meningitidis* (студентка 4 курса стоматологического факультета, группа 18 – 21 год); носитель неагглютинирующегося штамма *N.meningitidis* (студентка 4 курса стоматологического факультета, группа 33 – 21 год); носитель *N.meningitidis* серогруппы С (студентка 3 курса стоматологического факультета, группа 29, 20 лет); носитель *N.meningitidis* серогруппы W (студент 4 курса стоматологического факультета, группа 14 – 21 год); носитель *N.meningitidis* серогруппы В (студентка второго курса лечебного факультета, группа 29, 19 лет), носитель *N. meningitidis*

неагглютинирующийся (студентка 4 курса стоматологического факультета, 24 года). Общий уровень носительства составил 1,1% (95% ДИ: 0,4-2,3%). Два носителя обучались в одной группе, общее число обследованных в которой – 11 студентов. Были выделены штаммы менингококка, относящиеся к серогруппам С, В, Y, половина штаммов принадлежала к неагглютинирующемуся (таблица 17). Средний возраст носителей составил 21 год, 5 из 6 носителей – женского пола.

Таблица 17 – Распределение носителей по факультетам, курсам и группам, серогруппе менингококка и возрасту в Москве в декабре 2019 года

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

В результате обследования выявлен низкий фоновый уровень носительства.

Серогрупповая характеристика выявленных от носителей штаммов менингококка разнообразна; половина штаммов принадлежала к неагглютинируемым, что часто встречается в популяции носительских штаммов менингококка.

В обследованном коллектике студентов-медиков **не сформировался** единый моноклон по серогруппе, штаммы разнообразны по их серогрупповой характеристике, что указывает на низкий потенциал опасности по распространению менингококковой инфекции в обследованном коллективе студентов-медиков.

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 мужчин и женщин среди исследуемых студентов было 1:3 (28,4% составили лица мужского пола, 71,6% – женского). Мужской пол является доказанным фактором риска для приобретения менингококкового носительства, однако в нашем исследовании носители среди лиц мужского пола отсутствовали.

4.3 Распространенность носительства среди трудовых мигрантов

Миграция населения играет решающую роль в распространении болезней, может инициировать возникновение вспышек [29]. 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 г. Москве [4].

Исследование по определению уровня носительства среди мигрантов было проведено в марте 2020 года на базе Многофункционального миграционного центра г. Москвы. Пробы носоглоточной слизи были взяты у 352 человек. Испытуемые были в возрасте 18-64 лет, средний возраст составил 31,8 лет; 95,1% исследуемых были мужского пола; граждане Узбекистана составили 48,2%, Таджикистана – 48,5%, Украины – 1,7%, Азербайджана – 1,2%, Молдовы – 0,4%. Лица, прибывшие в Москву в период с января по март 2020 года, составили 34,9%, приехавшие в 2019 году составили 11,1%, находящиеся в стране от 2 до 5 лет – 23,8%, больше пяти лет – 30,2%. Среди исследуемых 41,4% сообщили, что работали на стройке, 13,6% работали в сфере обслуживания, деятельность 12,8% связана с перевозками и разгрузками, 12,7% еще не нашли работу, 9,3% работали в сфере общественного питания, 10,2% составляли другие специальности.

При обследовании 352 мигрантов было выявлено 20 носителей, общий уровень носительства составил 5,7% (95% ДИ: 3,5-8,6%).

Из двенадцати выделенных штаммов серогруппу удалось определить у 10; уровень носительства NMY составил 1,4%, NMW 0,9%, NMB и NMA по 0,3%, 2,8% составили негрупируемые штаммы. Возраст носителей колебался от 21 до 48 лет, средний возраст носителей составил 32,5 года, все носители были мужского пола, 12 носителей имели гражданство Узбекистана, 8 носителей – Таджикистана. Менее чем за месяц до исследования прибыли в Москву 9 носителей. Самая распространенная из выявленных серогрупп – серогруппа Y была обнаружена только у граждан Узбекистана; 65% носителей работали на стройке (таблица 18).

Высокая частота носительства серогруппы Y у мигрантов (25% штаммов) является неблагоприятным признаком, в проведенных ранее исследованиях на носительство в РФ такого факта отмечено не было. Несмотря на то, что в изучаемый период в Москве было зарегистрировано всего пять случаев ГФМИ, вызванных этой серогруппой, в Европе и, в частности, в скандинавских странах было зарегистрировано значительное увеличение случаев ГФМИ, обусловленных серогруппой Y (от 26% до 51% в 2013 году) [75, 115, 131].

Таблица 18 – Характеристика выявленных носителей среди группы мигрантов в Москве в марте 2020 года

№ п/п	№ пробы	Гражданство	Возраст	Род занятости	Дата прибытия	Серогруппа менингококка
1	56к	Таджикистан	41	строитель	2020	NMW
2	2097	Таджикистан	29	грузчик	2020	НА
3	2077	Таджикистан	28	строитель	2020	НА
4	2092	Таджикистан	33	строитель	2006	НА
5	2086	Таджикистан	36	строитель	2011	НА
6	261к	Таджикистан	29	маляр	2019	NMA
7	2073	Таджикистан	33	маляр	2010	НА
8	2063	Таджикистан	20	н/р	2018	НА
9	31к	Узбекистан	31	строитель	2020	NMY

Продолжение таблицы 18

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	НА
14	121к	Узбекистан	48	маляр	2004	NMY
15	2091	Узбекистан	26	строитель	2020	НА
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	НА
20	2075	Узбекистан	21	строитель	2020	НА

Ранее проведенный анализ генетических характеристик между носительскими и инвазивными изолятами менингококка серогруппы Y в Швеции обнаружил высокую степень генетического сходства между ними [76]. Носительство регистрировалось среди граждан Узбекистана (60%) и Таджикистана (40%). Среди обследованных граждан Украины и Азербайджана носителей не выявлено, что может быть обусловлено небольшим количеством граждан этих стран среди обследованных лиц. Серогрупповая характеристика выявленных от носителей штаммов менингококка разнообразна, однако половина изолятов принадлежала к негрупируемым, что часто встречается в популяции носительских штаммов.

Помимо стандартных методов обнаружения *N.meningitidis*, которые были проведены в двух предыдущих исследованиях, при исследовании материала, полученного от мигрантов, дополнительно был проведен анализ проб носоглоточной слизи с применением метода ПЦР.

Для проб носоглоточной слизи результаты культивирования и результаты ПЦР-анализа были положительными для 12 участников, но с помощью бактериологических методов было обнаружено восемь дополнительных

положительных результатов, которые не были обнаружены с помощью метода ПЦР.

Число истинных положительных результатов (т. е. здоровых носителей), которое определялось как число проб, выявленных как положительные любым тестом (культуральным или методом ПЦР) составило 20. Аналогичным образом, число истинных отрицательных проб, определяемое как число мигрантов, у которых не было обнаружено *N. meningitidis* путем культивирования или методом ПЦР в образцах носоглоточной слизи составило 332. Чувствительность была рассчитана для каждого метода обнаружения. Наиболее чувствительным методом идентификации был культуральный метод с последующим применением API NH для определения биохимической активности культуры.

Проведение ПЦР анализа с помощью тест-системы «AmpliSens *NSH-Fl*» основан на выявлении в образцах гена *ctrA*. Отрицательный анализ ПЦР-рв некоторых штаммов объясняется отсутствием этого гена среди носительских изолятов. Ген *ctrA* часто используется в качестве целевого гена для обнаружения *N. meningitidis* с помощью метода ПЦР. Однако, капсулный локус, включающий в себя этот ген, подвержен перестройке, и было показано полное отсутствие гена *ctrA* у более чем 16% носительских изолятов. Инвазивные негрупируемые изоляты *N. meningitidis* могут подвергаться аналогичным перестройкам области капсулы, хотя эти события менее распространены, чем в изолятах от носителей [180].

Для определения прогностической ценности методов исследования для изучения распространенности носительства были рассчитаны показатели чувствительности и специфичности (таблица 19). Чувствительность определялась как отношение числа обнаруженных данным методом носителей к истинному числу носителей, выраженное в процентах. Специфичность определялась как отношение числа здоровых лиц, выявленных данным методом, к истинному числу здоровых лиц, выраженное в процентах.

Чувствительность метода ПЦР на основе определения гена *ctrA* для обнаружения носоглоточного носительства в зависимости от материала для проведения реакции находилось на уровне 50-60%, что не позволяет рекомендовать

ПЦР-исследования, основанные на определении гена *ctrA*, для идентификации бескапсульных штаммов, штаммов, выделенных от носителей.

Таблица 19 – Сравнение чувствительности и специфичности различных методов идентификации *N. meningitidis* среди здоровых носителей

Метод	Чувствительность, % (Абс./N)	Специфичность, % (Абс./N)
Культура + API NH	100 (20/20)	100 (332/332)
ПЦР тампона*	50 (10/20)	100 (332/332)
ПЦР культуры*	60 (12/20)	100 (332/332)
МЛСТ	100 (20/20)	100 (332/332)

Примечание –*до ст 30.

В связи с этим можно рекомендовать дополнительное исследование биоматериала с отрицательными результатами ПЦР диагностики с применением других молекулярно-биологических методов, а также разработку и применение тест-систем для идентификации *N. meningitidis* методом ПЦР с несколькими мишенями для идентификации бескапсульных носительских штаммов. Таким образом, использование культуральных методов в сочетании с определением биохимической активности культуры перед проведением молекулярно-биологических исследований является предпочтительным.

Резюме

Уровень носительства в коллективе школьников составил 2,4% (95% ДИ: 1,2-4,3%), а в коллективе студентов 1,1% (95% ДИ: 0,4-2,3%). Выделенные штаммы оказались разнообразными по серогрупповой характеристике или относились к категории неагглютинирующихся штаммов. Состояние параметрических характеристик носительства менингококка среди коллективов здоровых школьников и студентов указывают на низкую активность скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции. При этом более высокий уровень носительства у мигрантов 5,7% (95% ДИ: 3,5-8,6%), обусловленный

в 25% случаев менингококком серогруппы Y, делают эту группу потенциально опасной для других групп населения из-за возможности возникновения заболеваний, обусловленных серогруппой Y.

ПЦР-исследование на основе гена *ctrA* для идентификации носоглоточных штаммов менингококка может дать ложноотрицательный результат, что осложняет применение метода ПЦР диагностики для выделения и идентификации носоглоточных штаммов.

Характеристика носительских штаммов менингококка будет представлена в следующей главе.

Глава 5

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИМИКРОБНОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ, ФЕНОТИПИЧЕСКИХ И ГЕНОТИПИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НОСИТЕЛЬСКИХ И ИНВАЗИВНЫХ ШТАММОВ МЕНИНГОКОККА

5.1 Определение уровня антимикробной резистентности штаммов менингококка к антибактериальным препаратам

Для характеристики носительских и инвазивных штаммов, была проведена оценка их чувствительности к бензилпенициллину, цефтриаксону, рифампицину, тетрациклину, ципрофлоксацину и хлорамфениколу диффузным методом Е-тестов. В исследование были включены 42 штамма *N. meningitidis*, выделенные из носоглотки, носа или зева (таблица 20) и 45 штаммов, выделенные из СМЖ и 7 штаммов, выделенных из крови больных ГФМИ (таблица 21).

Таблица 20 – Исследованные штаммы *N. meningitidis*, выделенные от здоровых носителей

Год	NMA	NMB	NMC	NMW	NMY	NM-	Всего
2017	–	–	–	1	–	–	1
2018	1	5	–	2	1	5	14
2019	–	1	1	1	–	3	6
2020	2	1	–	3	5	10	21

Таблица 21 – Исследованные штаммы *N. meningitidis*, выделенные от больных с ГФМИ

Год	NMA	NMB	NMC	NMW	NMY	NM-	Всего
2014	8	4	–	2	–	–	14
2015	3	2	6	3	–	–	14

Продолжение таблицы 21

Год	NMA	NMB	NMC	NMW	NMY	NM-	Всего
2016	—	—	—	5	—	—	5
2017	—	—	—	5	—	—	5
2019	2	—	—	—	—	—	2
2019	7	—	2	3	—	—	12

Для оценки чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам использовали следующие МИК препаратов из EUCAST 2020 version 10.0 (таблица 22) [133].

Таблица 22 – Стандарты МИК антибактериальных препаратов для определения чувствительности штаммов *N. meningitidis* EUCAST 2020 version 10.0

Название препарата	S*≤МИК, мг/л	R*>МИК, мг/л
Бензилпенициллин	0,06	0,25
Цефтриаксон	0,125	0,125
Рифампицин	0,25	0,25
Тетрациклин	2	2
Ципрофлоксацин	0,03	0,03
Хлорамфеникол	2	2

Примечание – *S – чувствительный, R – резистентный. Если МИК бензилпенициллина определена в значении между S и R, штамм характеризован как умеренно устойчивый (I).

Среди исследованных штаммов не было обнаружено резистентных к цефтриаксону, тетрациклину и хлорамфениколу.

К **бензилпенициллину** оказались умеренно устойчивы 10 штаммов, 2 из которых выделены от больных ГФМИ, 8 – от носителей; два выделены от школьника, один – от студента, 5 – от мигрантов (таблица 23). Уровень умеренно устойчивых к пенициллину штаммов, выделенных от больных ГФМИ, составил 3,8%, а среди носительских штаммов – 19,5%. Шанс обнаружения умеренно

устойчивых к бензилпенициллину штаммов среди носительских штаммов был выше в 6 раз.

Резистентными к ципрофлоксации оказались 8 штаммов, все они были выделены от носителей-мигрантов (таблица 23), пять из них, при этом, умеренно чувствительны к бензилпенициллину.

Только один штамм оказался устойчив к рифампицину. МИК для изолята NMA, выделенного из СМЖ больного менингококковым менингитом, оказалась в 40 раз выше МИК для чувствительных штаммов (10 мг/л).

Обобщенная информация о чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам представлена в таблице 24.

5.2 Генотипическая характеристика штаммов менингококка

С целью изучения генетических свойств штаммов были проведены исследования изолятов с применением полногеномного секвенирования – 27 изолятов (21 от носителя и 6 от больных ГФМИ), с применением метода МЛСТ – 15 изолятов (12 от носителей и 3 от больных ГФМИ) (таблицы 25, 26).

Штаммы, выделенные от носителей, обладают большим генетическим разнообразием.

Так, типирование изолятов по аллельному варианту продемонстрировало, что все изоляты с аллельным вариантом F 5-1, который наиболее часто встречался среди носительских штаммов (21,2%), входили в клonalный комплекс ST-175. Среди изолятов с аллельным вариантом F 1-1 8 входят в клonalный комплекс ST-11 (3 носительских и 5 инвазивных штамма), один носительский штамм с этим аллельным вариантом не входит ни в один клonalный комплекс. Среди носительских изолятов наиболее часто встречались аллели, входящие в семейство 1 (12 штаммов; 36,3%). Что касается инвазивных штаммов, среди них также чаще

всего (71,4%) встречались аллели, принадлежащие к семейству 1: варианты F 1-1 (4 штамма) и F 1-2 (1 штамм).

Таблица 23 – Штаммы *N. meningitidis*, нечувствительные к ципрофлоксацину и пенициллину

ID	№	год	пол	возраст	группа носителей	локус	серогруппа	клональный комплекс	сиквенс-тип	Бензилпенициллин МИК, мг/л	Бензилпенициллин, чувств	Аллель репA	Аллель гровB	Ципрофлоксацин МИК, мг/л	Ципрофлоксацин, чувств	Аллель гуA
БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИН																
76593	2063	2020	м	20	трудовой мигрант	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,064	I	662	7	0,064	R	187
76594	2073	2020	м	33	трудовой мигрант	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,094	I	нет	7	0,064	R	187
76595	2075	2020	м	21	трудовой мигрант	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,094	I	нет	7	0,064	R	187
76598	2091	2020	м	26	трудовой мигрант	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,064	I	нет	7	0,064	R	187
76600	2097	2020	м	29	трудовой мигрант	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,094	I	нет	7	0,125	R	187
105731	1765	2018	м	14	школьник	носоглотка	NMW	нет	нет	0,064	I	1	9	0,003	S	4
105733	1768	2018	м	16	школьник	носоглотка	NMB	ST-103 complex	ST-9300	0,064	I	нет	61	0,002	S	3
105735	2021	2019	м	21	студент	носоглотка	NMW	нет	ST-10033	0,064	I	787	4	0,002	S	4
58870	1707	2017	ж	32	больной ГФМИ	СМЖ	NMW	нет	ST-13522	0,064	I	787	8	0,002	S	4
нет	2111	2020	ж	1	больной ГФМИ	СМЖ	NMW	нет	нет	0,064	I	нет	нет	0,002	S	нет

Продолжение таблицы 23

ID	№	год	пол	возраст	группа носителей	локус	серогруппа	клональный комплекс	сиквенс-тип	Бензилпенициллин МИК, мг/л	Бензилпенициллин, чувств.	Аллель репA	Аллель гроб	Ципрофлоксацин МИК, мг/л	Ципрофлоксацин, чувств.	Аллель гуgA
ЦИПРОФЛОКСАЦИН																
76593	2063	2020	м	20	носитель	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,064	I	662	7	0,064	R	187
76594	2073	2020	м	33	носитель	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,094	I	нет	7	0,047	R	187
76595	2075	2020	м	21	носитель	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,094	I	нет	7	0,064	R	187
76596	2077	2020	м	28	носитель	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,047	S	нет	7	0,064	R	187
76601	2083	2020	м	31	носитель	носоглотка	NMY	нет	ST-11585	0,012	S	—	—	0,064	R	—
76598	2091	2020	м	26	носитель	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,064	I	нет	7	0,064	R	187
76599	2092	2020	м	33	носитель	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,047	S	662	7	0,047	R	152
76600	2097	2020	м	29	носитель	носоглотка	NM	ST-175 complex	ST-175	0,094	I	нет	7	0,125	R	187

Таблица 24 – Чувствительность штаммов *N. meningitidis* к антибактериальным препаратам

Группа штаммов и антибактериальный препарат	Инвазивные штаммы (СМЖ и кровь), абс.	МИК (мг/л)			% Штаммов			Носительские штаммы (носоглотка), абс.	МИК (мг/л)			% Штаммов			p value	ОШ (95% ДИ)
		значения	50%	90%	S	I	R		значения	50%	90%	S	I	R		
Бензилпенициillin	52	0,003-0,125	0,012	0,023	92,2	3,8	0	41	0,002-0,125	0,016	0,064	78,6	19,5	0	0,02	6,0
Цефтриаксон	52	<0,002-0,002	0,002	0,002	100	0	0	42	0,002-0,016	<0,002	<0,002	100	0	0		(1,2-30,1)
Рифампицин	52	0,002-10	0,008	0,032	98,0	0	2,0	42	0,002-0,094	0,012	0,032	100	0	0		
Тетрациклин	48	0,032-0,38	0,094	0,19	100	0	0	42	0,023-0,25	0,064	0,125	100	0	0		
Ципрофлоксацин	52	0,002-0,004	0,002	0,002	100	0	0	42	0,002-0,125	0,002	0,047	81	0	19,0	-	
Хлорамфеникол	52	0,064-0,94	0,25	0,38	100	0	0	42	0,125-0,75	0,25	0,5	100	0	0		

Таблица 25 – Генотипическая характеристика штаммов менингококка

№ п/п	Id штамма	Номер штамма	Локус выделения	Год выделения	Возраст	Серогруппа	ST	cc	PorA VR1	PorA VR2	FetA	ctrA (NEIS0055)	fHbp-peptide	NadA peptide	penA	grpB	gyrA
1	76606	2066(332)	носоглотка	2020	40	NMY	15491	Нет	5-1	10-4	F4-77	—	—	—	—	—	—
2	76612	2068(337)	носоглотка	2020	33	NMB	15497	Нет	5-3	10-1	F1-5	—	—	—	—	—	—
3	76611	2071(261)	носоглотка	2020	45	NMA	75	ST-1 complex	5-2	10	F3-5	—	—	—	—	—	—
4	76607	2076(404)	носоглотка	2020	24	NMNG	15492	Нет	7	16-75	F2-6	—	—	—	—	—	—
5	76609	2078(86)	носоглотка	2020	46	NMW	11	ST-11 complex	5	2	F1-1	—	—	—	—	—	—
6	76602	2079(80)	носоглотка	2020	37	NMY	10033	Нет	5-3	10-4	F3-6	—	—	—	—	—	—
7	76608	2080(56)	носоглотка	2020	41	NMW	11	ST-11 complex	5	2	F1-1	—	—	—	—	—	—
8	76601	2083 (31)	носоглотка	2020	31	NMY	нет	Нет	5-3	10-4	F3-6	—	—	—	—	—	—
9	76604	2087(102)	носоглотка	2020	34	NMNG	15489	нет	18-1	3	F5-2	—	—	—	—	—	—
10	76603	2089(97)	носоглотка	2020	37	NMY	15488	ST-167 complex	5-1	10-1	F1-3	—	—	—	—	—	—
11	76610	2090(141)	носоглотка	2020	37	NMW	11	ST-11 complex	5	2	F1-1	—	—	—	—	—	—
12	76605	2093(121)	носоглотка	2020	48	NMY	15490	Нет	5-1	10-4	F3-6	—	—	—	—	—	—
13	105729	1756	носоглотка	2018	17	NMB	5863	Нет	22	23-6	F1-20	5	405	0	69	1	132
14	105730	1760	носоглотка	2018	15	NMB	15552	Нет	12-14	13-20	F4-21	5	18	0	1	28	3
15	105731	1765	носоглотка	2018	14	NMW	Нет	Нет	5	2	F1-1	2	9	6	1	9	5
16	61197	1766	носоглотка	2018	13	NMW	14000	ST-11 complex	5	2	F1-1	2	9	0	1	9	4
17	105732	1767	носоглотка	2018	16	NMB	213	ST-213 complex	22	14	F5-5	2	45	0	34	34	3

Продолжение таблицы 25

№ п/п	Id штамма	Номер штамма	Локус выделения	Год выделения	Возраст	Серогруппа	ST	cc	PorA VR1	PorA VR2	FetA	ctrA (NEIS0055)	fHbp-peptide	NadA peptide	penA	proB	gyrA
18	105733	1768	носоглотка	2018	16	NMB	9300	ST-103 complex	5-1	2-90	F5-2	16	25	0	Нет	61	3
19	105734	1772	носоглотка	2018	16	NMB	Нет	Нет	18	34	F1-7	16	609	0	22	7	2
20	105735	2021	носоглотка	2019	21	NMW	10033	Нет	5-3	10-4	F3-6	2	16	0	787	4	4
21	105736	2022	носоглотка	2019	19	NMB	15552	Нет	12-14	13-20	F4-21	5	18	0	1	5	3
22	105737	2023	носоглотка	2019	21	NMNG	10033	Нет	5-3	10-4	F1-31	83	16	0	1	4	4
23	105738	2024	носоглотка	2019	21	NMNG	1033	Нет	5-3	10-4	F1-31	83	16	0	1	4	4
24	105739	2025	носоглотка	2019	20	NMC	Нет	Нет	17	16-4	F4-3	5	14	0	1	18	2
25	105740	2026	носоглотка	2019	24	NMNG	Нет	Нет	7-4	1	F1-20	Нет	584	0	5	5	3
26	76593	2063	носоглотка	2020	20	NMNG	175	ST-175 complex	22-11	15-25	F5-1	Нет	151	91	662	7	187
27	76594	2073	носоглотка	2020	33	NMNG	175	ST-175 complex	22-1	15-25	F5-1	Нет	151	0	Нет	7	187
28	76595	2075	носоглотка	2020	21	NMNG	175	ST-175 complex	22-11	15-25	F5-1	Нет	151	0	Нет	7	187
29	76596	2077	носоглотка	2020	28	NMNG	175	ST-175 complex	22-11	15-25	F5-1	Нет	151	0	Нет	7	187
30	76597	2086	носоглотка	2020	35	NMNG	175	ST-175 complex	22-11	15-25	Нет	Нет	151	нет	662	7	12
31	76598	2091	носоглотка	2020	26	NMNG	175	ST-175 complex	22-11	15-25	F5-1	Нет	151	0	Нет	7	187
32	76599	2092	носоглотка	2020	33	NMNG	175	ST-175 complex	22-11	15-34	F5-1	Нет	151	0	662	7	152
33	76600	2097	носоглотка	2020	29	NMNG	175	ST-175 complex	22-11	15-25	F5-1	Нет	151	0	нет	7	187
34	38566	1441	СМЖ	2014	21	NMW	11585	нет	5-3	10-4	F3-6	—	—	—	—	—	—

Продолжение таблицы 25

№ п/п	Id штамма	Номер штамма	Локус выделения	Год выделения	Возраст	Серогруппа	ST	cc	PorA VR1	PorA VR2	FetA	ctrA (NEIS0055)	fHbp-peptide	NadA peptide	penA	proB	gyrA
35	38568	1483	СМЖ	2015	29	NMW	11	ST-11 complex	5	2	F1-1	—	—	—	—	—	—
36	50223	1579	СМЖ	2016	40	NMW	11	ST-11 complex	5	2	F1-1	—	—	—	—	—	—
37	38565	1436	СМЖ	2014	22	NMW	11	ST-11 complex	5	2	F1-1	2	9	0	Нет	9	4
38	38573	1507	СМЖ	2015	30	NMW	11	ST-11 complex	5	2	F1-1	2	9	0	1	9	4
39	50225	1611	СМЖ	2016	30	NMW	11	ST-11 complex	5	2	F1-1	0	9	4	1	9	4
40	58870	1707	СМЖ	2017	32	NMW	нет	13522	5-3	10-4	3-6	2	16	нет	787	8	4
41	89923	1950	СМЖ	2019	53	NMA	75	ST-1 complex	5-2	10	F3-5	198	321	0	83	1	2
42	89922	1949	кровь	2019	19	NMA	75	ST-1 complex	5-2	10	F3-5	198	321	0	83	1	2

Таблица 26 – Генотипическая характеристика штаммов менингококка

Ген	Носительские штаммы, N=33	Инвазивные изоляты, N=9
	% от общего числа (n/Абс.)	% от общего числа (n/Абс.)
PorA VR1		
1. 5	15,2% (5/33)	55,6 (5/9)
2. 5-1	9,0% (3/33)	
3. 5-2	3,0 (1/33)	22,2 (2/9)
4. 5-3	21,4% (7/33)	22,2 (2/9)
5. 7	3,0 (1/33)	
6. 7-4	3,0 (1/33)	
7. 17	3,0 (1/33)	
8. 18	3,0 (1/33)	
9. 22	6,0 (2/33)	
10. 12-14	6,0 (2/33)	
11. 18-1	3,0 (1/33)	
12. 22-11	24,4% (8/33)	
PorA VR2		
1. 1	3,0 (1/33)	
2. 2	15,2 (5/33)	55,6 (5/9)
3. 2-90	3,0 (1/33)	
4. 3	3,0 (1/33)	
5. 10	3,0 (1/33)	22,2 (2/9)
6. 10-1	6,0 (2/33)	
7. 10-4	21,4 (7/33)	22,2 (2/9)
8. 13-20	6,0 (2/33)	
9. 14	3,0 (1/33)	
10. 15-25	21,4 (7/33)	
11. 15-34	3,0 (1/33)	
12. 16-4	3,0 (1/33)	
13. 16-75	3,0 (1/33)	
14. 23-6	3,0 (1/33)	
15. 34	3,0 (1/33)	

Продолжение таблицы 26

Ген	Носительские штаммы, N=33	Инвазивные изоляты, N=8
	% от общего числа (n/Абс.)	% от общего числа (n/Абс.)
FetA		
1. F1-1	15,2 (5/33)	44,5 (4/9)
2. F1-2	0	11,1 (1/9)
3. F1-3	3,0 (1/33)	
4. F1-5	3,0 (1/33)	
5. F1-7	3,0 (1/33)	
6. F1-20	6,0 (2/33)	
7. F1-31	6,0 (2/33)	
8. F2-6	3,0 (1/33)	
9. F3-5	3,0 (1/33)	22,2 (2/9)
10. F3-6	12,4 (4/33)	22,2 (2/9)
11. F4-3	3,0 (1/33)	
12. F4-21	6,0 (2/33)	
13. F4-77	3,0 (1/33)	
14. F5-1	21,4 (7/33)	
15. F5-2	6,0 (2/33)	
16. F5-5	3,0 (1/33)	
17. Отс.	3,0 (1/33)	
ctrA (NEIS0055)		
1. 2	19,1 (4/21)	66,7 (4/6)
2. 5	19,1 (4/21)	
3. 16	9,6 (2/21)	
4. 83	9,6 (2/21)	
5. 198	0	33,3 (2/6)
6. Отс.	42,6 (9/21)	
fHbp-peptide		
1. 9	9,6 (2/21)	50,0 (3/6)
2. 14	4,7 (1/21)	
3. 16	14,3 (3/21)	16,7 (1/6)
4. 18	9,6 (2/21)	

Продолжение таблицы 26

Ген	Носительские штаммы, N=33	Инвазивные изоляты, N=8
	% от общего числа (n/Абс.)	% от общего числа (n/Абс.)
5. 25	4,7 (1/21)	
6. 45	4,7 (1/21)	
7. 151	38,3 (8/21)	
8. 321	0	33,4 (2/6)
9. 405	4,7 (1/21)	
10. 584	4,7 (1/21)	
11. 609	4,7 (1/21)	
NadA peptide		
1. 4	0	
2. 6	4,7 (1/21)	
3. 91	4,7 (1/21)	
4. Отс.	90,6 (19/21)	100% (6/6)
penA		
1. 1	33,3 (7/21)	33,3 (2/6)
2. 5	4,7 (1/21)	
3. 22	4,7 (1/21)	
4. 34	4,7 (1/21)	
5. 69	4,7 (1/21)	
6. 83	0	33,3 (2/6)
7. 662	14,4 (3/21)	
8. 787	4,7 (1/21)	16,7 (1/6)
9. Отс.	28,8 (6/21)	16,7 (1/6)
rpoB		
1. 1	4,7 (1/21)	33,3 (2/6)
2. 4	14,4 (3/21)	
3. 5	9,6 (2/21)	
4. 7	42,9 (9/21)	
5. 8	9,6 (2/21)	16,7 (1/6)
6. 9	4,7 (1/21)	50,0 (3/6)
7. 18	4,7 (1/21)	
8. 28	4,7 (1/21)	
9. 34	4,7 (1/21)	
10. 61		

Продолжение таблицы 26

Ген	Носительские штаммы, N=33	Инвазивные изоляты, N=8
	% от общего числа (n/Абс.)	% от общего числа (n/Абс.)
gyrA		
1. 2	9,6 (2/21)	33,3 (2/6)
2. 3	23,8 (5/21)	
3. 4	23,8 (5/21)	66,7 (4/6)
4. 12	4,7 (1/21)	
5. 132	4,7 (1/21)	
6. 152	4,7 (1/21)	
7. 187	28,7 (6/21)	
ST		
1. 11	9,0 (3/33)	55,6 (5/9)
2. 75	3,0 (1/33)	22,2 (2/9)
3. 175	24,3 (8/33)	
4. 213	3,0 (1/33)	
5. 5863	3,0 (1/33)	
6. 9300	3,0 (1/33)	
7. 11585	0	11,1 (1/9)
8. 10033	12,2 (4/33)	
9. 13522	0	11,1 (1/9)
10. 14000	3,0 (1/33)	
11. 15488	3,0 (1/33)	
12. 15489	3,0 (1/33)	
13. 15490	3,0 (1/33)	
14. 15491	3,0 (1/33)	
15. 15492	3,0 (1/33)	
16. 15497	3,0 (1/33)	
17. 15552	6,0 (2/33)	
18. Отс.	12,2 (4/33)	
Cc		
1. 1	3,0 (1/33)	22,2 (2/9)
2. 11	12,2 (4/33)	55,6 (5/9)

Продолжение таблицы 26

Ген	Носительские штаммы, N=33	Инвазивные изоляты, N=8
	% от общего числа (n/Абс.)	% от общего числа (n/Абс.)
3. 103	3,0 (1/33)	
4. 167	3,0 (1/33)	
5. 175	24,2 (8/33)	
6. 213	3,0 (1/33)	
7. Отс.	21,3 (7/33)	22,2 (2/9)

Гипервирулентный ST-11 впервые охарактеризован во время вспышки в 2000 г. при проведении Хаджа в Мекке в Саудовской Аравии [60]. Зарегистрированный рост серогруппы W в серогрупповом пейзаже штаммов, выделенных от больных ГФМИ, наряду с ростом летальности на территории Москвы, повторяет мировые тенденции.

Поиск изолятов, принадлежащих ST-11, которые были выделены на территории Москвы, из базы данных PubMLST, обнаружил 46 изолятов. Впервые на территории РФ изолят ST-11 был выделен в Москве, в 2007 г. из СМЖ пациента с ГФМИ. Среди этих изолятов 37 (80,4%) были выделены из СМЖ, 6 – из крови и 3 – из носоглотки здоровых носителей (при проведении исследования по определению уровня носительства среди трудовых мигрантов), рисунки 20, 21.

Несмотря на то, что в Москве не было зарегистрировано ни вспышек, ни эпидемического подъема заболеваемости, связанных с появлением нового гипервирулентного клона *N. meningitidis*, было зарегистрировано значительное увеличение показателя летальности, зарегистрированное в годы роста доли NMW в серогрупповой структуре штаммов, выделенных от больных.

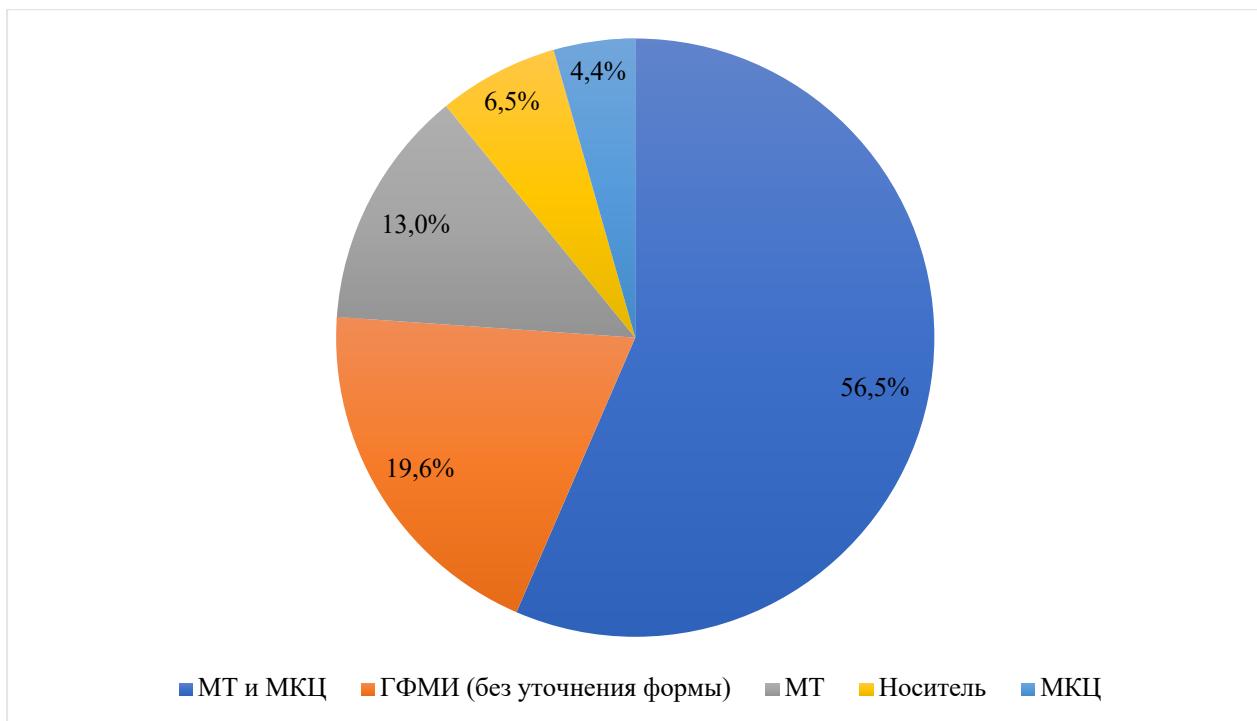


Рисунок 20 – Штаммы *N. meningitidis* ST-11, выделенные на территории Москвы
[\(https://pubmlst.org/organisms/neisseria-spp\)](https://pubmlst.org/organisms/neisseria-spp)

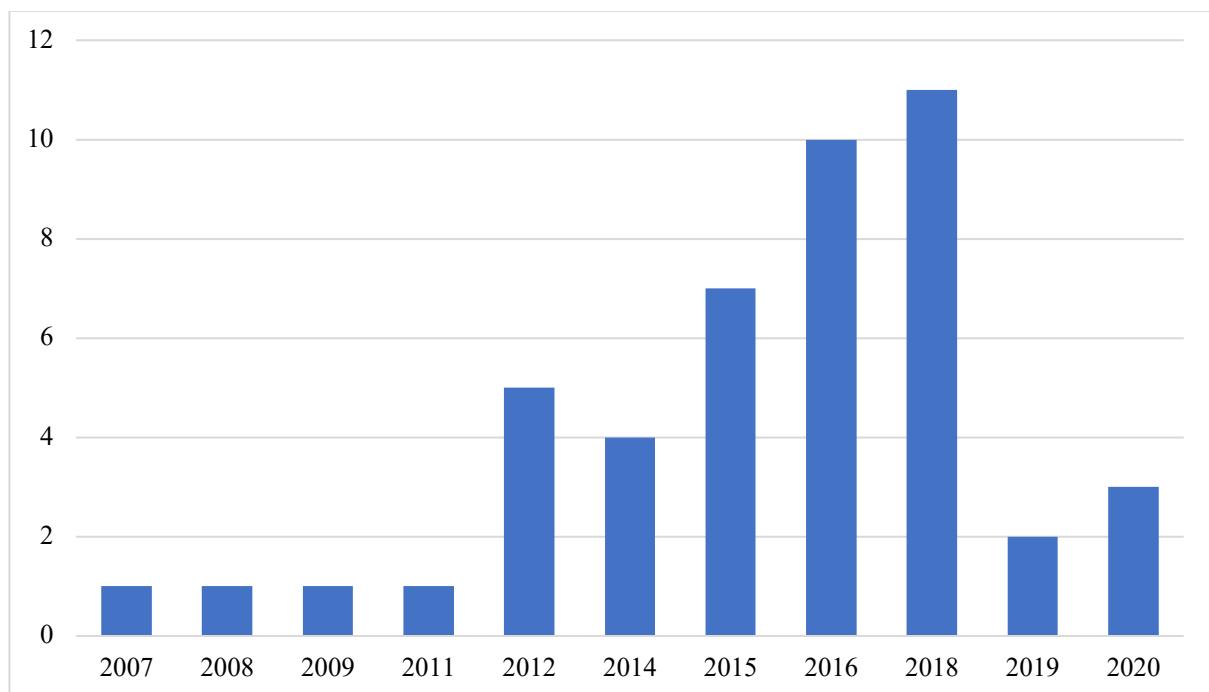


Рисунок 21 – Штаммы *N. meningitidis* ST-11,
выделенные на территории Москвы по годам
[\(https://pubmlst.org/organisms/neisseria-spp\)](https://pubmlst.org/organisms/neisseria-spp)

5.3 Обнаружение в Российской Федерации устойчивого к ципрофлоксацину негруппируемого штамма *N. meningitidis* клонального комплекса ST-175

Особое внимание привлекла к себе группа неинкапсулированных штаммов, принадлежащих к ST-175 (8 изолятов от мигрантов-носителей), выделенных в 2020 г., впервые на территории РФ. Было установлено, что у штаммов отсутствовал ген *ctrA*, в результате чего ПЦР-исследование культуры и материала, отобранного из носоглотки, не позволило обнаружить *N. meningitidis*. Как описано в предыдущей главе, ПЦР-исследования для идентификации носительских штаммов нужно интерпретировать с осторожностью и дополнять данными генетических исследований. Кроме того, было установлено, что подавляющее число штаммов оказалось устойчивым к ципрофлоксации и умеренно устойчивыми к пенициллину.

Глобальное распределение штаммов, относящихся к этому сиквенс-типу,

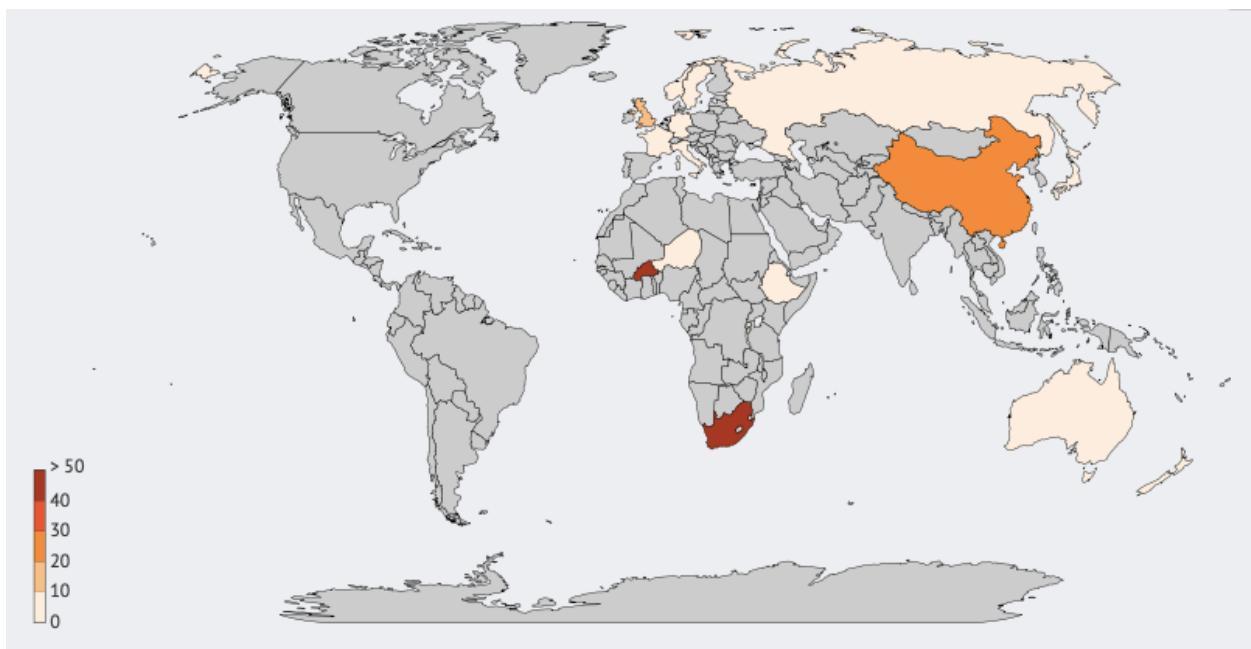


Рисунок 22 – Глобальное распространение штаммов ST-175

представлено на рисунке 22. Наибольшее число штаммов этой серогруппы было выделено в ЮАР ($n=124$), Буркина-Фасо ($n=85$), Китае ($n=20$), Великобритании ($n=10$) (рисунок 22).

Почти половина штаммов ST-175 относилась к серогруппе Y, 40,2% составили негрупируемые штаммы (рисунок 23).

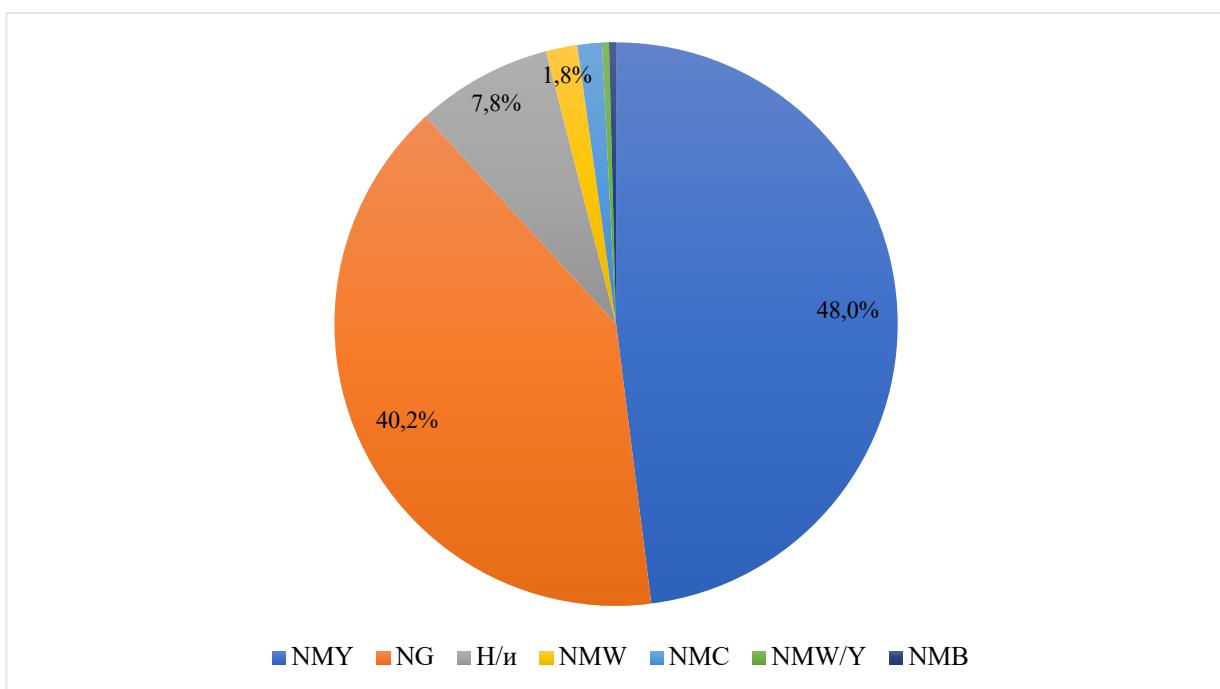
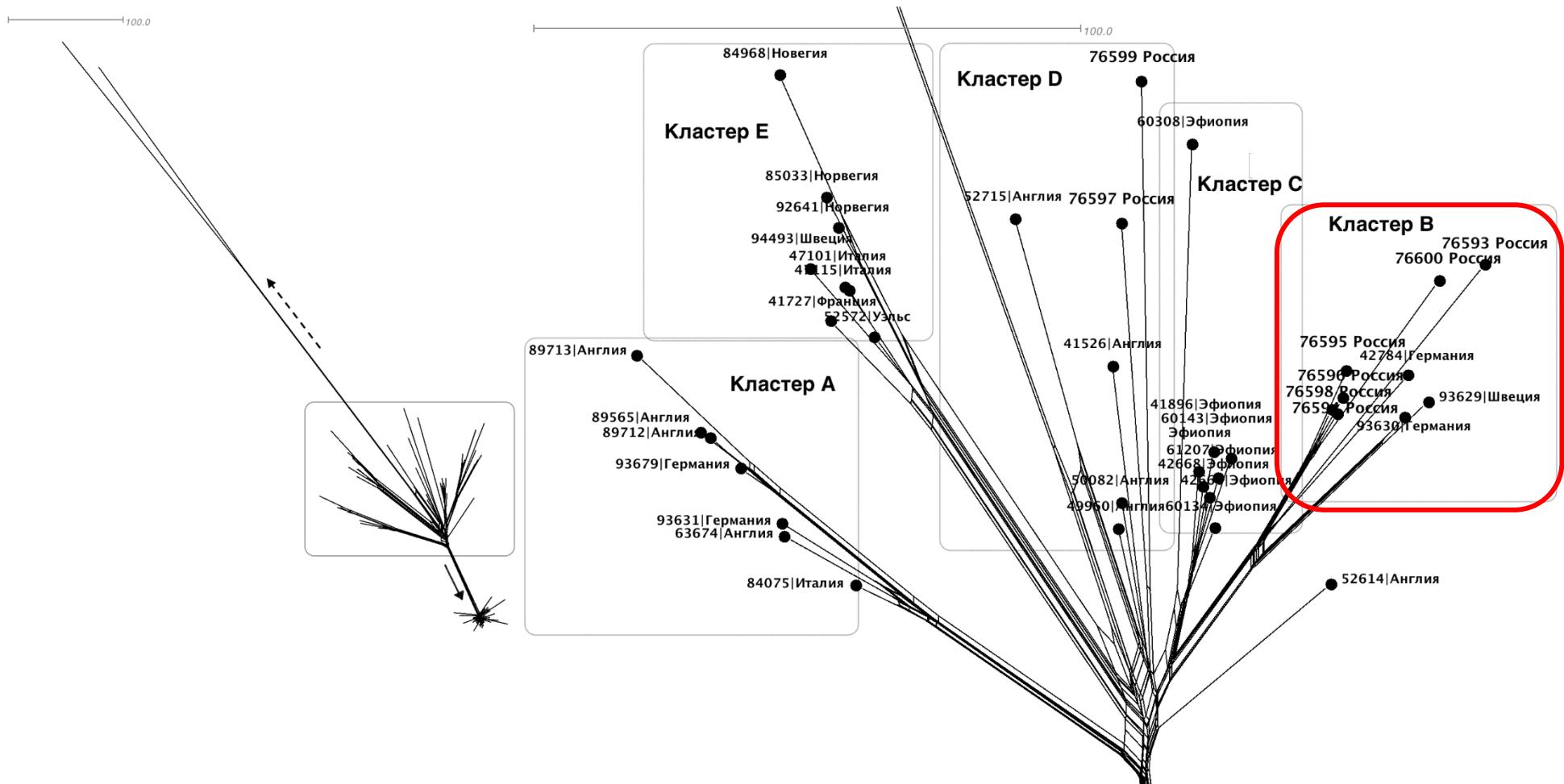


Рисунок 23 – Серогрупповая характеристика штаммов ST-175

Повышенный интерес к ST-175 возрос после публикации службы общественного здравоохранения Англии информации о появлении трех случаев ГФМИ, вызванных устойчивым к ципрофлоксации неинкапсулированным штаммом *NmNG* (P1.22-11,15-25: ST-175 (cc175)), и связанных с поездкой в Мекку (Саудовская Аравия) [80]. Было зарегистрировано 4 случая ГФМИ в Германии в течение 2016-2019 гг., три из которых также были устойчивы к ципрофлоксации. Далее L. Willerton et al. изучили 79 геномов *Nm* сиквенс-типа ST-175 клонального комплекса cc175 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 по 2019

год. Изоляты от вышеупомянутых английских и немецких случаев менингококковой инфекции 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 сублиний *NmNG* cc175 обладали аллелями *repA*, связанными со сниженной чувствительностью к пенициллину, что, если было об этом известно, отражалось на МИК пенициллина. Несколько кластеров обладали аллелями *gyrA* с мутациями, ассоциированными с устойчивостью к ципрофлоксацину, что также соответствовало значениям МИК ципрофлоксамина [80].

Данные L. Willerton в таблице 1 были дополнены нами российскими штаммами ST-175. Как видно из рисунка 24 и таблицы 27 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 *repA*, ассоциированными со сниженной чувствительностью к пенициллину, и это отражалось на МИК пенициллина. Исключение составили два чувствительных к пенициллину российских штамма с МИК, равной 0,047 мкг/мл. Несколько кластеров обладали аллелями *gyrA* с мутациями, ассоциированными с устойчивостью к ципрофлоксацину.



А-Е – пунктирная стрелка указывает на группу из 2 китайских штаммов, черная – на группу из 85 штаммов, изолированных в Буркина-Фасо.

Рисунок 24 – Генетические взаимоотношения 127 штаммов, основанные на сравнении 1605 локусов «основного генома» *NmNG* cc175, с указанием кластеров

Таблица 27 – Характеристики изолятов *NmNG* с сиквенс-типов ST-175

PubMLST id и кластеры	Страна	Год	Диагноз	МИК	МИК ципро-	gyrA	penA	PorA_V R1	PorA_V R2	FetA_V R	Кол- во
				пенициллина, мкг/мл	флоксацина, мкг/мл						
A											
93679	Германия	2019	Менингококкемия	0,19	0,064	313	662	–	15-25	F5-1	1
89565	Англия	2019	Конъюктивит	0,25	0,12	313	662	22-11	15-25	F5-1	1
89712	Англия	2019	конъюктивит	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 менингококкемия	0,25	0,003	12	662	22-11	15-25	F5-1	1
B											
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
76594	Россия	2020	Носительство	0,094	0,047	187	–	22-11	15-25	F5-1	1

122

Продолжение таблицы 27

PubMLST id и кластеры	Страна	Год	Диагноз	МИК	МИК ципро-	gyrA	penA	PorA_V R1	PorA_V R2	FetA_V R	Кол- во
				пенициллина, мкг/мл	флоксацина, мкг/мл						
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
E											
52572	Уэльс	2015	Носительство	–	–	152	662	22-11	15-25	F5-1	1

Продолжение таблицы 27

PubMLST id и кластеры	Страна	Год	Диагноз	МИК	МИК ципро-	gyrA	penA	PorA_V R1	PorA_V R2	FetA_V R	Кол- во
				пенициллина, мкг/мл	флоксацина, мкг/мл						
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

По данным L. Willerton et al. *NmNG* сс175 вызвал девять случаев ГФМИ и два случая конъюнктивита в Европе. Семь из них (2 конъюнктивита и 5 ГФМИ) были вызваны изолятами, устойчивыми к ципрофлоксации. **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. В последнем случае у больного был подтвержден дефицит компонентов системы комплемента. Все три изолята были устойчивы к ципрофлоксации (аллель *gyrA-313*). Четвертый случай ГФМИ на территории Англии не принадлежал ни к одному из описанных кластеров (id52614). Изолят был чувствителен к ципрофлоксации (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 ципрофлоксации (аллель *gyrA-12*). Случай 2019 г. возник у больного с онкологическим заболеванием, и соответствующий изолят (кластер А) оказался устойчивым к ципрофлоксации (аллель *gyrA-313*). Два случая 2016 г. были выявлены у беженцев из Афганистана, которые были братом и сестрой с подтвержденным дефицитом терминального комплемента системы комплемента. Оба изолята (кластер В) проявили устойчивость к ципрофлоксации (аллель *gyrA-187*). Необходимо отметить, что шесть российских носительских изолятов, выделенных от трудовых мигрантов, прибывших в Москву из Таджикистана и Узбекистана, также отнесены к кластеру В. Штаммы проявили резистентность к ципрофлоксации 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 ципрофлоксации (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 ципрофлоксации (аллель *gyrA-2*).

Остальные *NmNG* cc175 (клUSTERы 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 клUSTERу 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 ципрофлоксации.

Аллели, связанные с устойчивостью к ципрофлоксации, 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 *Nm* и *Neisseria cinerea*. Было показано, что аллели *gyrA*-313 и *gyrA*-187 ветви *Neisseria 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, к генетической ветви *Nm*.

Три случая ГФМИ были связаны с поездкой в Мекку с целью паломничества Умра. Ежегодное паломничество Хадж в Мекку ранее ассоциировалось со вспышками менингококковой инфекции [60, 100, 147]. С тех пор, как с 2002 г. вакцинация тетравалентной (A, C, W и Y) полисахаридной вакциной против менингококковой инфекции, вызванной *Nm* серогрупп стала обязательной, сообщений о вспышках ГФМИ, связанных с паломничеством, не поступало [155]. 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 будет неэффективна против устойчивых к ципрофлоксации *NmNG* ST-175 и, возможно, именно этот факт сыграл определенную роль в его распространении [42, 89]: по оценкам, за последнее десятилетие путешественникам были введены примерно 1,5 миллиона доз препарата [212].

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 [121, 165, 211]. Российские носительские штаммы, изученные в настоящем исследовании, были выделены от трудовых мигрантов из Таджикистана и Узбекистана [13], в образе жизни которых реализуются частые переезды и скученность проживания. Кроме того, было показано, что в условиях образа жизни трудовых мигрантов также увеличивается риск возникновения ГФМИ. Так, в 2019 г. на территории г. Новосибирска произошел эпидемический подъем заболеваемости менингококковой инфекции, когда за 4 месяца заболели 62 человека, большинство из них – трудовые мигранты из Таджикистана [14]. Было показано, что в ближайшем окружении заболевших реализовались факторы риска менингококковой инфекции: переуплотнение в жилищных условиях; окружение (родственники/соседи в одной квартире) с ОРВИ и назофарингитом; интенсификация общения во время религиозного праздника.

Хотя *NmNG* редко вызывают ГФМИ у здоровых людей, они могут вызывать инвазивные заболевания у людей с ослабленным (приобретенным или наследственным) иммунитетом [69]. Среди девяти заболевших ГФМИ, вызванных *NmNG* ST-175, по крайней мере пять имели иммунодефицит. Людям с ослабленным иммунитетом рекомендуется вводить вакцины против менингококковой инфекции, конъюгированные полисахаридные против менингококковой инфекции, вызываемой *Nm* серогрупп A, C, W, Y, и белковые вакцины против менингококковой инфекции, ассоциированной с *Nm* серогруппы B. Защитить от от заболевания, ассоцииированного 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 [80].

Помимо вакцинации, в некоторых странах, например Великобритании и Франции, для лиц с дефицитом терминальных компонентов системы комплемента рекомендована химиопрофилактика антибиотиками [69]. Антибиотиком выбора

обычно является пенициллин, но сообщалось о возникновении в этой группе лиц ГФМИ, вызванной нечувствительными к пенициллину штаммами [91, 116]. В то время как устойчивость к пенициллину среди изолятов менингококка встречается относительно редко, во всем мире все чаще появляются изоляты, демонстрирующие пониженную чувствительность [98, 107, 138, 187]. Это связано с заменами аминокислот в пенициллин-связывающем белке 2, кодируемом геном *penA* [101], что наблюдалось для всех изолятов *NmNG ST-175* (аллели *penA-662* и *penA-909*), и штаммы при этом были умеренно устойчивы к пенициллину (МИК 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 (МИК 0,047 мкг/мл). В Российской Федерации химиопрофилактика против менингококковой инфекции осуществляется в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» [11] 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.

Резюме

Метод полногеномного секвенирования позволил охарактеризовать носительские и инвазивные штаммы менингококка, идентифицировать новый для РФ штамм и установить его уникальные генетические характеристики. Устойчивый к ципрофлоксацину новый штамм *NmNG ST-175 cc175*, который недавно стал причиной нескольких случаев менингококковой инфекции в Европе, обнаружен в Российской Федерации. Вызывает обеспокоенность факт того, что российские носительские штаммы оказались генетически наиболее близки к европейским *NmNG ST-175*, вызвавшим случаи ГФМИ. Это указывает на инвазивный потенциал данного штамма. Штамм *NmNG ST-175* особенно опасен

для лиц с ослабленным иммунитетом. Клиницисты и эпидемиологи должны сохранять бдительность при обнаружении менингококковой инфекцией среди паломников, беженцев, трудовых мигрантов или лиц с иммунодефицитом, чтобы обеспечить надлежащие лечение пациента и профилактику для близкоконтактных с больным в очаге менингококковой инфекции. Существующие режимы вакцинопрофилактики и химиопрофилатики неэффективны в борьбе с ГФМИ, вызванной *NmNG ST-175*. Непрерывный надзор за устойчивостью *N. meningitidis* к антибиотикам необходим для 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 менингококка, в том числе *NmNG ST-175*, для оценки потенциального охвата вакцинацией существующими белковыми вакцинами, возможности их регистрации на территории Российской Федерации, а также разработки отечественных вакцин.

Глава 6

ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА ЗА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

В соответствии с положениями Международных медико-санитарных правил [103] менингококковая инфекция контролируются посредством специальной программы (обозначена под номером iii), направленной на борьбу с заболеваниями и/или состояниями, обладающими эпидемическим потенциалом. В последней четверти 20-го века возвратились такие опасные заболевания как холера, **менингококковая инфекция**, желтая лихорадка и другие, требующие новых усилий в области эпидемиологического надзора, профилактики и контроля. Международные и национальные меры борьбы должны предусматривать готовность реагирования на вызовы и сдерживать угрозы. В этой связи Стандарты эпидемиологического надзора за управляемыми инфекциями в части «менингококковая инфекция», разработанные ВОЗ (последнее обновление 5 сентября 2018) [126], включают алгоритм получения достоверных и своевременных данных для выполнения следующих задач: выявление и подтверждение случаев заболевания, которые должны привести к принятию органами здравоохранения соответствующих ответных мер; выявление и подтверждение вспышек; описание эпидемиологии заболевания, вызываемого *N. meningitidis*, предусматривающего оценку бремени болезни и тенденций заболеваемости, мониторинг циркуляции и распространения конкретных штаммов, мониторинг изменений в отношении циркулирующих серогрупп, мониторинг чувствительности возбудителя к антибиотикам, оценку воздействия предпринятых мер борьбы, включая эффективность вакцинации и ее неудачи, идентификацию географических территорий и групп риска с целью осуществления и адаптации надлежащих мер по борьбе с инфекцией.

Эпидемиологический надзор за менингококковой инфекцией в Российской Федерации регламентируется Методическими указаниями МУ 3.1.2.2516-09 «Эпидемиологический надзор за менингококковой инфекцией» [7].

Оценка разных сторон эпидемического процесса менингококковой инфекции позволяет достаточно точно охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию на конкретный момент времени на конкретной территории и прогнозировать сё развитие на последующие 1-3 года. Выраженный переход от спорадической заболеваемости к эпидемической происходит прежде всего, в крупных городах, где реализуется интенсивное заражение возбудителем в результате тесного и длительного общения различных слоев населения в транспортных средствах, уплотненных условиях пребывания в детских дошкольных учреждениях, школах, квартирах, офисных помещениях, общежитиях (студенты, сезонные рабочие и др.) и др.

Эпидемическому подъему заболеваемости предшествует предэпидемический период, продолжительность которого 1-3 года. В этот период отмечается усиление циркуляции эпидемической серогруппы менингококка, что проявляется в увеличении количества больных генерализованной формой, вызванной одной из серогрупп менингококка и появлением очагов с групповыми случаями заболевания. Своевременное выявление изменений в течении эпидемического процесса позволяет принять адекватные меры (вакцинопрофилактика) и предупредить развитие подъема заболеваемости

Для краткосрочного прогнозирования могут быть использованы следующие характерные признаки, перечисленные в МУ 3.1.2.2516-09 «Эпидемиологический надзор за менингококковой инфекцией»:

1. В начале эпидемического подъема:

- общий рост заболеваемости по сравнению с предыдущими двумя годами;
- преобладание выделение из ликвора и крови больных генерализованной формой менингококковой инфекции, одной (ведущей) серогруппы менингококка;

- появление очагов с множественными (более одного) случаями заболеваний генерализованной формой менингококковой инфекции;
- рост заболеваемости лиц старшего возраста (подростков и взрослых) по сравнению с предыдущим годом;
- увеличение процента лиц с титрами противоменингококковых антител выше 1:80 по сравнению с двумя предыдущими годами.

2. При завершении эпидемического подъёма:

- снижение заболеваемости взрослых и детей старших возрастных групп;
- возрастание удельного веса среди заболевших детей первых пяти лет, а среди них – детей до двух лет;
- уменьшение доли серогруппы менингококка, вызвавшего эпидемический подъём и увеличение числа заболеваний, обусловленных менингококком других серогрупп;
- уменьшение числа очагов с вторичными заболеваниями генерализованной формой менингококковой инфекции;
- высокий уровень сероположительных сывороток к эпидемической серогруппе менингококка (при низком количестве сероотрицательных проб) у населения.

3. В межэпидемический период:

- спорадический характер заболеваемости, вызываемый различными серогруппами менингококка;
- значительное преобладание среди заболевших детей младшей возрастной группы (дети первых 2-х лет жизни);
- отсутствие очагов с вторичными заболеваниями генерализованной формой менингококковой инфекции.

Для изучения проявлений эпидемического процесса МИ в Москве за период 2014-2019 гг. были использованы данные персонализированных отчетных форм № 1 и № 2, ежегодно пересылаемых Управлением Роспотребнадзора по г. Москве и Федеральным бюджетным учреждением здравоохранения «Центр гигиены

и эпидемиологии в г. Москве» в РЦБМ. Отчетные формы содержали следующую информацию о пациенте с ГФМИ: ФИО, возраст, пол, социальный статус, дата начала заболевания, дата госпитализации, предварительный диагноз, клиническая форма МИ, выделенный возбудитель, локус выделения, исход заболевания. Формирование персонифицированной компьютерной базы данных позволяло проводить анализ в любом направлении и сравнивать показатели в зависимости от поставленной задачи, используя любые диапазоны параметрических характеристик. Используемый подход позволил охарактеризовать ведущие показатели проявления эпидемического процесса менингококковой инфекции на территории крупного мегаполиса и исходя из вышеизложенных критериев краткосрочного прогноза отнести сложившуюся эпидемиологическую ситуацию в Москве к категории «начало эпидемического подъема заболеваемости».

Случаи ГФМИ являются важными с точки зрения общественного здравоохранения, но они являются верхушкой айсберга с точки зрения передачи МИ, которая происходит незаметно в результате бессимптомного носительства. Понимание динамики передачи менингококка на популяционном уровне имеет решающее значение в эпидемическом процессе менингококковой инфекции и позволяет оценить активность его скрытого звена, что имеет особо важное значение в период начала эпидемического подъема заболеваемости. Ориентируясь на факт активного вовлечения в эпидемический процесс менингококковой инфекции подростков и молодых взрослых, заболеваемость которых за период с 2017 по 2019 возросла в 2,7 раза и в 4,3 раза соответственно, представляло интерес определить уровень назофарингеального носительства менингококка в коллективе школьников старших классов и студентов первого курса с изучением биологических свойств выделенных носоглоточных штаммов менингококка для определения активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции. Учитывая то, что миграционные процессы в населении могут играть решающую роль в распространении инвазивных штаммов менингококка [2, 29], в исследование были включены трудовые мигранты. Выявив высокую эпидемиологическую и социальную роль этих коллективов в современном течении эпидемического

процесса менингококковой инфекции на наблюдалась территории, мы посчитали возможным определить их как «индикаторные группы риска». Полученные данные показали наибольшую активность скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в индикаторной группе риска среди трудовых мигрантов, где носительство в 25% было обусловлено менингококком серогруппы Y, а уровень носительства в коллективе мигрантов превышал показатель носительства в коллективе школьников в 2,4 раза, а в коллективе студентов в 5 раз. Среди штаммов, выделенных от трудовых мигрантов кроме штаммов серогруппы Y, обнаружены негрупируемые (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-типовом ST-175 гена *ctrA*, что объяснило отрицательный результат ПЦР-исследования. Кроме того, среди этих штаммов установлен высокий уровень нечувствительных к пенициллину и ципрофлоксацину. На основании полногеномных характеристик носительские штаммы, выделенные от трудовых мигрантов, 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. Сравнение популяции 42 носительских и 52 инвазивных штаммов менингококка по уровню их антибактериальной резистентности показало чувствительность всех изученных штаммов к цефтриаксону, тетрациклину и хлорамфениколу. Но выявлены и различия. Так, обнаружены нечувствительные к бензилпенициллину инвазивные (3,8%) и носительские (19,5%) штаммы менингококка. Кроме того, выявлен высокий уровень (19%) резистентных к ципрофлоксацину носительских штаммов менингококка. Таким образом, в популяции носительских штаммов обнаружены новые и опасные клонны, которые обладают эпидемическим потенциалом и могут служить источником возникновения генерализованных форм менингококковой инфекции.

Таким образом, были научно обоснованы меры по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией на основании **выявления** признаков эпидемиологического неблагополучия по данным углубленного анализа персонифицированных показателей о заболевших менингококковой инфекцией, **определения** активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции (назофарингеальное носительство) в индикаторных группах риска и **использования** уровня антибиотикорезистентности, а также фенотипических и генотипических характеристик циркулирующих среди населения (носительских и инвазивных) штаммов менингококка для поиска новых и опасных клонов. В ходе определения активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в индикаторных группах риска сформулирован алгоритм исследования (рисунок 25), **включающий:**

1. Выбор индикаторной группы риска путем расчета показателей заболеваемости в различных возрастных группах населения, организованных коллективах, закрытых коллективах и др.
2. Расчет выборки обследуемых для определения уровня менингококкового носительства с использованием методики К.А. Отдельновой.
3. Организацию обследования с использованием отбора носоглоточной слизи с задней стенки носоглотки и транспортировкой биопроб в лабораторию. После отбора носоглоточной слизи и помещения материала в стерильную транспортную среду Amies (Био Мерье, Франция) необходимо в течение 4 часов доставить материал в лабораторию в условиях температуры 37 °С.
4. Посев, выделение и идентификацию культуры менингококка с применением стандартных бактериологических методов, а именно: посев на питательную среду PolyViteX и смесью VCAT3 для селективного выделения *N. meningitidis* (Био Мерье, Франция), бактериоскопия окрашенных мазков по Граму с модификацией Калины и дальнейшее подтверждение культуры с применением метода ПЦР-РВ; определение профиля резистентности у выделенных штаммов менингококка с применением количественного метода Е-тестов.

5. Определение профиля генотипических свойств посредством МЛСТ и полногеномного секвенирования, определение генетических характеристик выделенных штаммов.
6. Сопоставление свойств носительских штаммов с международной базой данных (pubmlst.com) [157] для установления молекулярно-эпидемиологической взаимосвязи российских и зарубежных штаммов; Использование международной базы данных позволяет определить взаимосвязь циркулирующих штаммов на глобальном уровне.
7. Составление заключения по профилю антимикробной резистентности в когорте носительских штаммов на основе применения методических рекомендаций МР 4.2.0160-19 «Определение чувствительности основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка) к антибактериальным препаратам диффузным методом Е-тестов» [6].
8. Итоговое заключение по уровню носительства и результату поиска носительских опасных и новых клонов в выбранной индикаторной группе риска с полной характеристикой выделенных штаммов, которые позволяют определить популяционный пейзаж носительских штаммов.

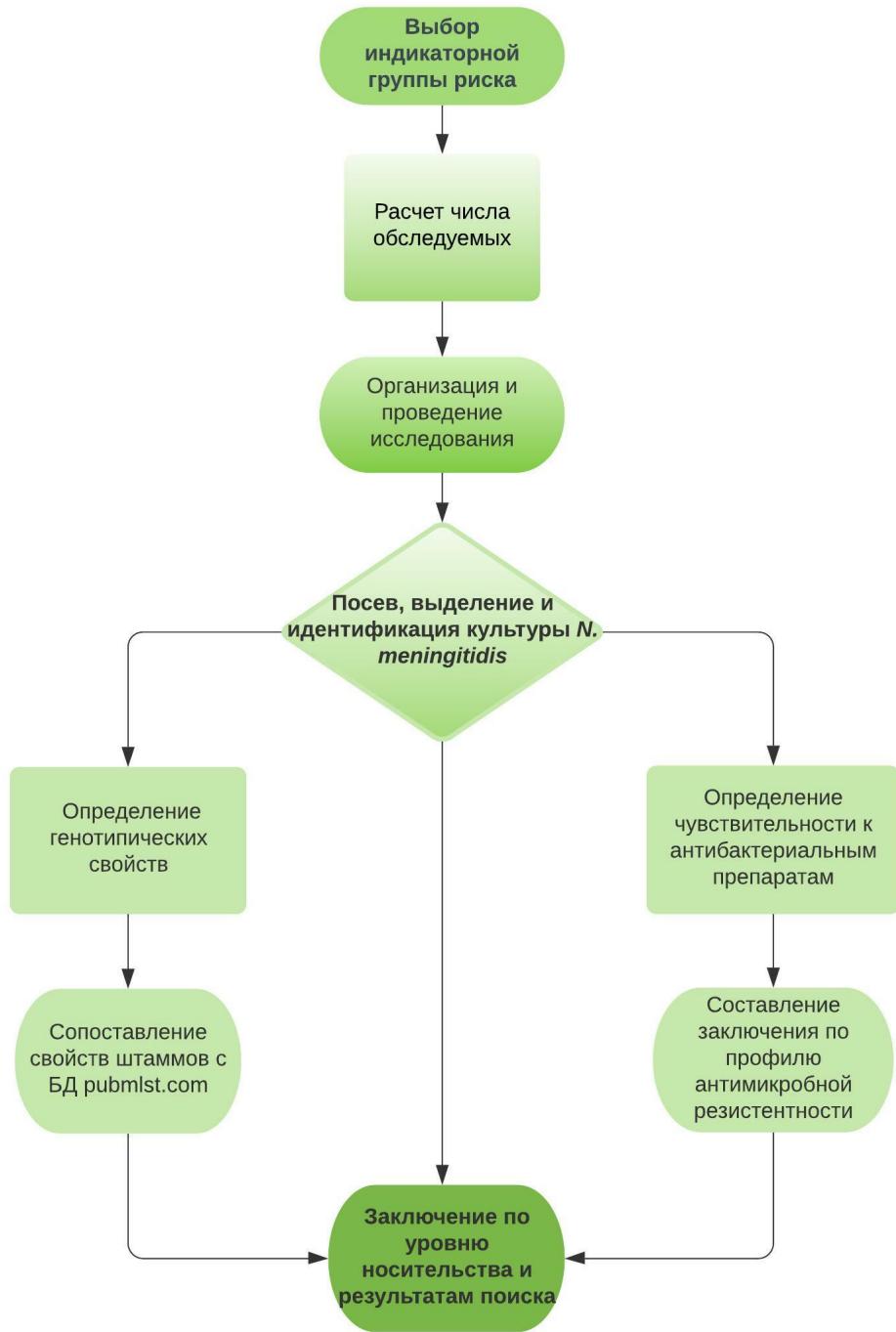


Рисунок 25 – Алгоритм исследования по определению уровня назофарингеального носительства менингококка

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокие показатели летальности от МИ и частые осложнения после перенесенной инфекции, несмотря на низкие показатели заболеваемости, делают МИ проблемой, по-прежнему актуальной для нашей страны. Эпидемиологическая ситуация характеризуется спорадической заболеваемостью, продолжается межэпидемический период, в течение первого десятилетия XXI века наблюдалось устойчивое снижение заболеваемости.

Однако в последние годы за период с 2016 по 2019 год показатель заболеваемости повысился в 2,7 раза и сопровождался значительными изменениями ряда эпидемиологических показателей. Выявленное обстоятельство требовало пристального изучения и анализа.

Роль здоровых носителей менингококка в эпидемическом процессе МИ хорошо известна. Они могут являться источником заражения больного ГФМИ, во время носительства возбудитель уклоняется от действия защитных факторов иммунитета, происходит обмен генетической информации с другими представителями рода *Neisseriaceae* и другими видами бактерий. Именно носительство поддерживает передачу и циркуляцию менингококка в популяции. Распространенность носительства менингококка в различных группах населения в РФ до настоящего времени неизвестна, отсутствуют генетические характеристики носительских штаммов и их чувствительность к антибактериальным препаратам.

Актуальность этих проблем позволила определить цель и задачи исследования.

Цель исследования: оценка современных эпидемиологических проявлений менингококковой инфекции для обоснования научных подходов по совершенствованию системы эпидемиологического надзора.

В данном исследовании для достижения поставленной цели решены следующие задачи:

1. Были выявлены и проанализированы современные эпидемиологические особенности менингококковой инфекции и констатирован факт осложнения эпидемиологической ситуации на территории крупного мегаполиса.

2. Были организованы и проведены исследования по выявлению уровня менингококкового носительства в индикаторных группах риска, что позволило определить различную активность скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в коллективах различного типа.

3. Была дана сравнительная характеристика уровня антимикробной резистентности, фенотипических и генотипических свойств носительских и инвазивных штаммов *N. meningitidis*.

4. Были научно обоснованы меры по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией на основании **выявления** признаков эпидемиологического неблагополучия по данным углубленного анализа персонифицированных показателей о заболевших менингококковой инфекцией, **определения** активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции (назофарингеальное носительство) в индикаторных группах риска и **использования** уровня антимикробной резистентности, а так же фенотипических и генотипических характеристик циркулирующих среди населения (носительских и инвазивных) штаммов менингококка для поиска новых и опасных клонов.

Анализ современной ситуации по МИ в г. Москве

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГФМИ в Москве за период с 2014 по 2019 год. За указанный период было зарегистрировано 767 случаев ГФМИ. Показатели заболеваемости колебались и превышали общероссийские, в Москве наблюдался рост показателя заболеваемости. Заболеваемость МИ в Москве по годам составила в 2014 г. – 0,97, в 2015 г. – 1,08, в 2016 г. – 0,61, в 2017 г. – 0,66, в 2018 г. – 1,21, в 2019 г. – 1,64 (на 100 тыс. населения). Средний показатель заболеваемости за изучаемый период составил 1,02 на 100 тыс. населения. Цикличность заболеваемости ГФМИ в Москве

не была выражена. Выраженной сезонности ГФМИ в Москве в динамическом аспекте по годам за период с 2014 по 2019 годы не наблюдалось.

Самые высокие показатели заболеваемости ГФМИ наблюдались в возрастной группе детей до 4 лет (заболеваемость колебалась от 2,77 до 6,42 на 100 тыс. контингента), однако выявлен факт роста заболеваемости среди подростков (15-19 лет) и молодых взрослых (20-24 года), заболеваемость которых возросла за период с 2017 по 2019 годы в 2,7 и 4,3 раза соответственно. В 2018 году заболеваемость в возрастной группе 20-24 года превысила заболеваемость детей в возрастной группе 0-4 года (4,21 и 3,78 на 100 тыс. контингента соответственно)

В 2014-2015 большую часть случаев ГФМИ вызывала серогруппа А (32%), однако в 2016 произошла смена доминирующей серогруппы на серогруппу W с долей в 2016 и 2017 годах 27,8%, 29,4% соответственно, а в 2018 году серогруппа W заняла лидирующую позицию (31,9%). В 2019 году доля серогруппы А резко возросла и составила 60,2%, наряду с одновременным снижением серогруппы W до 10,7%.

Рост выделения штаммов серогруппы W от больных ГФМИ сопровождался ростом показателя летальности от МИ, так, максимальный уровень был зарегистрирован в 2018 г. (21,4%). Средний уровень летальности за весь период составил 12,5%. Была обнаружена корреляционная связь между показателем летальности и частотой выделения от больных менингококка серогруппы W, которая оказалась статистически значимой ($p=0,01$), прямой и весьма сильной (коэффициент корреляции составил 0,943). Изменения подобного характера были зарегистрированы и в ряде зарубежных стран [51, 61, 73].

Для ГФМИ, вызванных серогруппой W, характерны более высокие уровни летальности, что подтверждается рядом зарубежных исследований [35]. Данные эпидемиологического надзора за ГФМИ в Нидерландах 2015-2018 гг. показали, что коэффициент летальности от серогруппы W составил 16% и был выше показателей летальности от других серогрупп независимо от пола, возраста и сопутствующих заболеваний; ГФМИ в 45% случаев проявлялись респираторными симптомами и в 16% – диареей без специфических для МИ симптомов [188]. Более высокую

частоту атипичных форм ГФМИ продемонстрировало и другое исследование, где показано, что наиболее распространенные атипичные клинические проявления ГФМИ серогруппы W включают острые желудочно-кишечные симптомы, септический артрит, пневмонию или тяжелую инфекцию верхних дыхательных путей, особенно эпиглottит [26].

Определение уровня носительства в индикаторных группах риска вне очагов менингококковой инфекции

Были организованы и проведены специальные исследования по выявлению уровня носительства менингококка в трех индикаторных группах риска: школьники, студенты и приезжие трудовые мигранты.

На первом этапе, в феврале 2018 года, было обследовано 448 учащихся из двух школ Восточного административного округа г. Москвы. В ходе исследования было выявлено 11 здоровых носителей, общий уровень носительства в двух школах составил 2,4%. Выделенные от школьников культуры менингококка относились к серогруппам В, W, Y, часть штаммов относилась к неагглютинирующемся штаммам менингококка.

На втором этапе, в декабре 2019 года, было обследовано 566 студентов московского медицинского университета. В ходе проведенных исследований было обнаружено 6 носителей. Общий уровень носительства составил 1,1%. Выделенные от студентов культуры менингококка относились к серогруппам В, С, W, часть штаммов относилась к неагглютинирующемся.

Третье исследование по определению уровня носительства среди трудовых мигрантов было проведено в марте 2020 года на базе Многофункционального миграционного центра г. Москвы. Пробы носоглоточной слизи были взяты у 352 человек. При обследовании мигрантов было выявлено 20 носителей, общий уровень носительства составил 5,7%. Из двадцати выделенных штаммов серогруппу удалось определить у 10, самой распространенной из выявленных серогрупп оказалась серогруппа Y. Несмотря на то, что в Москве были зарегистрированы единичные случаи заболевания ГФМИ, вызванные этой

серогруппой, в некоторых регионах Европы наблюдается рост числа ГФМИ, вызванных этой серогруппой [75, 76, 115, 131].

Уровень носительства среди мигрантов составил 5,7% и был выше уровня носительства в когорте школьников 2,4 раза, а в когорте студентов в 5 раз. Выявленный факт указывает на высокую активность скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции среди приезжих мигрантов и наличие повышенного потенциала для возникновения случаев заболеваний ГФМИ. Значение мигрантов в распространении инфекционных заболеваний, в частности МИ, подтверждено рядом зарубежных исследований [29, 153].

Определение уровня антимикробной резистентности, фенотипических и генотипических свойств носительских и инвазивных штаммов менингококка

Во всем мире сообщается о росте антимикробной резистентности менингококка к различным препаратам [67, 72, 90, 102, 130, 144, 199].

Для изучения и сравнения характеристик носительских и инвазивных штаммов была проведена оценка их чувствительности к шести антибактериальным препаратам. Изучено 42 штамма *N. meningitidis*, выделенных из носоглотки и 52 инвазивных штамма, выделенных из СМЖ и крови больных ГФМИ. В ходе работы были разработаны и внедрены на федеральном уровне методические рекомендации МР 4.2.0160-19 «Определение чувствительности основных возбудителей бактериальных менингитов (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка) к антибактериальным препаратам диффузным методом Е-тестов» [6].

Среди исследованных штаммов не было обнаружено штаммов, резистентных к цефтриаксону, тетрациклину и хлорамфениколу. К бензилпенициллину оказались умеренно устойчивы 10 штаммов, уровень умеренно устойчивых к бензилпенициллину штаммов, выделенных от больных ГФМИ, составил 3,8%, а среди носительских штаммов – 19,5%. Все умеренно чувствительные штаммы, выделенные от носителей, относятся к сиквенс-типу 175 (ST-175).

Только один штамм (выделен от больного МИ МТ) оказался устойчив к рифампицину, при этом МИК для этого изолята оказалась в 40 раз выше МИК для чувствительных штаммов (10 мг/л при пороге чувствительности 0,25 мг/л).

Резистентными к ципрофлоксацину оказались 8 штаммов, все они были выделены от носителей-мигрантов, пять из них, при этом, оказались умеренно чувствительны к бензилпенициллину.

С целью изучения генетических характеристик штаммов были проведены исследования изолятов с применением методов полногеномного секвенирования (27 изолятов) и МЛСТ (15 изолятов).

Особое внимание привлекла к себе группа *NmNG*, принадлежащих к ST-175 (8 изолятов от мигрантов-носителей), выделенных впервые на территории РФ в 2020 году. Было установлено, что у штаммов отсутствовал ген *ctrA*, в результате чего ПЦР-исследование культуры и материала, отобранного из носоглотки, не позволило обнаружить *N. meningitidis*.

Оптимизация системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией

Полученные в данном исследовании результаты показывают, что для эффективного эпидемиологического надзора за МИ необходимо своевременное выявление признаков эпидемиологического неблагополучия, выявление уровня носительства при обследовании индикаторных групп риска для определения активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции и оценка опасности циркулирующих в населении (носительских и инвазивных) штаммов менингококка.

ВЫВОДЫ

1. Даны эпидемиологическая характеристика ГФМИ в Москве, указывающая на активные динамические изменения ведущих показателей течения эпидемического процесса: заболеваемость за 4 года возросла в 2,7 раза (с 0,61 в 2016 году до 1,64 в 2019 году) и превысила общероссийский уровень заболеваемости: в 2018 г. в 2 раза, в 2019 г. – в 2,7 раза; рост заболеваемости обусловлен вовлечением в эпидемический процесс подростков (15-19 лет) и молодых взрослых (20-24 года), заболеваемость которых возросла за период с 2017 по 2019 годы в 2,7 и 4,3 раза соответственно. В 2018 году заболеваемость в возрастной группе 20-24 года превысила заболеваемость детей в возрастной группе 0-4 года.
2. За период с 2015 по 2018 год доля ранее редких штаммов менингококка серогруппы W возросла в 6,6 раза (с 4,8% до 31,9% соответственно) заняв в 2016 и 2017 годах лидирующую позицию (27,8% и 29,4% соответственно) и далее в 2019 году их доля снизилась до 10,7%. Лидирующей серогруппой в 2019 году определена серогруппа А (60%).
3. Уровень носительства менингококка в группе трудовых мигрантов составил 5,7%, что выше показателя уровня носительства в коллективе школьников в 2,4 раза, а среди студентов – в 5 раз. Высокий уровень носительства у трудовых мигрантов, а также высокая доля менингококка серогруппы Y (25%), указывают на потенциальную опасность инфицирования других групп населения и формированию условий для возникновения генерализованных форм менингококковой инфекции.
4. В популяции изученных носительских и инвазивных штаммов менингококка не выявлено штаммов резистентных к цефтриаксону, тетрациклину и хлорамфениколу. Обнаружены нечувствительные к бензилпенициллину инвазивные (3,8%) и резистентные к бензилпенициллину носительские (19,5%)

штаммы менингококка. Выявлен высокий уровень (19%) резистентных к ципрофлоксацину только носительских штаммов менингококка.

5. Применение метода полногеномного секвенирования позволило обнаружить новый для РФ неинкапсулированный носительский штамм менингококка, *NmNG ST-175*, и установить его уникальные генетические характеристики, а именно устойчивость к ципрофлоксацину и пенициллину, генетическое сходство с инвазивными европейскими штаммами, отсутствие гена *ctrA*, в результате чего ПЦР-исследование культуры и материала, отобранного из носоглотки, не позволило обнаружить бескапсульные штаммы *N. meningitidis*.
6. Усовершенствована система эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией, включающая выявление признаков эпидемиологического неблагополучия, определение активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в индикаторных группах риска и поиск новых и опасных клонов в популяции носительских и инвазивных штаммов менингококка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Включить в эпидемиологический анализ комплексную информацию об основных характеристиках эпидемического процесса менингококковой инфекции, а именно: основные эпидемиологические показатели, данные об уровне носительства в индикаторных группах риска и данные о свойствах штаммов менингококка (носительских и инвазивных).

Включить в индикаторную группу риска трудовых мигрантов.

Предусмотреть выявление индикаторных групп риска на основании данных эпидемиологического анализа и организацию их одномоментного обследования на определение уровня менингококкового носительства и выделение носительских штаммов с изучением основных свойств.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Выявление факта начала эпидемии менингококковой инфекции на территории крупного мегаполиса с целью принятия срочных профилактических и противоэпидемических мер экстренного реагирования.
2. Изучение генетической характеристики российских штаммов менингококка в период эпидемического подъема заболеваемости на основе полногеномного секвенирования с целью выявления международных эпидемиологических связей между штаммами и поиска механизмов резистентности к АБП.
3. Депонирование и патентование актуальных штаммов менингококка, которые могут быть использованы для конструирования отечественных вакцин и современных диагностических экспресс-тестов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	– антибактериальные препараты
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– всемирная организация здравоохранения
ГБМ	– гнойные бактериальные менингиты
ГФМИ	– генерализованная форма менингококковой инфекции
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ЕС	– европейский союз
МИ	– менингококковая инфекция
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
МЛСТ	– мультилокусное секвенирование-типирование
МКЦ	– менингококцемия
МТ	– менингит
НА	– неагглютинирующиеся штаммы <i>N. meningitidis</i>
ОШ	– отношение шансов
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РФ	– Российская Федерация
РЦБМ	– Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами
СМЖ	– спинномозговая жидкость
ФБУН ЦНИИЭ	– Федеральное бюджетное учреждение науки
Роспотребнадзора	«Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Роспотребнадзора
Cc	– clonal complex, клональный комплекс
NMA	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы А
NMB	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы В
NMC	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы С

NMW	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы W
NMX	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы X
NMY	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы Y
NmNG	– негруппируемые штаммы <i>N. meningitidis</i>
ST	– sequence type, сиквенс-тип, тип последовательности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Генерализованная форма менингококковой инфекции, вызванная *N. meningitidis* серогруппы W, на территории г. Москвы в 2011-2016 гг. / М.В. Нагибина, Ю.Я. Венеров, С.В. Матосова [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 100-105.
2. Максина, Т.А. Эпидемиологическая значимость носителей менингококка в очагах менингококковой инфекции : дис. канд. мед. наук: 14.02.02 / Максина Т.А. – Москва, 2011. – 175 с.
3. 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. – № 6. – С. 35-42.
4. Министерство внутренних дел Российской Федерации : официальный сайт. – URL: <https://мвд.рф/Deljatelnost/statistics/migracionnaya/item/19365693/>.
5. 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. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 33-38.
6. МР 4.2.0160-19 Определение чувствительности основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка) к антибактериальным препаратам диффузным методом Е-тестов : методические рекомендации. – Москва: Роспотребнадзор, 2020. – URL: <https://files.stroyinf.ru/Data2/1/4293720/4293720156.pdf>.
7. МУ 3.1.2.2516-09 Эпидемиологический надзор за менингококковой инфекцией : методические указания. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2009. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200078407>.

8. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам : клинические рекомендации. – 2021. – URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>.
9. Отдельнова, К.А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К.А. Отдельнова // Сборник трудов 2-го ММИ. – 1980. – Т. 150, № 6. – С. 18-22. 7
10. Покровский, В.И. Менингококковая инфекция / В.И. Покровский, Л.А. Фаворова, Н.Н. Костюкова. – Москва: Медицина, 1976. – 272 с.
11. Профилактика менингококковой инфекции : санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3542-18. – Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/552061091>.
12. Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области : официальный сайт. – URL: <https://mosstat.gks.ru/folder/64634>.
13. Уровень менингококкового носительства и генотипирование штаммов *N. meningitidis* в группе трудовых мигрантов / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 25-33.
14. Эпидемиологические проявления вспышки менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы A, в Новосибирске в 2019 г. / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – № 2_2021. – С. 13-21.
15. Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами: материалы 20-летних наблюдений / И.С. Королева, А.А. Демина, А.Е. Платонов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – Т. 12, № 5. – С. 10-13.
16. Ющук, Н.Д. Эпидемиология / Н.Д. Ющук, Ю.В. Мартынов. – Москва: Медицина, 2003. – 316 с.

17. A cross-sectional study assessing the pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in subjects aged 1–24 years in the city of Embu das Artes, São Paulo, Brazil / L.Y. Weckx, R.F. Puccini, A. Machado [et al.] // Brazilian Journal of Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 21, № 6. – P. 587-595.
18. A Longitudinal Epidemiology Study of Meningococcal Carriage in Students 13 to 25 Years Old in Quebec / R. Gilca, P. De Wals, S.M. Nolan [et al.] // mSphere. – 2018. – Vol. 6, № 3. – P. e00427-18.
19. A Prospective Study of the Effectiveness of the New Zealand Meningococcal B Vaccine / C. Kelly, R. Arnold, Y. Galloway [et al.] // American Journal of Epidemiology. – 2007. – Vol. 166, № 7. – P. 817-823.
20. Acquisition of virulence genes by a carrier strain gave rise to the ongoing epidemics of meningococcal disease in West Africa / O.B. Brynildsrud, V. Eldholm, J. Bohlin [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – Vol. 115, № 21. – P. 5510-5515.
21. Adaptive evolution of highly mutable loci in pathogenic bacteria / E.R. Moxon, P.B. Rainey, M.A. Nowak [et al.] // Current Biology. – 1994. – Vol. 4, № 1. – P. 24-33.
22. An invasive isolate of *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to quinolones / T.R. Shultz, J.W. Tapsall, P.A. White [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2000. – Vol. 44, № 4. – P. 1116.
23. An overview of meningococcal disease in India: Knowledge gaps and potential solutions / T.J. John, S. Gupta, A.J. Chitkara [et al.] // Vaccine. – 2013. – Vol. 31, № 25. – P. 2731-2737.
24. Arreaza, L. Antibiotic susceptibility patterns of *Neisseria meningitidis* isolates from patients and asymptomatic carriers / L. Arreaza, L. De La Fuente, J. Vázquez // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2000. – Vol. 44, № 6. – P. 1705-1707.
25. Atkinson, B. History of Meningococcal Outbreaks in the United States: Implications for Vaccination and Disease Prevention / B. Atkinson, A. Gandhi, P. Balmer // Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. – 2016. – Vol. 36, № 8. – P. 880-892.

26. Atypical presentation of invasive meningococcal disease caused by serogroup W meningococci / C. Stinson, C. Burman, J. Presa [et al.] // Epidemiology and Infection. – 2020. – Vol. 148. – P. e12.
27. Australian Meningococcal Surveillance Programme Annual report of the Australian Meningococcal Surveillance Programme, 2009 // Communicable diseases intelligence. – 2010. – Vol. 34, № 3. – P. 291-302.
28. Bakir, M. Meningococcal serogroup B disease in Turkey: A guess or reality? / M. Bakir // Human Vaccines and Immunotherapeutics. – 2014. – Vol. 10, № 6. – P. 1721-1724.
29. 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.
30. Caniça, M. Neisseria meningitidis C:2b:P1.2,5 with Intermediate Resistance to Penicillin, Portugal / M. Caniça, R. Dias, E. Ferreira // Emerging Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 526-529.
31. Capsule phase variation in Neisseria meningitidis serogroup B by slipped-strand mispairing in the polysialyltransferase gene (siaD): correlation with bacterial invasion and the outbreak of meningococcal disease / S. Hammerschmidt, A. Müller, H. Sillmann [et al.] // Molecular Microbiology. – 1996. – Vol. 20, № 6. – P. 1211-1220.
32. Carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in Infants and Children / R. Gold, I. Goldschneider, M.L. Lepow [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 1978. – Vol. 137, № 2. – P. 112-121.
33. Carriage of Neisseria meningitidis by Greek child / I.D. Pavlopoulou, G.L. Daikos, H. Alexandrou [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2004. – Vol. 10, № 2. – P. 137-142.
34. Carriage of Neisseria meningitidis: investigations in a military establishment / J.V.S. Pether, N.F. Lightfoot, R.J. Scott [et al.] // Epidemiology and Infection. – 1988. – Vol. 101, № 1. – P. 21-42.

35. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis / B. Wang, R. Santoreneos, L. Giles [et al.] Vaccine. – 2019. – Vol. 37, № 21. – P. 2768-2782.
36. Caugant, D.A. Lessons from meningococcal carriage studies / D.A. Caugant, G. Tzanakaki, P. Kriz // FEMS Microbiology Reviews. – 2007. – Vol. 31, № 1. – P. 52-63.
37. Caugant, D.A. Meningococcal carriage and disease-Population biology and evolution / D.A. Caugant, M.C.J. Maiden // Vaccine. – 2009. – Vol. 27, Suppl. 2. – P. 64-70.
38. Changes in neisseria meningitidis disease epidemiology in the united states, 1998-2007: Implications for prevention of meningococcal disease / A.C. Conn, J.R. MacNeil, L.H. Harrison [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 50, № 2. – P. 184-191.
39. Characterization of ST-4821 complex, a unique Neisseria meningitidis clone / J. Peng, L. Yang, F. Yang [et al.] // Genomics. – 2008. – Vol. 91, № 1. – P. 78-87.
40. 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.
41. Comparison of methods to identify neisseria meningitidis in asymptomatic carriers / C.F. Rizek, A.M. Luiz, G.R. Assis [et al.] // Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. – 2016. – Vol. 58. – P. 60.
42. Consensus recommendation for meningococcal disease prevention for Hajj and Umra pilgrimage/ travel medicine / A. Shibl, H. Tufenkeji, M. Khalil [et al.] // Eastern Mediterranean Health Journal. – 2013. – Vol. 19, № 4. – P. 389-392.
43. Criado, M.T. Adherence and hydrophobicity in Neisseria meningitidis and their relationship with surface charge / M.T. Criado, C.M. Ferreirós, V. Sainz // Medical Microbiology and Immunology. – 1985. – Vol. 174, № 3. – P. 151-156.
44. Declining Incidence of Invasive Meningococcal Disease in South Africa: 2003-2016 / S. Meiring, C. Cohen, L. de Gouveia [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2019. – Vol. 69, № 3. – P. 495-504.

45. Detection of meningococcal carriage by culture and PCR of throat swabs and mouth gargles / J.Z. Jordens, J.N. Williams, G.R. Jones, J.E. Heckels // Journal of Clinical Microbiology. – 2002. – Vol. 40, № 1. – P. 75-79.
46. Development and clinical validation of a loop-mediated isothermal amplification method for the rapid detection of *Neisseria meningitidis* / J.P. McKenna, D.J. Fairley, M.D. Shields [et al.] // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2011. – Vol. 69, № 2. – P. 137-144.
47. DNA Fingerprinting in the Epidemiology of African Serogroup A *Neisseria meningitidis* / B. Bjorvatn, M. Hassan-King, B. Greenwood [et al.] // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 1992. – Vol. 24, № 3. – P. 323-332.
48. Dynamics of Carriage of *Neisseria meningitidis* in a Group of Military Recruits: Subtype Stability and Specificity of the Immune Response following Colonization / G.R. Jones, M. Christodoulides, J.L. Brooks [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 1998. – Vol. 178, № 2. – P. 451-459.
49. Dynamics of Meningococcal Long-Term Carriage among University Students and Their Implications for Mass Vaccination / D.A. Ala'Aldeen, D.A. Ala'Aldeen, K.R. Neal [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2000. – Vol. 38, № 6. – P. 2311-2316.
50. ECDC Vaccine Scheduler. – URL: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>.
51. Effect of smoking on meningococcal carriage / J. Stuart, K.A. Cartwright, P.M. Robinson [et al.] // The Lancet. – 1989. – Vol. 334, № 8665. – P. 723-725.
52. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study / S.R. Parikh, N.J. Andrews, K. Beebejaun [et al.] // The Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10061. – P. 2775-2782.
53. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand / R. Arnold, Y. Galloway, A. McNicholas [et al.] // Vaccine. – 2011. – Vol. 29, № 40. – P. 7100-7106.

54. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent neisseria meningitidis W strain, England / S.N. Ladhani, M.M. Giuliani, A. Biolchi [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 22, № 2. – P. 309-311.
55. Emergence of serogroup X meningococcal disease in Africa: Need for a vaccine / O. Xie, A.J. Pollard, J.E. Mueller [et al.] // Vaccine. – 2013. – Vol. 31, № 27. – P. 2852-2861.
56. Emergencia de la cepa W135 causante de enfermedad meningocócica invasora en Chile 2012 / M.T. Valenzuela, G. Moreno, A. Vaquero [et al.] // Revista Medica de Chile. – 2013. – Vol. 141, № 8. – P. 959-967.
57. Employment of broad-range 16S rRNA PCR to detect aetiological agents of infection from clinical specimens in patients with acute meningitis - rapid separation of 16S rRNA PCR amplicons without the need for cloning / J. Xu, B.C. Millar, J.E. Moore [et al.] // Journal of Applied Microbiology. – 2003. – Vol. 94, № 2. – P. 197-206.
58. Environmental Risk and Meningitis Epidemics in Africa / A.M. Molesworth, L.E. Cuevas, S.J. Connor [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 9, № 10. – P. 1287-1293.
59. Epidemics of serogroup A Neisseria meningitidis of subgroup III in Africa, 1989-1994 / M. Guibourdenche, E.A. Høiby, J.Y. Riou [et al.] // Epidemiology and Infection. – 1996. – Vol. 116, № 2. – P. 115-120.
60. Epidemiological investigation of an outbreak of meningococcal meningitis in Makkah (Mecca), Saudi Arabia, 1992 / Y.M. Al-Gahtani, H.E. Bushra, S.M. Al-Qarawi [et al.] // Epidemiology and Infection. – 1995. – Vol. 115, № 3. – P. 399-409.
61. Epidemiology of Infant Meningococcal Disease in the United States, 2006-2012 / J.R. MacNeil, N. Bennett, M.M. Farley [et al.] // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135, № 2. – P. 305-311.
62. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960–2012: an analysis of national surveillance data / M.W. Bijlsma, V. Bekker, M.C. Brouwer [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2014. – Vol. 14, № 9. – P. 805-812.

63. Epidemiology of Neisseria Meningitidis: Prevalence and Symptoms from the Upper Respiratory Tract in Family Members to Patients with Meningococcal Disease / P. Olcéan, H. Campbell, J.A. Bettinger [et al.] // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 1981. – Vol. 13, № 2. – P. 105-109.
64. Epidemiology of two decades of invasive meningococcal disease in the Republic of Ireland: An analysis of national surveillance data on laboratory-confirmed cases from 1996 to 2016 / D. Bennett, P. O'Lorcain, S. Morgan [et al.] // Epidemiology and Infection. – 2019. – Vol. 147. – P. e142.
65. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. – URL: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf.
66. Evaluation of the use of Mass Chemoprophylaxis during a School Outbreak of Enzyme Type 5 Serogroup B Meningococcal Disease / L.A. Jackson, E.R. Alexander, C.A. DeBolt [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 1996. – Vol. 15, № 11. – P. 992-998.
67. 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.
68. Evolving meningococcal immunization strategies / M.A. Sáfadi, J.A. Bettinger, G.M. Maturana [et al.] // Expert Review of Vaccines. – 2015. – Vol. 14, № 4. – P. 505-517.
69. Fatal Nongroupable Neisseria meningitidis Disease in Vaccinated Patient Receiving Eculizumab / D. Nolfi-Donegan, M. Konar, V. Vianzon [et al.] // Emerging infectious diseases. – 2018. – Vol. 24, № 8. – P. 1561-1564.
70. Garon, D. Experience implementing a university-based mass immunization program in response to a meningococcal B outbreak / D. Garon, K. Dillon, A. LeDuc // Hum. Vaccin Immunother. – 2019. – Vol. 15, № 3. – P. 717-724.

71. Genetic Basis for Nongroupable *Neisseria meningitidis* / J.M. Dolan-Livengood, Y.K. Miller, L.E. Martin [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 187, № 10. – P. 1616-1628.
72. Genetic diversity of penicillin-resistant *neisseria meningitidis* / J. Campos, M.C. Fusté, G. Trujillo [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 1992. – Vol. 166, № 1. – P. 173-177.
73. Genetic mechanisms for loss of encapsulation in polysialyltransferase-gene-positive meningococci isolated from healthy carriers / M.V.R. Weber, A.M. Choong, C.C. Woo [et al.] // International Journal of Medical Microbiology. – 2006. – Vol. 296, № 7. – P. 475-484.
74. Genetics of capsule O-acetylation in serogroup C, W-135 and Y meningococci / H. Claus, R. Borrow, M. Achtman [et al.] // Molecular Microbiology. – 2004. – Vol. 51, № 1. – P. 227-239.
75. Genome-based characterization of emergent invasive *Neisseria meningitidis* serogroup Y isolates in Sweden from 1995 to 2012 / B. Törös, S.T. Hedberg, M. Unemo [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2015. – Vol. 53, № 7. – P. 2154-2162.
76. Genomic analysis of serogroup Y *neisseria meningitidis* isolates reveals extensive similarities between carriage- associated and disease-associated organisms / N.J. Oldfield, O.B. Harrison, C.D. Bayliss [et al.] // Journal of Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 213, № 11. – P. 1777-1785.
77. Genomic epidemiology of age-associated meningococcal lineages in national surveillance: An observational cohort study / D.M.C. Hill, J. Lucidarme, S. Gray [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 15, № 12. – P. 1420-1428.
78. Genomic Epidemiology of Hypervirulent Serogroup W, ST-11 *Neisseria meningitidis* / M. Mustapha, J.W. Marsh, M.G. Krauland [et al.] // EBioMedicine. – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. 1447-1455.
79. Genotypic characterization of *Neisseria meningitidis* serogroup B strains circulating in China / L. Yang, Z. Shao, X. Zhang [et al.] // Journal of Infection. – 2008. – Vol. 56, № 3. – P. 211-218.

80. 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.
81. Global epidemiology of invasive meningococcal disease / R.Z. Jafri, A. Ali, N.E. Messonnier [et al.] // Population Health Metrics. – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 17.
82. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease / A. Ali, R.Z. Jafri, N. Messonnier [et al.] // Pathogens and Global Health. – 2014. – Vol. 108, № 1. – P. 11-20.
83. Goldschneider, I. Human immunity to the meningococcus / I. Goldschneider, E.C. Gotschlich, M.S. Artenstein // The Journal of Experimental Medicine. – 1969. – Vol. 129, № 6. – P. 1327-1348.
84. Gonzales, M.L.A. Meningococcal carriage in children and young adults in the Philippines: a single group, cross-sectional study / M.L.A. Gonzales, V. Bianco, A. Vyse // Epidemiology and Infection. – 2017. – Vol. 145, № 1. – P. 126-132.
85. 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.
86. Greenwood, B. The changing face of meningococcal disease in West Africa / B. Greenwood // Epidemiology and Infection. – 2007. – Vol. 135, № 5. – P. 703-705.
87. Hajj-associated outbreak strain of *Neisseria meningitidis* serogroup W135: Estimates of the attack rate in a defined population and the risk of invasive disease developing in carriers / A. Wilder-Smith, K.T. Goh, T. Barkham [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 36, № 6. – P. 679-683.
88. Harrison, L.H. Global epidemiology of meningococcal disease / L.H. Harrison, C.L. Trotter, M.E. Ramsay // Vaccine. – 2009. – Vol. 27. – P. 51-63.

89. Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca (Hajj) / World Health Organization (WHO) // Int. Travel Health [Internet]. – 2017. – URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf>.
90. High-Level Chloramphenicol Resistance in *Neisseria meningitidis* / M. Galimand, G. Gerbaud, M. Guibourdenche [et al.] // New England Journal of Medicine. – 1998. – Vol. 339, № 13. – P. 868-874.
91. 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.
92. Horn, A.E. An Investigation of Cerebrospinal Fever in the Northern Territories of the Gold Coast in 1908 / A.E. Horn // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 1908. – Vol. 2, № 1. – P. 1-40.
93. Horton, R.E. Influence of age and carriage status on salivary IgA to *Neisseria meningitidis* / R.E. Horton, J. Stuart, H. Christensen [et al.] // Epidemiology and Infection. – 2005. – Vol. 133, № 5. – P. 883-889.
94. Household crowding a major risk factor for epidemic meningococcal disease in Auckland children / M. Baker, A. McNicholas, N. Garrett [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2000. – Vol. 19, № 10. – P. 983-990.
95. 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.
96. 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.
97. Imported Ciprofloxacin-Resistant *Neisseria meningitidis* / G. Lapadula, F. Viganò, P. Fortuna [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 1852-1854.

98. Increase in penicillin-resistant invasive meningococcal serogroup W ST-11 complex isolates in England. *Vaccine* / L. Willerton, J. Lucidarme, A. Walker [et al.]. – 2021. – Vol. 39, № 19. – P. 2719-2729.
99. Increased incidence of meningococcal disease in HIV-infected individuals associated with higher case-fatality ratios in South Africa / C. Cohen, E. Singh, H.M. Wu [et al.] // *Aids*. – 2010. – Vol. 24, № 9. – P. 1351-1360.
100. Intercontinental spread of an epidemic group A *Neisseria meningitidis* strain / P.S. Moore, M.W. Reeves, B. Schwartz [et al.] // *Lancet* (London, England). – 1989. – Vol. 8657, № 2. – P. 260-263.
101. Interlaboratory comparison of PCR-based identification and genogrouping of *Neisseria meningitidis* / M.K. Taha, J.M. Alonso, M. Cafferkey [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2005. – Vol. 43, № 1. – P. 144-149.
102. International clone of *Neisseria meningitidis* serogroup A with tetracycline resistance due to tet(B) / S.A. Crawford, K.R. Fiebelkorn, J.E. Patterson [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49, № 3. – P. 1198-1200.
103. International Health Regulations, – 2005: Areas of work for implementation. – URL: [https://www.who.int/publications/i/item/international-health-regulations-\(2005\)-areas-of-work-for-implementation](https://www.who.int/publications/i/item/international-health-regulations-(2005)-areas-of-work-for-implementation).
104. Invasive meningococcal disease – Annual Epidemiological Report. – 2016. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2016-2014-data>.
105. Jarvis, G.A. Recognition and control of neisserial infection by antibody and complement / G.A. Jarvis // *Trends in Microbiology*. – 1995. – Vol. 3, № 5. – P. 198-201.
106. 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. – № 3. – P. 124.
107. 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.

108. Kharkhal, H.N. Serogroup diversity and antibiotic susceptibility of *Neisseria meningitidis*: Meningococcus infection monitoring in Belarus / H.N. Kharkhal, L.P. Titov // Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica. – 2019. – Vol. 66, № 4. – P. 443-457.
109. Knowing the scope of meningococcal disease in Latin America / M.A.P. Sáfadi, M.T. Valenzuela, A.F. Carvalho [et al.] // Revista Panamericana de Salud Pública. – 2017. – Vol. 41. – P. 1.
110. Laboratory-confirmed invasive meningococcal disease: Effect of the Hajj vaccination policy, Saudi Arabia, 1995 to 2011 / Z. Memish, R. Al Hakeem, O. Al Neel [et al.] // Eurosurveillance. – 2013. – Vol. 18, № 37. – P. 1-9.
111. Lahra, M.M. Australian Meningococcal Surveillance / M.M. Lahra, R.P. Enriquez, T. Hogan // Programme annual report. – Commonwealth of Australia as represented by the Department of Health, 2020. – 18 p.
112. Lewis, D.A. Will targeting oropharyngeal gonorrhoea delay the further emergence of drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains? / D.A. Lewis // Sexually Transmitted Infections. – 2015. – Vol. 91, № 4. – P. 234-237.
113. Maiden, M.C.J. Dynamics of bacterial carriage and disease: Lessons from the meningococcus / M.C.J. Maiden // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2004. – Vol. 549. – P. 23-29.
114. Many carried meningococci lack the genes required for capsule synthesis and transport / H. Claus, M.C.J. Maiden, R. Maag [et al.] // Microbiology. – 2002. – Vol. 148, № 6. – P. 1813-1819.
115. McNamara, L.A. Detection of Ciprofloxacin-Resistant, β -Lactamase-Producing *Neisseria meningitidis* Serogroup Y Isolates – United States, 2019-2020 / L.A. McNamara // MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2020. – Vol. 69, № 24. – P. 735-739.
116. 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.

117. Meningococcal carriage among a university student population – United States, 2015 / L. Breakwell, M. Whaley, U.I. Khan [et al.] // Vaccine. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 29-35.
118. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis / H. Christensen, M. May, L. Bowen [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 10, № 12. – P. 853-861.
119. Meningococcal carriage in Dutch adolescents and young adults; a cross-sectional and longitudinal cohort study / M.B. Ravenhorst, M.W. Bijlsma, M.A. van Houten [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2017. – Vol. 23, № 8. – P. 573.e1-573.e7.
120. Meningococcal disease, a clinical and epidemiological review / R.S. Batista, A.P. Gomes, J.L. Dutra Gazineo [et al.] // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2017. – Vol. 10. № 11. – P. 1019-1029.
121. 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. Ryan, B.H. Feighner [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 35, № 11. – P. 1376-1381.
122. Meningococcal disease and control in China: Findings and updates from the Global / J. Li, Z. Shao, G. Liu [et al.] // J. Infect. – 2018. – Vol. 76. № 5. – P. 429-437.
123. Meningococcal disease in children in Argentina A 3-year active sentinel hospital surveillance study / Á. Gentile, J. Bakir, M.R. Agosti [et al.] // Pediatric Infectious Disease Journal. – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 296-300.
124. Meningococcal disease in the Middle East and North Africa: an important public health consideration that requires further attention / M. Ceyhan, S. Anis, L. Htun-Myint [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 16, № 8. – P. 574-582.
125. 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.
126. Meningococcal Disease Public Health Management Guideline. – Issued by the Fiji Centre for Communicable Disease Control, 2018. – 35 p. – URL:

https://www.health.gov.fj/wp-content/uploads/2018/08/CIRCULATEDFiji-Public-Health-Management-of-Meningococcal-Disease-Guideline_2018.pdf.

127. Meningococcal Genetic Variation Mechanisms Viewed through Comparative Analysis of Serogroup C Strain FAM18 / S.D. Bentley, G.S. Vernikos, L.A. Snyder [et al.] // PLoS Genetics. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 23.
128. Meningococcal Opa and Opc proteins: their role in colonization and invasion of human epithelial and endothelial cells / M. Virji, K. Makepeace, D.J. Ferguson [et al.] // Molecular Microbiology. – 1993. – Vol. 10, № 3. – P. 499-510.
129. Meningococcal phenotypic and genotypic characteristics and human antibody levels / B.E. Kristiansen, K.W. Lind, K. Mevold [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 1988. – Vol. 26, № 10. – P. 1988-1992.
130. Meningococcal quinolone resistance originated from several commensal neisseria species / M. Chen, C. Zhang, X. Zhang [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2020. – Vol. 64, № 2. – P. e01494-19.
131. Meningococcal serogroup Y disease in Europe: Continuation of high importance in some European regions in 2013 / M. Bröker, S. Emonet, C. Fazio [et al.] // Human Vaccines and Immunotherapeutics. – 2015. – Vol. 11, № 9. – P. 2281-2286.
132. Merz, A.J. Interactions of Pathogenic Neisseriae with Epithelial Cell Membranes / A.J. Merz, M. So // Annual Review of Cell and Developmental Biology. – 2000. – Vol. 16, № 1. – P. 423-457.
133. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia Lineamientos para el abordaje integral de brotes de enfermedad meningocócica en el contexto de la atención integral en salud // Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS). – 2016. – Vol. 32. – P. 1-20.
134. Multicenter study for defining the breakpoint for rifampin resistance in *Neisseria meningitidis* by rpoB sequencing / M.K. Taha, S.T. Hedberg, M. Szatanik [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2010. – Vol. 54, № 9. – P. 3651-3658.
135. 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. – 1998. – Vol. 95, № 6. – P. 3140-3145.
136. Nasopharyngeal Carriage Rate and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Potential Pathogenic Bacteria among Paediatrics Outpatients at Gondar University Teaching Hospital, Ethiopia / A. Assefa, B. Gelaw, Y. Shiferaw [et al.] // J. Infect. Dis. Ther. – 2013. – Vol. 2, № 1. – P. 109.
137. Neal, K.R. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study / K.R. Neal // BMJ. – 2000. – Vol. 320, № 7238. – P. 846-849.
138. *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.
139. *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: first report in Spain / B. Alcala, C. Salcedo, L. de la Fuente [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2004. – Vol. 53, № 2. – P. 409-409.
140. *Neisseria meningitidis* ST-11 clonal complex, Chile, 2012 / P. Araya, J. Fernández, F. Del Canto [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 21, № 2. – P. 339-341.
141. New Zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine in children aged 16-24 months / S. Wong, D. Lennon, C. Jackson [et al.] // Pediatric Infectious Disease Journal. – 2007. – Vol. 26, № 4. – P. 345-350.
142. 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.
143. Oppenheim, B.A. Antibiotic Resistance in *Neisseria meningitidis* / B.A. Oppenheim // Clinical Infectious Diseases. – 1997. – Vol. 24, Suppl. 1. – P. S98-S101.
144. Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of *Neisseria meningitidis* in Turkey / H. Gazi, S. Surucuoglu, B. Ozbaakkaloglu [et al.] // Ann. Acad. Med. Singap. – 2004. – Vol. 33, № 6. – P. 758-762.

145. Outbreak of invasive meningococcal disease in the EU associated with a mass gathering event, the 23rd World Scout Jamboree, in Japan / European Centre for Disease Prevention and Control, 21 August 2015. – Stockholm: ECDC, 2015. – URL: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/Meningococcal-disease-scouts-EU-August-2015.pdf>.
146. Outbreak of *Neisseria meningitidis* C in a Brazilian oil refinery involving an adjacent community / B.L. Liphaus, M.I. Cappeletti-Gonçalves-Okai, A.P. Silva-Delemos [et al.] // Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica. – 2013. – Vol. 31, № 2. – P. 88-92.
147. Outbreak of serogroup W135 meningococcal disease after the Hajj pilgrimage, Europe, 2000 / J.F. Aguilera, A. Perrocheau, C. Meffre [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 8, № 8. – P. 761-767.
148. Pace, D. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae / D. Pace, A.J. Pollard // Vaccine. – 2012. – Vol. 30, № 2. – P. B3-9.
149. Parental smoking and carriage of *neisseria meningitidis* among greek schoolchildren / J. Kremastinou, C. Blackwell, G. Tzanakaki [et al.] // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 1994. – Vol. 26, № 6. – P. 719-723.
150. Peltola, H. Shift in the age-distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? / H. Peltola, J. Matti Kataja, P.H. Mäkelä // The Lancet. – 1982. – Vol. 320, № 8298. – P. 595-597.
151. Pelton, S.I. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines / S.I. Pelton // Journal of Adolescent Health. – 2016. – Vol. 59, № 2. – P. 3-11.
152. 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.
153. Prevalence of Carriers of *Neisseria meningitidis* Among Migrants: Is Migration Changing the Pattern of Circulating Meningococci? / S. Tafuri, R. Prato, D. Martinelli [et al.] // Journal of Travel Medicine. – 2012. – Vol. 19, № 5. – P. 311-313.

154. Prevalence of meningococcal carriage in children and adolescents aged 10-19 years in Chile in 2013 / J. Díaz, M. Cárcamo, M. Seoane [et al.] // Journal of Infection and Public Health. – 2016. – Vol. 9, № 4. – P. 506-515.
155. 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: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 47. – P. 71-78.
156. Prolonged university outbreak of meningococcal disease associated with a serogroup B strain rarely seen in the United States / S. Mandal, H.M. Wu, J.R. MacNeil [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 57, № 3. – P. 344-348.
157. PubMLST Public databases for molecular typing and microbial genome diversity. – URL: <http://pubmlst.org/neisseria>.
158. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase gyrA gene of Escherichia coli / H. Yoshida, M. Bogaki, M. Nakamura [et al.] // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1990. – Vol. 34, № 6. – P. 1271-1272.
159. Rapid and Fatal Meningococcal Disease Due to a Strain of *Neisseria meningitidis* Containing the Capsule Null Locus / L.M.N. Hoang, E. Thomas, S. Tyler [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2005. – Vol. 40, № 5. – P. 38-42.
160. Rapid detection of *Neisseria meningitidis* in cerebrospinal fluid by one-step polymerase chain reaction of the nspA gene / I. De Filippis, C.R. do Nascimento, M.B. Clementino [et al.] // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. – 2005. – Vol. 51, № 2. – P. 85-90.
161. Recruitment of a penicillin-binding protein gene from *Neisseria flavescens* during the emergence of penicillin resistance in *Neisseria meningitidis* / B.G. Spratt, Q.Y. Zhang, D.M. Jones [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1989. – Vol. 86, № 22. – P. 8988-8992.

162. Reller, L.B. Bactericidal Antibody after Colonization with *Neisseria meningitidis* / L.B. Reller, R.R. MacGregor, H.N. Beaty // The Journal of Infectious Diseases. – 1973. – Vol. 127, № 1. – P. 56-62.
163. Repeat-associated phase variable genes in the complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* strain MC58 / N.J. Saunders, A.C. Jeffries, J.F. Peden [et al.] // Molecular Microbiology. – 2000. – Vol. 37, № 1. – P. 207-215.
164. Rise in group W meningococcal carriage in university students, United Kingdom / N.J. Oldfield, C. Cayrou, M.A. AlJannat [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 23, № 6. – P. 1009-1011.
165. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study / J. Tully, R.M. Viner, P.G. Coen [et al.] // BMJ (Clinical research ed.). – 2006. – Vol. 332, № 7539. – P. 445-448.
166. Risk Factors for Meningococcal Disease in Students in Grades 9-12 / L.H. Harrison, C.J. Kreiner, K.A. Shutt [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2008. – Vol. 27, № 3. – P. 193-199.
167. Risk factors for *Neisseria meningitidis* carriage in a school during a community outbreak of meningococcal infection / A.L. Davies, D. O'Flanagan, R.L. Salmon [et al.] // Epidemiology and Infection. – 1996. – Vol. 117, № 2. – P. 259-266.
168. Sáfadi, M.A. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations / M.A. Sáfadi, A.P. Barros // J. Pediatr. (Rio J). – 2006. – Vol. 82, Suppl. – P. S35-44.
169. Sáfadi, M.A.P. Meningococcal disease: Epidemiology and early effects of immunization programs / M.A.P. Sáfadi, E.N. Berezin, L.H.F. Arlant // Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 91-93.
170. Schochetman, G. Polymerase Chain Reaction / G. Schochetman, C.Y. Ou, W.K. Jones // The Journal of Infectious Diseases. – 1988. – Vol. 158, № 6. – P. 1154-1157.
171. Secretor status, smoking and carriage of *Neisseria meningitidis* / C.C. Blackwell, D.M. Weir, V.S. James [et al.] // Epidemiology and Infection. – 1990. – Vol. 104, № 2. – P. 203-209.

172. Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Carriage Evaluation at a College - Rhode Island, 2015 / H.M. Soeters, L.A. McNamara, M. Whaley [et al.]. // MMWR. Morbidity and mortality weekly report. – 2015. – Vol. 64, № 22. – P. 606-607.
173. Serogroup C invasive meningococcal disease among men who have sex with men and in gay-oriented social venues in the Paris region: July 2013 to December 2014 / L. Aubert, M. Taha, N. Boo [et al.] // Eurosurveillance. – 2015. – Vol. 20, № 3. – P. 4-7.
174. Serogroup-specific meningococcal carriage by age group: A systematic review and meta-analysis / M.E. Peterson, Y. Li, H. Shanks [et al.] // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, № 4. – P. 024343.
175. 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. 1-22.
176. Shultz, T.R. Chloramphenicol-resistant *Neisseria meningitidis* containing catP isolated in Australia / T.R. Shultz // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2003. – Vol. 52, № 5. – P. 856-859.
177. Simultaneous Detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pneumoniae* in Suspected Cases of Meningitis and Septicemia Using Real-Time PCR / C.E. Corless, M. Guiver, R. Borrow [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2001. – Vol. 39, № 4. – P. 1553-1558.
178. Smoking, the environment and meningococcal disease: A case control study / R.E. Stanwell-Smith, J.M. Stuart, A.O. Hughes [et al.] // Epidemiology and Infection. – 1994. – Vol. 112, № 2. – P. 315-328.
179. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers / J. MacLennan, G. Kafatos, K. Neal [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 950-957.

180. SodC-based real-time PCR for detection of *neisseria meningitidis* / J. Dolan Thomas, C.P. Hatcher, D.A. Satterfield [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. e19361.
181. Spratt, B.G. Resistance to antibiotics mediated by target alterations / B.G. Spratt // Science. – 1994. – Vol. 264, № 5157. – P. 388-393.
182. Stephens, D.S. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis* / D.S. Stephens // Vaccine. – 2009. – Vol. 27, № 2. – P. B71-77.
183. Stephens, D.S. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis* / D.S. Stephens, B. Greenwood, P. Brandtzaeg // The Lancet. – 2007. – Vol. 369, № 9580. – P. 2196-2210.
184. Stephens, D.S. Pathogenic Events During Infection of the Human Nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* / D.S. Stephens, M.M. Farley // Reviews of Infectious Diseases. – 1990. – Vol. 13, № 1. – P. 22-33.
185. Stephens, D.S. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease / D.S. Stephens // Lancet (London, England). – 1999. – Vol. 353, № 9157. – P. 941-942.
186. Summary Report Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // Department of health and human services centers for disease control and prevention. – 2020. – P. 51-57.
187. 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.
188. The Clinical Picture and Severity of Invasive Meningococcal Disease Serogroup W Compared With Other Serogroups in the Netherlands, 2015-2018 / A.D. Loenenbach, A. van der Ende, H.E. de Melker [et al.] // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. – 2020. – Vol. 70, № 10. – P. 2036-2044.

189. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations / M.A.P. Sáfadi, M. O'Ryan, M.T. Valenzuela Bravo [et al.] // Vaccine. – 2015. – Vol. 33, № 48. – P. 6529-6536.
190. The diversity of meningococcal carriage across the African meningitis belt and the impact of vaccination with a group a meningococcal conjugate vaccine / O. Ali, A. Aseffa, A. Bedru [et al.]// Journal of Infectious Diseases. – 2015. – Vol. 212, № 8. – P. 1298-1307.
191. The effect of cigarette smoke on adherence of respiratory pathogens to buccal epithelial cells / O.R. El Ahmer, S.D. Essery, A.T. Saadi [et al.] // FEMS Immunology & Medical Microbiology. – 1999. – Vol. 23, № 1. – P. 27-36.
192. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004-2014 / R. Whittaker, J.G. Dias, M. Ramliden [et al.] // Vaccine. – 2017. – Vol. 35, № 16. – P. 2034-2041.
193. The epidemiology of meningococcal disease in India / D. Sinclair, M.P. Preziosi, T. Jacob John [et al.]// Tropical Medicine & International Health. – 2010. – Vol. 15, № 12. – P. 1421-1435.
194. 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. A-37-41.
195. 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.
196. The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease / L.H. Harrison, S.I. Pelton, A. Wilder-Smith [et al.] // Vaccine. – 2011. – Vol. 29, № 18. – P. 3363-3371.
197. The New Zealand Meningococcal Vaccine Strategy: a tailor-made vaccine to combat a devastating epidemic / K. Sexton, D. Lennon, P. Oster [et al.] // The New Zealand medical journal. – 2004. – Vol. 117, № 1200. – P. 1015.

198. 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 & Immunotherapeutics. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 1182-1189.
199. The spread of chloramphenicol-resistant *Neisseria meningitidis* in Southeast Asia / E.M. Batty, T.P. Cusack, J. Thaipadungpanit [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 95. – P. 198-203.
200. The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica* / K.A. Cartwright, J.M. Stuart, D.M. Jones [et al.] // Epidemiology and Infection. – 1987. – Vol. 99, № 3. – P. 591-601.
201. Three Cases of Invasive Meningococcal Disease Caused by a Capsule Null Locus Strain Circulating among Healthy Carriers in Burkina Faso / H. Findlow, U. Vogel, J.E. Mueller [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 195, № 7. – P. 1071-1077.
202. Tikhomirov, E. Meningococcal disease: Public health burden and control / E. Tikhomirov, M. Santamaria, K. Esteves // World Health Statistics Quarterly. – 1997. – Vol. 50, № 3-4. – P. 170-177.
203. Transmission of *Neisseria meningitidis* among asymptomatic military recruits and antibody analysis / D.A. Caugant, E.A. Høiby, E. Rosenqvist [et al.] // Epidemiology and Infection. – 1992. – Vol. 109, № 2. – P. 241-253.
204. Trotter, C.L. The natural history of meningococcal carriage and disease / C.L. Trotter, N.J. Gay, W.J. Edmunds // Epidemiology and Infection. – 2006. – Vol. 134, № 3. – P. 556-566.
205. Use of Real-Time PCR To Resolve Slide Agglutination Discrepancies in Serogroup Identification of *Neisseria meningitidis* / E.A. Mothershed, C.T. Sacchi, A.M. Whitney [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. – 2004. – Vol. 42, № 1. – P. 320-328.
206. Vázquez, J.A. The resistance of *Neisseria meningitidis* to the antimicrobial agents: An issue still in evolution / J.A. Vázquez // Reviews in Medical Microbiology. – 2001. – Vol. 12, № 1. – P. 39-45.

207. Virulence evolution of the human pathogen *neisseria meningitidis* by recombination in the core and accessory genome / B. Joseph, R.F. Schwarz, B. Linke [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6, № 4. – P. e18441.
208. WHO Weekly feedback bulletin on cerebrospinal meningitis: West Africa, weeks 48-52. – 2016. – URL: https://www.who.int/csr/disease/meningococcal/Bulletin_Meningite_S48_52_2016.pdf.
209. 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.
210. Whole-genome sequencing and characterization of an antibiotic resistant *Neisseria meningitidis* B isolate from a military unit in Vietnam / T.X. Tran, T.T. Le, L.P. Trieu [et al.] // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2019. – Vol. 18. – P. 16.
211. 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.
212. Zumla A., Memish Z.A. Risk of antibiotic resistant meningococcal infections in Hajj pilgrims / Zumla A., Memish Z.A. // BMJ. – 2019. – Vol. 366. – P. 15260.