

На правах рукописи

ЧУРИЛОВА НАДЕЖДА СЕРГЕЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА
И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
СЕРОГРУППЫ В**

3.2.2. Эпидемиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

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

Научный руководитель

Давыденко Мария Александровна – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Цвиркун Ольга Валентиновна – доктор медицинских наук, руководитель отдела эпидемиологии Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Нагибина Маргарита Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ на заседании Диссертационного Совета 64.1.010.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а

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

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
Диссертационного Совета,
доктор медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы менингококковой инфекции (МИ) в современном мире обуславливается тяжелым течением, высокой долей летальных исходов и развитием серьезных осложнений [Parikh S. R. et al., 2020]. Особую озабоченность вызывает тот факт, что МИ вызывает заболевание во всех возрастных группах населения, однако наиболее уязвимыми категориями являются младенцы, дети младшего возраста и пожилые лица. В населении циркулируют штаммы менингококка 12 серогрупп (А, В, С, W, Y, X, Z, E, I, K, L, H) шесть из которых (А, В, С, W, Y, X) являются основными. В структуре мировой заболеваемости значительная доля приходится на штаммы менингококка серогруппы В (В-менингококк) [Christensen H. et al., 2010]. В Российской Федерации (РФ) В-менингококк занимает стабильно 1–2-е место по распространенности. Особую сложность в отношении глобального бремени заболевания внесла пандемия COVID-19, которая привлекла особое внимание мирового здравоохранения и снизила диагностику и настороженность к МИ [Мартенс, Э.А., 2022].

Одним из ключевых аспектов является иммунологическая сложность диагностики данной патологии. Высокая вариабельность антигенов менингококка в сочетании со способностью возбудителя эффективно уклоняться от иммунного ответа организма создает существенные препятствия для разработки эффективных профилактических мер [Isitt C. et al., 2020; Shaker R., Fayad D., Dbaiho G., 2018]. При этом значительное влияние на распространенность различных серогрупп оказывает целый комплекс генетических факторов [Barnes G. K. et al., 2017; Read R. C., 2014; Zhong L. et al., 2023]. На международном уровне проблема МИ решается посредством координации усилий разных стран. Принята Глобальная дорожная карта, определены цели по ликвидации инфекции, разработаны ключевые мероприятия по профилактике, подчеркивается необходимость международного сотрудничества [Vuocolo S. et al., 2018]. Значительный прогресс наблюдается в области развития вакцинопрофилактики. Появились новые типы вакцин, включая конъюгированные и белковые препараты [Abu Raya B., Sadarangani M., 2018; MacAlasdair N. et al., 2021; Parikh S. R. et al., 2020; Saez-Llorens X. et al., 2015]. Особо важным достижением стал прорыв в создании вакцин против В-менингококка, а также разработка новых генетических технологий [Isitt C. et al., 2020; Sridhar S. et al., 2015; Wang N. Y., Pollard A. J., 2018]. Результатом этих достижений стало внедрение вакцин в национальные программы иммунизации разных стран [Isitt C. et al., 2020; Retchless A. C. et al., 2021].

Перспективой развития вакцинопрофилактики МИ является конструирование вакцин широкого спектра действия [Barnes G. K. et al., 2017; Topaz N. et al., 2019]. Современные исследования направлены на разработку пентавалентных вакцин различного состава, способных обеспечивать защиту против наиболее распространенных серогрупп менингококка (А, В, С, W, Y, X). Последнее позволит упростить график иммунизации и расширить возможности охвата вакцинацией циркулирующих штаммов [Sáez-Llorens X. et al., 2018].

Существующая эпидемиологическая ситуация в РФ характеризуется выраженной гетерогенностью серологического пейзажа МИ, при которой на протяжении длительного периода времени доминировали серогруппы А, С и В. Анализ многолетней динамики заболеваемости демонстрирует превалирование серогруппы В в период с 2002 по 2012 гг. и с 2014 по 2018 гг. В последние два десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости, обусловленной В-менингококком, преимущественно среди детей грудного возраста (до 1 года). Остается открытым вопрос о целесообразности и возможности внедрения в РФ профилактических мероприятий, включающих использование вакцин против МИ, вызванной В-менингококком. Необходимы дальнейшие исследования и разработка стратегии иммунизации с учетом особенностей циркулирующих серогрупп возбудителя. Актуальность проблемы усиливается высокой заболеваемостью среди уязвимой группы населения — детей раннего возраста.

С 2012 по 2015 гг. в РФ наблюдалась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости МИ. В этот период уровень заболеваемости оставался стабильно низким, не превышая 1,0 случая на 100 тыс. населения [Королева И.С., Королева М.А., Белошицкий Г.В., 2016; Королева И.С. и др., 2015]. В последние годы низкие показатели заболеваемости МИ фиксировались во всех федеральных округах (ФО) РФ. Детальный анализ показал, что 69% случаев приходится на детей до 14 лет. При этом детская заболеваемость превышает уровень заболеваемости среди взрослых в 12,5 раза: среди детей показатель составляет 2,5 случая на 100 тыс. населения, тогда как среди взрослых — лишь 0,2 случая [Королева И.С., Королева М.А., Белошицкий Г.В., 2016; Королева И.С. и др., 2015; Костюкова Н.Н., Бехало В.А., Чернышова Т.Ф., 2014].

Наиболее уязвимыми оказались дети первого года жизни, на которых приходится 40% всех случаев МИ в РФ (352 случая из 879 в 2014 году). Высокая летальность значительно усугубляет ситуацию: среди годовалых детей летальность достигает 15%, а среди младенцев до года — 23%. Основная причина летальных исходов — развитие гипертоксической формы заболевания, при которой в 90% случаев смерть наступает в течение первых суток. Это не позволяет своевременно провести диагностику и необходимые медицинские мероприятия [Королева И.С., Королева М.А., Белошицкий Г.В., 2016; Королева И.С. и др., 2015]. Согласно государственной статистике, в 2015 году вакцинацию против МИ прошли 56 025 человек. Из них только 40%, или 22 565 человек, составили дети, что свидетельствует о преимущественном охвате вакцинацией взрослого населения [Королева И.С., Королева М.А., Белошицкий Г.В., 2016].

Эпидемиологический надзор за менингококковой инфекцией регламентируется Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», в котором отражены основные положения о выявлении и учете больных МИ, лабораторной диагностики, противоэпидемических мероприятиях, профилактических мерах, а также контролем над группами риска. Порядок лабораторной диагностики МИ и ГБМ, требования к лабораториям, методы диагностики, исследуемый материал, этапы исследования, возбудители, подлежащие выявлению регламентированы в МУК 4.2.4067-24. «Лабораторная

диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы». Часть вакцинопрофилактики против МИ изложена в Национальном календаре профилактических прививок (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.12.2021 № 1122н.). Важно отметить, что вакцинопрофилактика МИ в РФ рекомендована только по эпидемическим показаниям, в группах риска и в региональных календарях профилактических прививок.

Таким образом, проблема МИ остается крайне актуальной, требуя комплексного подхода к решению, включающего совершенствование методов диагностики, разработку новых вакцин и улучшение системы эпидемиологического надзора. Особую значимость приобретает профилактика В-менингококковой инфекции (В-МИ) продолжает вносить существенный вклад в заболеваемость МИ в РФ, особенно среди детей младшего возраста. Необходима разработка научно обоснованных предложений по внедрению В-менингококковой вакцины в практику здравоохранения и оптимальной стратегии ее применения с учетом особенностей циркулирующих в стране штаммов менингококка.

Степень разработанности темы исследования

Создание вакцины против В-МИ ознаменовало собой значительный прорыв в мировой практике профилактики МИ, стимулировав развитие перспективных направлений в создании пентавалентных вакцин, которые потенциально способны обеспечить защиту от наиболее распространенных серогрупп возбудителя [Isitt C. et al., 2020; Sridhar S. et al., 2015; Vesikari T. et al., 2021, Wang N. Y., Pollard A. J., 2018].

Анализ международного опыта применения вакцины против В-МИ убедительно демонстрирует их эффективность в эндемичных очагах заболевания. Для объективной оценки целесообразности внедрения этих вакцин на конкретной территории необходимо проведение комплексного исследования, включающего изучение как эпидемиологических характеристик заболеваемости, так и генетических особенностей циркулирующих штаммов [Isitt C. et al., 2020; Retchless A. C. et al., 2021].

В Российской Федерации фундаментальные исследования в этой области, направленные на изучение генетических и эпидемиологических характеристик отечественных штаммов В-менингококка, а также оценку эффективности существующих вакцин, получили отражение в диссертационной работе М.А. Королевой «Эпидемиологический надзор за гнойными бактериальными менингитами и меры профилактики» (Москва, 2022 г.).

Современная система эпидемиологического надзора за генерализованной формой МИ в нашей стране требует существенного совершенствования, особенно в части иммунопрофилактики, направленной на предотвращение МИ, вызванной серогруппой В.

Вышеизложенное определило основные направления настоящего исследования, его цель и задачи, а также послужило методологической основой для его проведения. Исследование направлено на улучшение системы эпидемиологического контроля и создание действенных профилактических стратегий против В-МИ.

Цель исследования

Совершенствование эпидемиологического надзора и вакцинопрофилактики менингококковой инфекции посредством изучения эпидемиологических проявлений менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы В в Российской Федерации и определения молекулярно-генетических свойств российских штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать эпидемиологические проявления менингококковой инфекции в Российской Федерации за период с 2010 по 2023 гг.
2. Установить эпидемиологические особенности менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы В и выделить группы высокого риска инфицирования и летального исхода.
3. Охарактеризовать генетическую структуру российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В.
4. Провести оценку степени покрытия белковыми вакцинами российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В.
5. Разработать научно обоснованные подходы по совершенствованию молекулярно-генетического мониторинга в системе эпидемиологического надзора и оптимизировать меры вакцинопрофилактики в отношении менингококковой инфекции серогруппы В.

Научная новизна исследования

Установлены эпидемиологические особенности МИ в Российской Федерации, характеризующиеся общей тенденцией к снижению заболеваемости в 2010–2021 гг. в 2,8 раза ($p < 0,001$) и стабилизацией заболеваемости в 2022–2023 гг. Показатель летальности в указанный период заболеваемости генерализованными формами МИ составил 16,3%. Превалирующей группой риска являлись дети в возрасте до 14 лет — 89,5% ($2,32 \pm 0,40$ случая на 100 тыс. детского населения) в 2010–2023 гг. Наибольший уровень заболеваемости МИ в исследуемый период отмечался в Центральном федеральном округе ($0,78 \pm 0,20$ случая на 100 тыс. населения).

В этиологической структуре МИ превалирующее значение в исследуемом периоде имела серогруппа В-менингококка (24,1%). Наиболее поражаемой возрастной группой при В-МИ являются дети от 0 до 4 лет (25,3%). Выявлен наиболее высокий уровень заболеваемости В-МИ в Сибирском федеральном округе (34,1%) и его субъектах: Омской области ($0,22 \pm 0,07$ на 100 тыс. населения), Томской области ($0,11 \pm 0,10$ на 100 тыс. населения) и Алтайском крае ($0,12 \pm 0,10$ на 100 тыс. населения). Летальность при В-менингококковой инфекции составила 29%.

Анализ генетических данных российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В позволил установить их характеристики: среди вариабельного участка 1 белка *PogA* вариант 5-1 встречается у 27% штаммов, вариант 5-3 — у 19% штаммов; для вариабельного участка 2 белка *PogA* вариант 2-16 встречался у 19% штаммов, вариант 16-4

— у 13% штаммов; среди комплекса белков FetA белок F3-9 встречался у 20% штаммов и F5-2 — у 10% штаммов; сиквенс-тип ST 9300 преобладал и определен у 8% штаммов, среди клональных комплексов преобладал ST-complex 18, который встречал у 37% штаммов. Выявленные генетические варианты российских штаммов открывают новые перспективы для совершенствования системы эпидемиологического надзора, оптимизации вакцинопрофилактики и разработки инновационных стратегий борьбы с МИ.

Полученные результаты исследования демонстрируют значительный потенциал вакцин Bexsero и Trumenba в борьбе с В-МИ в Российской Федерации, поскольку установлено, что они могут быть активны в отношении как минимум 39% и 37%, соответственно, российских штаммов, что подчеркивает перспективность их возможного применения для существенного снижения заболеваемости В-МИ населения Российской Федерации.

Предложенный научно обоснованный комплексный подход по совершенствованию эпидемиологического надзора включает определение территориальных характеристик эпидемиологических проявлений МИ, оценку роли В-МИ с учетом серогрупповой этиологии штаммов, особенностей территориальной распространенности, возрастной предрасположенности и уровня смертности, а также проведение полногеномного секвенирования для выявления антигенных свойств циркулирующих в стране штаммов серогруппы В, сбор их полных геномных последовательностей, применение индекса MenDeVAR для оценки потенциальной восприимчивости штаммов к иммунному ответу после вакцинации, что позволило разработать научно обоснованные рекомендации по безопасному и эффективному использованию вакцин против В-МИ для конкретных групп населения с учетом возрастных категорий и требуемого графика иммунизации.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Показаны группы (дети от 0 до 4 лет — 25,3%) и территории (СФО — 34,1%) высокого риска инфицирования, свидетельствующие о специфичности В-МИ и позволяющие корректировать систему профилактики и эпидемиологических мероприятий.

Представлены предложения по корректировке региональных календарей прививок в группах риска, включающие вакцинацию детей до года против МИ, вызванной серогруппой В, в программы региональной иммунизации.

Разработана и внедрена комплексная система усовершенствования эпидемиологического надзора за МИ, ассоциированной с серогруппой В, которая включает оценку эпидемиологической значимости В-МИ, определение антигенных характеристик с использованием полногеномного секвенирования В-менингококковых штаммов и рекомендации по безопасному и надлежащему использованию В-менингококковых вакцин.

Методология и методы исследования

Планирование исследования проводили в соответствии с целью и задачами, основываясь на отечественных и зарубежных трудах. Исследование опирается на комплексный научный подход, сочетающий общенаучные методы с методами научного познания классической эпидемиологии (описательные и аналитические эпидемиологические

методы). Методология обогащена применением современных инструментов: микробиологических, генетических и статистических подходов. Анализ базируется на использовании антигенных, генетических, микробиологических и эпидемиологических данных из международной базы данных PubMLST, интегрирующей сведения об источниках и результатах генотипирования основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов.

Применялся широкий спектр статистических методов: применение как параметрических, так и непараметрических методов анализа, визуализация результатов с использованием Microsoft Office Excel 2018, для статистического анализа — лицензионной версии IBM SPSS Statistics v. 27.0.1, сравнение номинальных переменных с помощью критерия χ^2 Пирсона, оценка значимости различий с использованием точного критерия Фишера. Достоверность научных данных обеспечена объемом выборки, количеством проанализированных статистических форм и низкой вероятностью ложноположительных результатов при проверке гипотез.

Полученные данные были проанализированы, систематизированы и изложены в главах о собственных исследованиях. По результатам работы сформулированы выводы, даны практические рекомендации и обозначены перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Показано, что на территории Российской Федерации за 14-летний период (2010–2023 гг.) наблюдения отмечалась тенденция к незначительному снижению заболеваемости (в 2,8 раза, $p < 0,001$) менингококковой инфекцией. В серогрупповом пейзаже менингококков преобладала серогруппа В (24,1%). Основной группой риска являются дети до 14 лет (89,5%). Выявлено, что показатель летальности при менингококковой инфекции составил 16,3%, а наибольшая доля летальных случаев регистрировалась в первые сутки заболевания (до 50%).

2. Установлено преобладание различных вариантов генов в генетической структуре российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В (в варибельном участке 1 белка PorA вариант 5-1 встречался у 27% штаммов, вариант 5-3 — у 19% штаммов; в варибельном участке 2 белка PorA вариант 2-16 встречался у 19% штаммов, вариант 16-4 — у 13% штаммов; в комплексе белков FetA вариант F3-9 встречался у 20% штаммов, вариант F5-2 — у 10% штаммов, сиквенс-тип ST 9300 встречался у 8% штаммов, клональный комплекс ST-complex 18 встречался у 37% штаммов), характерных для территории Российской Федерации.

3. Установлено, что В-менингококковая инфекция поражает преимущественно детей до 4 лет, особенно до 1 года, при этом наиболее неблагоприятным по заболеваемости является Сибирский федеральный округ, в котором выявлены регионы высокого риска, включающие Омскую и Томскую области и Алтайский край. Выявлено, что показатель летальности при В-менингококковой инфекции составил 29,2%.

4. Белковые В-менингококковые вакцины активны в отношении не менее 37% российских штаммов менингококка серогруппы В, что свидетельствует о целесообразности их применения на территории Российской Федерации и повышении эффективности вакцинопрофилактики.

5. Разработаны научно обоснованные подходы к совершенствованию молекулярно-генетического мониторинга в системе эпидемиологического надзора, позволяющие существенно повысить эффективность выявления и отслеживания циркулирующих штаммов инфекционных заболеваний и оптимизировать систему вакцинопрофилактики.

Личное участие автора в получении результатов

Автор лично определил методологию исследования, сформулировал цель и задачи работы, спланировал и организовал все этапы исследования. Автором проведен всесторонний анализ научной литературы — как отечественных, так и зарубежных источников по теме исследования. Автором лично и при его непосредственном участии были выполнены эпидемиологические, лабораторные, молекулярно-биологические, статистические исследования. Полученные результаты были систематизированы и подвергнуты детальному анализу.

Автор самостоятельно организовал процесс сбора биологических образцов, осуществил обработку экспериментальных данных, систематизировал их, провел комплексный анализ и обобщил результаты исследования.

Роль автора в процессе подготовки диссертации, включая планирование, организацию, сбор и анализ информации, а также статистическую обработку данных и анализ, является ключевой. Автор принимал активное участие в определении цели и задач исследования, а также в формулировании глав, заключений и выводов диссертации.

Внедрение результатов исследования

Результаты выполненной диссертационной работы внедрены в практику здравоохранения и изложены в трех документах федерального уровня, а также представлены на различных всероссийских совещаниях, конференциях и конгрессах. В результате работы созданы:

- Методические указания по методам контроля МУК 4.2.4067-24. «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 27 сентября 2024 г.);

- Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2022 год» (Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами при ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2023 г.);

- Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2023 год» (Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами при ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024 г.);

Материалы диссертационного исследования используются в работе учебных кафедр образовательного центра ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается значительным объемом проанализированных данных и их тщательной статистической обработкой. Репрезентативность выборки и корректное применение статистических методов обеспечили надежность полученных выводов. Результаты проведенных исследований представлены на следующих научно-практических мероприятиях:

- XV Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным заболеваниям им. академика В.И. Покровского, 27–29 марта 2023 года, г. Москва;
- Конференция молодых ученых и специалистов ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора «Проблемы эпидемиологии, терапии и лабораторной диагностики инфекционных заболеваний», 17–18 мая 2023 года, г. Москва;
- XI Межведомственная научно-профилактическая конференция «Инфекционные болезни — актуальные проблемы, лечение и профилактика», 30–31 мая 2023 года, г. Москва;
- 8-я Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здравоохранения», 15 мая 2024 года, г. Москва.

Диссертационная работа представлена и рекомендована к защите на заседании Апробационного совета ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора 8 апреля 2025 года, протокол № 98.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. Эпидемиология по направлениям исследований согласно пунктам 2, 4, 5 и 6.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертации по специальности «Эпидемиология».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 203 страницах машинописного текста и состоит из: введения, 7 глав, заключения, выводов и списка литературы. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 61 рисунком. Список литературы содержит 108 источников, из них отечественных — 7, иностранных — 101.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Исследование представляло собой многоэтапный комплексный проект, включающий эпидемиологический анализ, статистическую обработку данных, бактериологические исследования и современные молекулярно-биологические методы. Работа проводилась в РЦБМ в научной лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов на базе ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Исследования

генетической структуры *N. meningitidis* серогруппы В проводилось совместно со специалистами ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора в соответствии с проектом научно-исследовательской работы (НИР) лаборатории эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов за 2021–2025 гг. «Эпидемиологический мониторинг за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами с проведением оценки эпидемиологических рисков и угроз на основе современных методов выявления и идентификации актуальных возбудителей» УДК 616.9, Рег. № АААА-А21-121011890134-5, Рег.Н ИКРБС.

В соответствии с планом исследования были использованы следующие материалы и методы исследования (табл. 1).

Табл. 1. Материалы и методы, использованные в исследовании

Направление исследования	Характеристика материалов	Годы	Количество	Методы исследования и инструменты
Изучение динамики уровня и структуры заболеваемости МИ в РФ	Формы персонифицированного учета случаев заболеваний ГФМИ (форма 1 РЦБМ) из 85 регионов РФ	2010–2023	1097 форм 12097 случаев ГФМИ	Эпидемиологические (ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование) Статистические (Microsoft Excel, SPSS)
Определение эпидемиологических особенностей МИ с летальным исходом	Донесения о регистрации летального исхода от МИ (Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 04.02.2016 № 11 «О предоставлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера»)	2016–2022	300	Эпидемиологические (ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование) Статистические (Microsoft Excel, SPSS)
Определение эпидемиологической значимости носителей менингококка в очагах ГФМИ в г. Москве, а также оценка участия В-менингококка в скрытом звене	Мазки из носоглотки контактных с больным лиц в очагах ГФМИ	2023	463 контактных в 30 очагах ГФМИ	Бактериологический ПЦР

эпидемического процесса МИ					
Изучение генетических антигенных характеристик <i>meningitidis</i> серогруппы В	и <i>N</i>	Штаммы <i>N. meningitidis</i> , выделенные из спинномозговой жидкости, крови и аутопсийного материала от больных ГФМИ	1969– 2021	656	ПЦР Мультилокусное секвенирование- типирование последовательностей. Полногеномное секвенирование. Биоинформатические методы. Индекс MenDeVar на платформе PubMLST.
		Штаммы <i>N. meningitidis</i> серогруппы В, выделенные из спинномозговой жидкости, крови и аутопсийного материала от больных ГФМИ	1988– 2020 годы	122	

Методы исследования

Эпидемиологический метод

Для изучения динамики уровня и структуры заболеваемости МИ в РФ за период 2010–2023 годов были использованы данные персонифицированной формы № 1 (случаи ГФМИ) РЦБМ, регламентированные информационными письмами Роспотребнадзора: от 29.06.2010 № 01/9620-0-32 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами»; от 12.09.2012 № 01/10303-12-32 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации в 2011 году»; от 13.06.2018 № 01/7608-2018-32 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации»; от 10.06.2022 № 01/12355-2022-27 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации». За 2010–2023 годы получено 1097 форм: 332 формы из 83 регионов РФ за период 2010–2014 годов и 765 форм из 85 регионов РФ за период 2015–2023 годов. Получены данные о 12 097 случаях ГФМИ. Для проведения расчетов необходимых демографических показателей были использованы данные о численности, половом и возрастном составе населения Российской Федерации, полученные с официального веб-ресурса Управления Федеральной службы государственной статистики <https://77.rosstat.gov.ru/>. Определение эпидемиологических особенностей МИ с летальным исходом проводилось на основании донесений о возникновении случая МИ, а также донесений о регистрации летального исхода от МИ, регламентированных постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 04.02.2016 № 11 «О предоставлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера» — 300 донесений в период с 2016 по 2022 год, охватывающие все ФО и полученные из 56 регионов.

Бактериологический метод

Для определения эпидемиологической значимости носителей менингококка в очагах ГФМИ на базе РЦБМ ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора совместно с Управлением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве (руководитель Андреева Е.Е.) проведено инициативное исследование по определению уровня менингококкового носительства в очагах МИ в г. Москве в 2023 году. Выделение *N. meningitidis* из носоглотки контактных с больным лиц проводили в соответствии с программой исследования. Выделение *N. meningitidis* из клинического материала заболевших ГФМИ проводилось в соответствии с методическими указаниями МУК 4.2 1887-04. Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов и в соответствии с новой редакцией МУК 4.2.4067-24 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов». Идентификацию и серогруппирование штаммов менингококка проводили как бактериологическим методом, так и методом ПЦР с использованием наборов реагентов «АмплиСенс *N. meningitidis* / *H. influenzae* / *S. pneumoniae*-FL», «АмплиСенс NmABCW-FL».

Молекулярно-биологические методы

Проанализирована информация из международной БД PubMLST о 656 российских штаммах менингококка за период 1969–2021 годов (по состоянию на 07.09.2024). Из 656 российских штаммов менингококка 122 штамма за период 1988–2020 годов отнесены к менингококку серогруппы В, при этом по 53 штаммам представлены результаты полногеномного секвенирования. Штаммы В-менингококка с полными геномами выделены из 16 регионов РФ. В отношении 2 штаммов из 53 информация о регионах отсутствовала. Изучение генетических и антигенных характеристик *N. meningitidis* серогруппы В проведено с помощью ПЦР, мультилокусного типирования последовательностей (МЛСТ), полногеномного секвенирования (табл. 1). Для выявления менингококка методом ПЦР в реальном времени применяли набор реагентов «*N. meningitidis* / *H. influenzae* / *S. pneumoniae*-FL» («Амплисенс», РФ), оснащенный гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Определение серогруппы *N. meningitidis* осуществляли путем одновременной амплификации и детекции с использованием набора «NmABCW-FL» («Амплисенс», РФ). Для получения ДНК из культуры *N. meningitidis* или подозрении на нее одну или несколько колоний переносили стерильным тампоном в 1 мл стерильного физиологического раствора в пробирку типа «Эппендорф» и суспендировали. ДНК выделяли также из биологического и аутопсийного материала пациентов с ГФМИ или с подозрением на это заболевание. Выделение ДНК проводили с использованием набора реагентов «РИБО-преп» («Амплисенс», РФ) посредством стандартных методик лизиса, преципитации и очистки. Амплификацию выполняли в реакционной смеси объемом 25 мкл на амплификаторе Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия). Секвенирование ДНК *N. meningitidis* проводили двумя методами: с использованием технологии Сэнгера на оборудовании фирмы Applied Biosystems (США) и посредством высокопроизводительного секвенирования на платформе HiSeq1500 компании Illumina (США). Полногеномные нуклеотидные последовательности некоторых штаммов получали методом WGS (массового параллельного секвенирования) на секвенаторе HiSeq1500 (Illumina, США). Анализ данных проводили с применением

биоинформационных ресурсов в сотрудничестве с экспертами из отдела молекулярной диагностики ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Индекс MenDeVar (Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity/ Реакция на антиген менингококковой вакцины) ресурса PubMLST.org был использован при оценке вероятной восприимчивости штаммов из очагов к индуцированному вакцинами иммунитету.

Статистические методы

Исследование включало комплексную статистическую обработку данных с применением как параметрических, так и непараметрических методов анализа. Первичные данные проходили многоэтапную обработку: сбор, корректировку и систематизацию. Для визуализации результатов использовали Microsoft Office Excel 2018, а для статистического анализа — лицензионную версию IBM SPSS Statistics v.27.0.1. При анализе номинальных данных применяли абсолютные значения и процентные доли. Сравнение номинальных переменных проводилось с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для оценки значимости различий использовали точный критерий Фишера: при $p > 0,05$ различия считались незначимыми, при $p < 0,05$ — статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиологические проявления менингококковой инфекции в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

Для выявления эпидемиологических особенностей МИ были проанализированы базы данных РЦБМ с информацией за период 2010–2023 гг.. Совместная работа региональных органов Роспотребнадзора с РЦБМ продемонстрировала положительную динамику в лабораторном подтверждении диагноза ГФМИ с 43 до 89% (увеличение в 2 раза). Как известно, МИ обладает цикличностью. Подъем заболеваемости отмечается каждые 25–30 лет, и очередной его подъем прогнозировался на 2020 г.. Однако, по всей вероятности, на фоне пандемии COVID-19 и мероприятий, направленных на борьбу с ней, установлено резкое снижения числа случаев ГФМИ и показателя заболеваемости (0,26 на 100 тыс. населения). Далее, после отмены локдауна, показатель заболеваемости ГФМИ с 2022 г. начал расти и достиг 0,44 на 100 тыс. населения в 2022 г. и 0,43 на 100 тыс. населения в 2023 г. (рис.1).

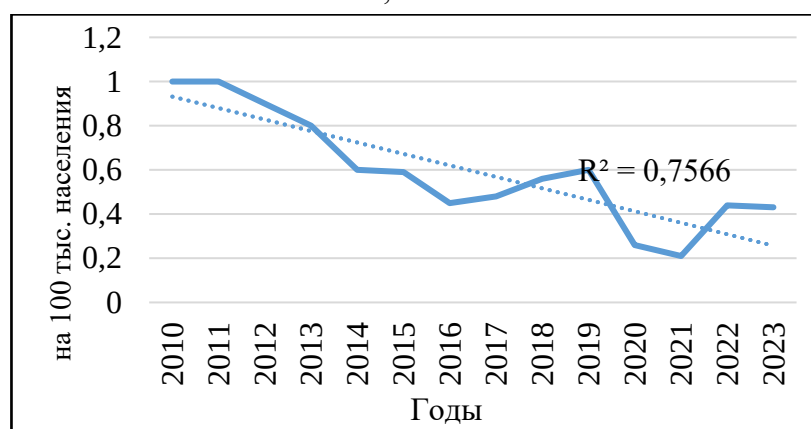


Рис. 1. Динамика заболеваемости ГФМИ в Российской Федерации в 2010-2023 гг.

За 14-летний период ЦФО внес наибольший вклад в заболеваемость ГФМИ (0,78 на 100 тыс. населения). Значительная численность населения, тесные социальные коллективы и

активные миграционные процессы вносят ощутимый вклад в заболеваемость. ЦФО является одним из ФО, требующих особого внимания в профилактике заболеваемости МИ.

ГФМИ преимущественно поражает детей до 14 лет с частотой 2,32 случая на 100 тыс. детского населения. Наивысший риск заболеваемости зафиксирован среди детей в возрасте от 0 до 4 лет – 4,98 случая на 100 тыс. детского населения этой возрастной группы. Следует отметить, что в группу риска активно вовлечены дети до 1 года, в особенности младенцы в возрасте 6 месяцев, что вызывает обеспокоенность ввиду отсутствия в РФ возможности проведения вакцинопрофилактики МИ среди детей младше 9 месяцев. За 14-летний период наблюдения в серогрупповой характеристике среди штаммов с установленной серогруппой преобладали штаммы *N. meningitidis* серогруппы В (24%). Далее следовали штаммы серогруппы А, С, W. В динамическом аспекте лидирующие позиции серогрупп менингококка неоднократно менялись. Средний показатель летальности при МИ составил 16%. Установлены территории с самым высоким показателем: СКФО – 25%, ЮФО – 24% и ПФО – 18%. В возрастном аспекте группой риска по летальности определена возрастная группа лиц старше 65 лет – 31%. Наивысший уровень летальности зафиксирован при ГФМИ, вызванных серогруппой W (30%). На 2-м месте по летальности оказалась серогруппа В (22%), а на 3-м – серогруппа С (21%). За период с 2010 по 2023 г. средний уровень смертности от ГФМИ составил 0,09 на 100 тыс. населения. Показатель заболеваемости в ДФО значительно повлиял на общий уровень смертности, достигнув 0,18 на 100 тыс. населения. Особенно высокую смертность демонстрировала возрастная группа детей до 5 лет, где уровень смертности был в 6 раз выше среднего показателя. Донесения о случаях МИ являются важным источником информации для дополнительного анализа эпидемиологических данных. Представленная в донесениях информация позволяет собрать данные об исходе и длительности заболевания, выявить промежуток времени констатации летального исхода от начала заболевания, дает возможность получить информацию о количестве обращений за медицинской помощью, определить структуру летальных случаев по территориальному и возрастному признаку. В результате проведенного анализа показано, что 50% случаев МИ закончились летальным исходом в первые сутки заболевания, что говорит о необходимости незамедлительного оказания помощи в случае МИ с целью возможности спасения жизни больного. Кроме того, наши данные продемонстрировали, что в 40% случаев медицинская помощь при МИ в виде госпитализации вследствие неспецифического симптомокомплекса оказывается только после 2-, 3-кратных обращений, что может значительно ухудшать прогноз исхода МИ, в особенности ее молниеносной формы. Необходимо отметить, что летальный исход в первые сутки болезни сопровождал МИ среди больных всех возрастных групп, кроме возрастных групп 15–19 лет и 20–24 года. МИ, закончившаяся летальным исходом в первые сутки заболевания, была вызвана серогруппами А, В, С. Все вышеперечисленное свидетельствует о приоритете профилактики МИ посредством упреждающей вакцинопрофилактики.

Для формирования групп и категорий риска, подлежащих вакцинации, важно представить современный портрет лиц, подверженных ГФМИ. С учетом специфичности вакцин против МИ наши данные показывают, что серогруппа В менингококка имеет большое значение в структуре ГФМИ. Эта серогруппа лидирует в 6 из 8 ФО РФ, чаще поражает детей до 5 лет и лиц из групп риска, а также характеризуется одним из самых высоких уровней

летальности при генерализованных формах – 22%. Это подчеркивает ее значимость в эпидемиологии заболевания. При этом, несмотря на регистрацию белковой вакцины против В-МИ в РФ, вакцинопрофилактика с ее использованием не проводится. В этой связи представляло интерес подробно рассмотреть структуру заболеваемости и летальности В-МИ на современном этапе для определения групп и территорий риска с целью формирования научного обоснования тактики проведения профилактических мероприятий.

Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы В и определение групп высокого риска инфицирования и летального исхода

Менингококк серогруппы В, за период 2010–2023 гг. продемонстрировал свою особую актуальность для РФ, что выразилось в его лидирующей позиции в этиологии МИ. Показано, что в течение 2019–2023 гг. В-менингококк занимал преимущественно 2-е место в этиологии МИ, следуя за серогруппами А или W, в зависимости от года наблюдаемого периода (рис. 2).

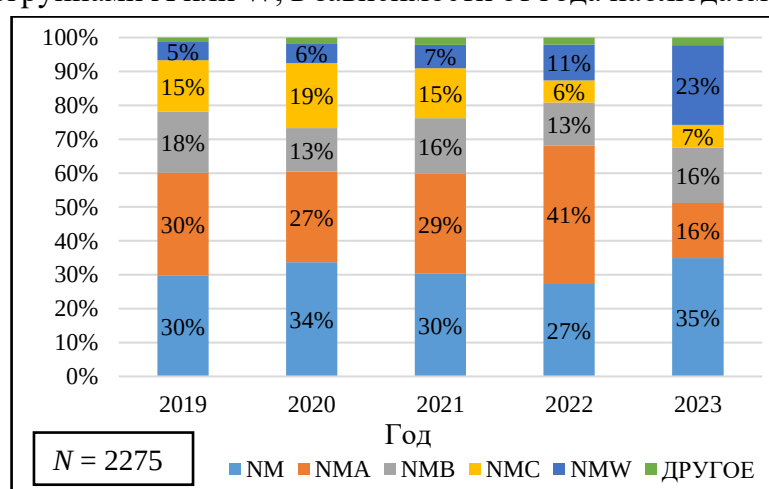


Рис. 2. Анализ серогрупповой принадлежности штаммов менингококка у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации за период с 2019 по 2023 год с учетом временных изменений

При сравнении доли В-МИ в разных ФО РФ выявлено ее значительное преобладание в СФО по сравнению с другими ФО. Летальность при В-МИ за период 2019–2023 гг. занимает 2-е место после W-МИ и составляет 29%, то есть каждый третий заболевший погибает от этого заболевания.

Анализ показателей заболеваемости В-МИ по регионам РФ продемонстрировал их неравномерное распределение. Наивысший показатель заболеваемости В-МИ выявлен в СФО, при этом показатель заболеваемости составил 0,09 на 100 тыс. населения. Это значение превысили показатели по трем регионам СФО: Омская область – 0,22 на 100 тыс. населения, Алтайский край – 0,12 на 100 тыс. населения и Томская область – 0,11 на 100 тыс. населения (табл. 2).

Табл. 2. Заболеваемость В-менингококковой инфекцией на территориях риска в Сибирском федеральном округе Российской Федерации и его регионах за 2019–2023 годы

Годы	Абсолютное число NMB	Численность населения	Заболеваемость
СФО			
2019	35	17 173 335	0,2
2020	4	17 118 387	0,02
2021	7	16 792 699	0,04
2022	12	16 758 520	0,07
2023	19	16 645 802	0,11
СРЕДНЕЕ			0,09
Алтайский край			
2019	7	2 332 813	0,3
2020	1	2 317 153	0,04
2021	0	2 163 693	0
2022	3	2 154 932	0,14
2023	3	2 130 950	0,14
СРЕДНЕЕ			0,12
Омская область			
2019	9	1 944 195	0,46
2020	2	1 926 665	0,1
2021	1	1 858 798	0,05
2022	3	1 851 537	0,16
2023	6	1 832 064	0,33
СРЕДНЕЕ			0,22
Томская область			
2019	4	1 077 442	0,38
2020	1	1 079 271	0,09
2021	0	1 062 666	0
2022	0	1 062 726	0
2023	1	1 052 106	0,1
СРЕДНЕЕ			0,11

Кроме того, обращает на себя внимание Иркутская область, где заболеваемость В-МИ в отдельные годы изучаемого периода также превысила среднее значение по ФО в 2019 и 2023 гг..

При анализе В-МИ по возрастным группам, выявлена её наибольшая доля среди детей от 0 до 4 лет включительно (25%), а среди них преобладали дети до 1 года (47%). Далее распределение В-МИ по возрастным группам представлено следующим образом: 45–64 года – 14%; 5–9 лет – 13%; 25–44 года – 11%; 20–24 года – 7%; 15–19 лет – 5%. У лиц старше 65

лет доля составила 24%, что превышает показатели групп 15–19, 20–24 и 25–44 года. Наименьшая восприимчивость к В-МИ отмечена у подростков 15–19 лет.

Таким образом, регионами риска по В-МИ определены Омская область, Томская область и Алтайский край. К возрастным группам риска отнесены дети до 1 года. Для вышеперечисленных регионов рекомендованы дополнения в региональные календари профилактических прививок в части введения вакцинопрофилактики среди детей до 1 года вакциной Вехсего при ее доступности для использования в практическом здравоохранении.

Для активного внедрения белковых вакцин, помимо эпидемиологических данных, необходимо определение генетических характеристик циркулирующих в РФ штаммов менингококка и определение степени покрытия их В-менингококковыми вакцинами. Для определения степени покрытия В-менингококковыми вакцинами циркулирующих на территории РФ В-менингококковых штаммов требуется анализ полногеномных данных российских В-менингококковых штаммов с использованием индекса MenDeVar на платформе PubMLST.

Генетическая характеристика российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В

В рамках проведенного исследования получены данные о генетических свойствах всех выгруженных в международную БД российских штаммах менингококка. Генотипирование штаммов осуществлялось путем определения последовательностей аминокислот поринов PorA и FetA. Было выявлено преобладание различных вариантов генов, характерных для территории РФ, а именно: при анализе гена варибельного участка 1 (VR1) белка PorA было получено 25 вариантов, из которых преобладали варианты: 5-2 – 43%, 5 – 13% , 17 – 9% , далее следовали 5-3 – 9%, 5-1 – 6%, 22 – 4%, другие – 16%; при анализе гена варибельного участка 2 белка (VR2) PorA был получен 41 вариант, из которых преобладали варианты: 10 – 43%, 2 – 10%, 16-4 – 9%, далее следовали 2-16 – 5%, 10-1 – 4%, 10-4 – 4%, другие – 25%; при анализе гена белка FetA был получен 51 вариант варибельного участка белка FetA, из которых преобладали варианты: F3-5 – 40%, F1-1 – 11%, F3-9 – 8%, F1-5 – 5%, F3-6 – 5%, F1-7 – 4%, другие – 27%. Исследование комбинаций 7 генов «домашнего хозяйства» в популяции менингококка выявило 184 различных сиквенс-типа из которых преобладали варианты: 75 – 25%, 3349 – 10%, 11 – 9%, 3346 – 6%, 2 – 5%, другие – 45%. Сиквенс-типы, отличающиеся аллелями специфического «домашнего» гена, относятся к определенным клональным комплексам (КК). Идентифицированные штаммы были отнесены к 18 известным КК, из которых преобладали: ST-1 complex – 56%, ST-11 complex – 13%, ST-41/44 complex – 13%, ST-18 complex – 5%, другие – 13%.

Кроме того, был проведен анализ, ориентированный на серогруппу В менингококка. При анализе гена варибельного участка 1 (VR1) белка PorA было получено 18 вариантов белка PorA, с преобладанием следующих вариантов: 5-1 – 27%, 5-3 – 19%, 17 – 13%, 22 – 11%, другие – 30%; при анализе гена варибельного участка 2 (VR2) белка PorA получены 23 варианта с преобладанием следующих вариантов: 2-16 – 19%, 16-13%, 2-90 – 9%, 2-2 – 7%, 10-1 – 6%, 10-4 – 6%, другие – 40%; при анализе гена белка FetA получены 34 варианта варибельного участка белка FetA, преобладали варианты: F3-9 – 20%, F5-2 – 10%, F3-6 – 9%,

F1-5 – 6%, F5-5 – 5%, F4-21 – 4%, F1-7 – 4%, другие – 42%. Исследование комбинаций 7 генов «домашнего хозяйства» в популяции В-менингококка выявило 85 вариантов сиквенс-типов, из них преобладали: 9300 – 8%, 3346 – 7%, 8499 – 6%, 18 – 5%, другие – 74%. Идентифицированные штаммы были отнесены к 9 известным КК, из которых преобладали: ST-18 complex – 37%, ST-41/44 complex – 28%, ST-103 complex – 19%, другое – 16%.

Таким образом, получена генетическая характеристика всех выгруженных в международную БД российских штаммов менингококка. Было выявлено преобладание различных вариантов генов, характерных для территории РФ. Особую значимость представляет определение доминирующих генетических вариантов менингококка серогруппы В, что имеет важное значение для разработки эффективных профилактических мер и создания целевых вакцин. Выявленные особенности распределения генетических маркеров, таких как вариабельные участки белков PorA и FetA, а также специфических сиквенс-типов и клональных комплексов, позволяют сформировать более точные представления о циркулирующих штаммах и их эпидемиологических характеристиках (табл. 3).

Табл. 3. Наиболее встречаемые генетические характеристики штаммов менингококка в Российской Федерации

Варианты генов	Все штаммы	В-штаммы
PorA VR1	5-2	5-1
PorA VR2	10	2-16
FetA	F3-5	F3-9
Сиквенс-тип - ST	75	9300
Клональный комплекс - ST-complex	ST-1 complex	ST-18 complex

Оценка степени покрытия белковыми вакцинами российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis* серогруппы В

Анализ полученных данных продемонстрировал, что 1% изученных российских штаммов В-менингококка полностью покрывались бы вакциной Bexsero, а 1% — вакциной Trumenba. Перекрестное покрытие вакциной Bexsero составило 38%, Trumenba — 36%. Одновременно с этим только в отношении 6% штаммов вакцина Bexsero была бы достоверно не активна, а в отношении 55% штаммов недостаточно данных. Среди изученных штаммов не встретилось ни одного, в отношении которого была бы достоверно не активна вакцина Trumenba. Статус антигенных вариантов, в отношении покрытия Trumenba, остальных штаммов (8%) еще не изучен (рис. 3). Следовательно, вакцины Bexsero и Trumenba могли бы быть активны в отношении 39% и 37% соответственно российских штаммов менингококка серогруппы В, что позволяет говорить о возможности активного использования белковых менингококковых вакцин на территории нашей страны.

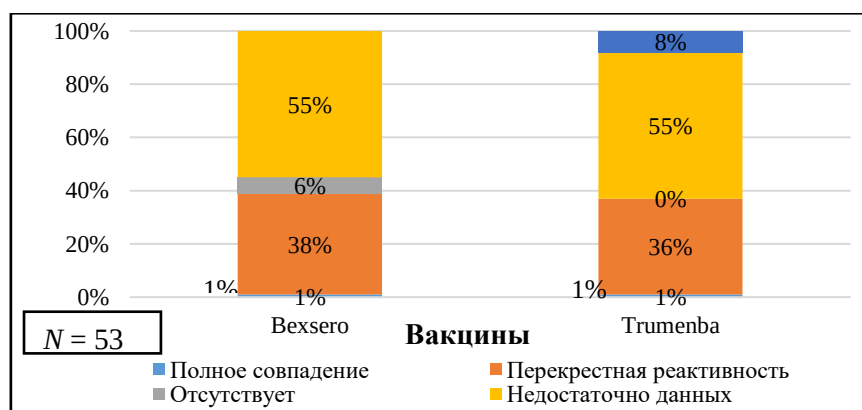


Рис. 3. Соответствие охвата российских В-штаммов белковыми вакцинами

Разработка научно обоснованных подходов по совершенствованию молекулярно-генетического мониторинга в системе эпидемиологического надзора и оптимизация мер вакцинопрофилактики в отношении менингококковой инфекции серогруппы В

На территории РФ зарегистрирована вакцина Bexsero (дата регистрации 20.04.2022), которая предназначена для защиты от В-МИ. Внедрение белковых В-менингококковых вакцин на государственном уровне сопряжено с необходимостью определения эпидемиологических проявлений менингококковой инфекции и проведения типирования циркулирующих В-менингококковых штаммов с использованием полногеномного или фрагментного секвенирования.

Менингококк серогруппы В за период 2010–2023 гг. продемонстрировал свою особую актуальность для РФ, что выразилось в его лидирующей позиции в серогрупповой этиологии МИ, преимущественным поражением маленьких детей, а также в том, что именно с этой серогруппой связан один из самых высоких показателей летальности. В ходе проведения специальных исследований выявлены эпидемиологические проявления В-МИ. Так, продемонстрировано, что в течение периода 2019–2023 гг. менингококк серогруппы В занимал преимущественно 2-е место в серогрупповой этиологии МИ, следуя за серогруппами А или W, в зависимости от года наблюдаемого периода. При сравнении доли В-МИ в различных ФО РФ выявлено ее значительное преобладание в СФО по сравнению с другими ФО. Сравнение частоты В-МИ среди различных возрастных групп заболевших, продемонстрировало ее существенное превалирование в группе детей 0–4 года, а из них – среди детей до 1 года. В связи с преимущественным поражением маленьких детей, при сравнении частоты В-МИ в зависимости от социального статуса заболевшего, большая доля инфекционного заболевания пришлась на категорию так называемых «неорганизованных» детей. Летальность при В-МИ за период 2019–2023 гг. занимает 2-е место после W-МИ и составляет 29%, то есть каждый третий заболевший погибает от этого заболевания.

Учитывая то, что база PubMLST обладает биоинформационной возможностью — индексом MenDeVar, удалось проанализировать покрытие штаммов, циркулирующих в РФ, существующими В-менингококковыми вакцинами. В результате проведенного анализа установлено, что вакцины Bexsero и Trumenba могли бы быть активны как минимум в отношении 39% и 37% соответственно российских штаммов менингококка серогруппы В.

Полученные данные демонстрируют необходимость и возможность активного использования белковых менингококковых вакцин на территории нашей страны.

Разработаны предложения по улучшению эпидемиологического надзора и профилактики МИ, направленные на борьбу с В-МИ. Схема-рекомендация по оптимизации эпидемиологического надзора и профилактике В-МИ представлена на рис. 4.

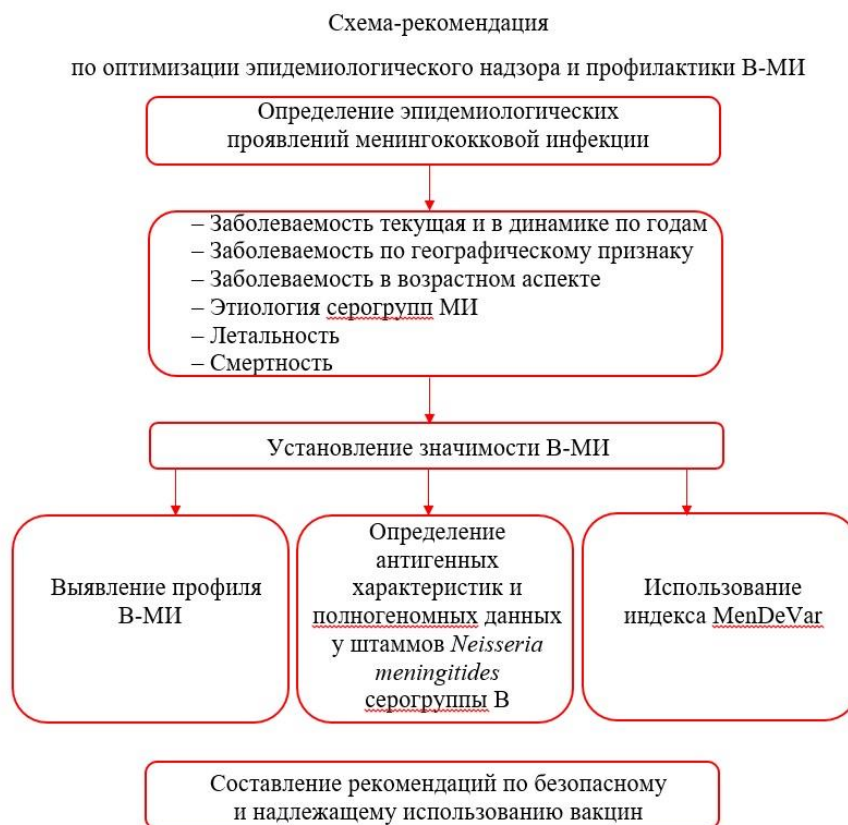


Рис. 4. Алгоритм действий по оптимизации эпидемиологического надзора и обоснованию необходимости профилактики В-менингококковой инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Установлены эпидемиологические проявления менингококковой инфекции в Российской Федерации за 14-летний период (2010–2023 гг.), характеризующиеся тенденцией к незначительному снижению показателей заболеваемости в 2,8 раза ($p < 0,001$) в 2010–2021 гг. (до 0,21 на 100 тыс. населения в 2021 г.) и стабилизацией заболеваемости в 2021–2022 гг. (0,44 на 100 тыс. населения в 2022 г. и 0,43 на 100 тыс. населения в 2023 г.). Основной группой риска являются дети до 14 лет (89,5%) с наибольшей долей возрастной группы 0–4 года (75%). Показано, что в серогрупповой характеристике преобладали штаммы *Neisseria meningitidis* серогруппы В (24,1%). Показатель летальности при менингококковой инфекции составил 16,3%.

2. Установлено, что в течение 2019–2023 гг. В-генерализованная форма менингококковой инфекции преимущественно регистрировалась в Сибирском федеральном округе (34,1%). В структуре заболевших В-генерализованной формой менингококковой инфекции преобладали дети 0–4 лет (25,3%), из них дети до 1 года занимали 47,1%. Выявлено, что показатель летальности при В-менингококковой инфекции составил 29,2%.

3. Определена генетическая структура российских инвазивных штаммов *Neisseria meningitidis*. Выявлено преобладание различных вариантов генов в генетической структуре штаммов, циркулирующих на территории Российской Федерации, а именно: в вариабельном участке 1 белка PorA преобладал вариант 5-2 — 43%, в вариабельном участке 2 белка PorA преобладал вариант 10 — 43%, в гене белка FetA преобладал вариант F3-5 — 40%, среди сиквенс-типов преобладал сиквенс-тип 75 — 25% и 3349 — 10%, среди клональных комплексов преобладал клональный комплекс ST-1 complex — 56% и ST-11 complex — 13%. Среди штаммов менингококка серогруппы В выявлено преобладание различных вариантов генов, а именно: в вариабельном участке 1 белка PorA преобладал вариант 5-1 - 27% и 5-3 — 19%; в вариабельном участке 2 белка PorA преобладал вариант 2-16 — 19% и 16-4 — 13%, в гене белка FetA преобладал вариант F3-9 — 20% и F5-2 — 10%, среди сиквенс-типов преобладал сиквенс-тип ST 9300 — 8%, а среди клональных комплексов преобладал клональный комплекс - ST-complex 18 — 37%.

4. Продемонстрирована возможность полногеномного секвенирования и индекса MenDeVar для оценки соответствия антигенного состава двух белковых вакцин против В-генерализованной формы менингококковой инфекции циркулирующим в Российской Федерации штаммам В-менингококка. Установлено, что вакцины Bexsero и Trumenba могли бы быть активны как минимум в отношении 39% и 37%, соответственно, российских штаммов менингококка серогруппы В. Результаты указывают на возможность их активного использования в Российской Федерации для иммунизации групп риска.

5. Разработаны предложения по совершенствованию эпидемиологического надзора за В-генерализованной формой менингококковой инфекции, включая внедрение полногеномного секвенирования для оценки антигенного состава штаммов для обоснования применения вакцин против В-менингококковой инфекции в Российской Федерации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Меры по совершенствованию эпидемиологического надзора и профилактики МИ предусматривают: определение характеристик эпидемиологических проявлений менингококковой инфекции на территориальном уровне; определение роли В-МИ в контексте серогрупповой этиологии штаммов, территориальной распространенности, возрастной предрасположенности и уровня смертности; выявление антигенных свойств штаммов менингококка серогруппы В, циркулирующих в стране, посредством полногеномного секвенирования; сбор полных геномных последовательностей российских штаммов менингококка серогруппы В; применение индекса MenDeVAR для оценки потенциальной восприимчивости штаммов к иммунному ответу, вызванному вакцинацией; составление рекомендаций по безопасному и надлежащему использованию вакцин; например, для определенных групп населения, в определенной возрастной категории и в соответствии с требуемым по инструкции графиком иммунизации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

-расширенное изучение генетического разнообразия циркулирующих штаммов в динамическом аспекте, мониторинг изменений в генетической структуре популяций

штаммов менингококка, расширение генетической базы российских изолятов для международного сравнения и поиска гипервирулентных штаммов;

-оценка эффективности новых поколений вакцин против МИ и разработка стратегий иммунизации с учетом региональных особенностей;

-анализ эпидемиологических и молекулярно-генетических данных при составлении программ по конструированию отечественных вакцинных препаратов.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Королева И.С., Королева М.А., Чурилова Н.С., Грицай М.И., Белошицкий Г.В. Менингококковая инфекция в современных реалиях // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2023. – Т. 13. № 2. – С. 34-39.

2. Королева М.А., Грицай М.И., Чурилова Н.С., Королева И.С. Эпидемиологические особенности гнойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22. № 4. – С. 67-74.

3. Королева И.С., Грицай М.И., Королева М.А., Чурилова Н.С., Белошицкий Г.В., Кобзева Ю.В., Василевская Д.Ю. Менингококковая инфекция в Москве: десятилетнее наблюдение (2014-2023 гг.) // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2024. – Т. 14. № 3. – С. 30-36.

4. Давыденко М. А., Чурилова Н. С., Королева И. С. Эпидемиологические проявления гнойного бактериального менингита в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2024. – Т. 23. – №. 5. – С. 33-41.

5. Королева М.А., Королева И.С., Грицай М.И., Чурилова Н.С. Серогрупповой пейзаж инвазивных штаммов менингококка в Российской Федерации // Материалы Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 6-7 февраля 2024). Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16. № 1 S1. – С. 49-50.

6. Королева М.А., Чурилова Н.С., Королева И.С. Особенности В-менингококковой инфекции и возможности вакцинопрофилактики // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы. Сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского. Москва, – 2024. – С. 99.

7. Чурилова Н.С., Королева М.А., Королева И.С. Современные эпидемиологические аспекты В-менингококковой инфекции, необходимость и важность вакцинопрофилактики. // Сборник КМУ 8 Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых 15 мая 2024 года. – С. 172.

Список сокращений

МИ – менингококковая инфекция

ГФМИ – генерализованная форма менингококковой инфекции

КК – клональные комплексы

РФ – Российская Федерация

США – Соединенные Штаты Америки

ФО – федеральный округ

ЦФО – Центральный федеральный округ

ЮФО – Южный федеральный округ

СКФО – Северо-Кавказский федеральный округ

ПФО – Приволжский федеральный округ

СФО – Сибирский федеральный округ

ДФО – Дальневосточный федеральный округ
N. meningitidis – *Neisseria meningitidis*
S. pneumoniae – *Streptococcus pneumoniae*
H. influenzae – *Haemophilus influenzae*
NMA – *Neisseria meningitidis* серогруппы A
NMB – *Neisseria meningitidis* серогруппы B
NMY – *Neisseria meningitidis* серогруппы Y
NMW – *Neisseria meningitidis* серогруппы W
NMX – *Neisseria meningitidis* серогруппы X
NMC – *Neisseria meningitidis* серогруппы C
ГБМ – гнойные бактериальные менингиты
БД – база данных
ЦНИИЭ – Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
РЦБМ – Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными
менингитами
SPSS – Statistical Package for the Social Sciences/Статистический пакет для социальных
наук
MenDeVar – Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity/Менингококковая
выведенная реактивность вакцинного антигена
КЭС – карта экстренного сообщения
BIGSdb – Bacterial Isolate Genome Sequence Database/База данных последовательностей
генома бактериальных изолятов