

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

На правах рукописи

Чурилова Надежда Сергеевна

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

3.2.2. Эпидемиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Давыденко Мария Александровна,
доктор медицинских наук

Москва — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	18
1.1. Менингококковая инфекция в мире, эпидемиология и профилактика.....	18
1.2. Менингококковая инфекция в Российской Федерации, заболеваемость, летальность, профилактика	31
1.3. В-менингококковая инфекция: значимость, распространенность, вакцинопрофилактика	34
1.4. Основные направления в развитии вакцинопрофилактики	42
1.5. Роль неинкапсулированных штаммов менингококка в заболеваемости менингококковой инфекцией	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	55
2.1. Материалы исследования.....	55
2.2. Методы исследования	57
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ПЕРИОД 2010–2023 ГОДОВ	64
3.1. Анализ заболеваемости гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации.....	64
3.2. Анализ подтверждения диагноза гнойного бактериального менингита в Российской Федерации лабораторными методами	67
3.3. Анализ заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции по федеральным округам Российской Федерации	79
3.4. Анализ частоты встречаемости генерализованных форм менингококковой инфекции среди различных возрастных категорий населения Российской Федерации	80
3.5. Анализ серогрупповой характеристики штаммов менингококка в Российской Федерации	82
3.6. Анализ сезонности генерализованных форм менингококковой инфекции в Российской Федерации.....	85
3.7. Анализ социального статуса пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации	85

3.8. Анализ структуры заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции среди мужского и женского населения в Российской Федерации	86
3.9. Анализ структуры заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции у жителей городов и сельской местности в Российской Федерации.....	87
3.10. Анализ летальности при генерализованных формах менингококковой инфекции в Российской Федерации.....	88
3.11. Анализ смертности при генерализованных формах менингококковой инфекции в Российской Федерации.....	90

ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i> СЕРОГРУППЫ В	105
4.1. Исследование динамики изменения серогрупповой принадлежности менингококковых штаммов в Российской Федерации за различные годы.....	105
4.2. Исследование особенностей серогрупповой принадлежности менингококковых штаммов в разных федеральных округах Российской Федерации	107
4.3. Исследование серогрупповой характеристики штаммов менингококка по возрастным группам заболевших в Российской Федерации	111
4.4. Исследование серогрупповой характеристики штаммов менингококка в зависимости от сезона и месяца года возникновения заболевания в Российской Федерации	114
4.5. Исследование особенностей серогрупповой принадлежности штаммов менингококка в зависимости от социального статуса заболевших в Российской Федерации.....	117
4.6. Исследование серогрупповой характеристики частоты генерализованных форм менингококковой инфекции в зависимости от пола в Российской Федерации	119
4.7. Анализ серогрупповой принадлежности штаммов менингококка с учетом места проживания заболевших в Российской Федерации	121
4.8. Анализ серогрупповой принадлежности генерализованных форм менингококковой инфекции в зависимости от исхода заболевания на территории Российской Федерации	122

ГЛАВА 5. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОССИЙСКИХ ШТАММОВ <i>NEISSERIA MENINGITIDIS</i>	132
5.1. Анализ штаммов <i>N. meningitidis</i> в Российской Федерации.....	135
5.2. Исследование разнообразия штаммов менингококка группы В на территории Российской Федерации.....	138
ГЛАВА 6. ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ ШТАММОВ АНТИГЕННОМУ СОСТАВУ СОВРЕМЕННЫХ В-МЕНИНГОКОККОВЫХ ВАКЦИН	143
ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА НАУЧНО ОБОСНОВАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ С АКЦЕНТОМ НА БОРЬБУ С В-МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ.....	172
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	178
ВЫВОДЫ	187
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	189
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	191

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

Актуальность проблемы менингококковой инфекции (МИ) в современном мире обуславливается тяжелым течением, высокой долей летальных исходов и развитием серьезных осложнений [73]. 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) [27]. 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 [5].

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 [40, 90]. При этом значительное влияние на распространенность различных серогрупп оказывает целый комплекс генетических факторов [13, 79, 108]. В настоящее время существует ряд вызовов, требующих пристального внимания. Сложности в проведении эпидемиологического надзора, необходимость адаптации программ иммунизации, потребность в разработке новых эффективных вакцин и необходимость своевременной оценки тенденций заболеваемости обуславливают актуальность проблемы МИ в современном мире [52, 53]. 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 [102]. Значительный прогресс наблюдается в области развития вакцинопрофилактики. Появились новые типы вакцин, включая конъюгированные и белковые препараты [8, 54, 73, 84]. Особо важным достижением стал прорыв в создании вакцин против В-менингококка, а также разработка новых генетических технологий [40, 92, 104]. Результатом этих достижений стало внедрение вакцин в национальные программы иммунизации разных стран [40, 80]. В контексте профилактических мероприятий вакцинопрофилактика выступает единственным эффективным методом борьбы с МИ. При этом необходимо постоянное осуществление эпидемиологического надзора, а эффективность профилактических мер существенно зависит от состава применяемых вакцин, охвата населения вакцинацией и от организации применения мер вакцинопрофилактики [8, 54, 73, 84].

Перспективой развития вакцинопрофилактики МИ является конструирование вакцин широкого спектра действия [13, 97]. 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 [85].

Анализ эпидемиологической ситуации в РФ позволил установить ряд характерных особенностей. Существующая эпидемиологическая ситуация 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 год и с 2014 по 2018 год. В последние два десятилетия отмечается тенденция к увеличению заболеваемости, обусловленной В-менингококком, преимущественно среди детей грудного возраста (до 1 года). В современной эпидемиологической практике существует ряд нерешенных вопросов, требующих оперативного разрешения. В частности, 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, что требует незамедлительного принятия соответствующих санитарно-эпидемиологических мер.

С 2012 по 2015 год 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 [2, 3]. Эпидемический порог при МИ установлен на уровне 2,0 случая на 100 тыс. населения [5]. 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 [2, 3, 5].

В соответствии с Информационно-аналитическим обзором «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации. 2023 год» Российского Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РЦБМ) при Центральном научно-исследовательском институте эпидемиологии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ЦНИИЭ), показатель заболеваемости в период с 2016 по 2019 год вырос с 0,45 до 0,6 на 100 тыс. населения. Показатель смертности в период с 2016 по 2018 год увеличивался с 0,08 до 0,11 на 100 тыс. населения, однако в 2019 году снизился до показателя 2016 года, а именно 0,08 на 100 тыс. населения.

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 [2, 3]. 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 [2].

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), которая 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 циркуляции штаммов менингококка в стране.

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 [40, 92, 100, 104].

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 [40, 80].

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 преобладающее значение в исследуемом периоде имела серогруппа В-менингококка (24,1%). Наиболее поражаемой 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 переменных участков белка PorA тип 5-1 встречается у 27%, тип 5-3 — у 19%; для переменного участка 2 PorA тип 2-16 — у 19%, тип 16-4 — у 13%, белка FetA F3-9 — у 20% и F5-2 — у 10%, ST 9300 — у 8%, ST-complex 18 — у 37%, что открывает новые перспективы для совершенствования системы эпидемиологического надзора, оптимизации вакцинопрофилактики и разработки инновационных стратегий борьбы с МИ.

Полученные результаты исследования демонстрируют значительный потенциал вакцин Вexsero 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 (вариабельных участков белка PorA тип 5-1 встречается у

27%, тип 5-3 — у 19%; для вариабельного участка 2 PorA тип 2-16 — у 19%, тип 16-4 — у 13%, белка FetA F3-9 — у 20% и F5-2 — у 10%, ST 9300 — у 8%, ST-complex 18 — у 37%), 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, 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.

Личный вклад автора

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:

1. 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.);
2. 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.);
3. 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.).

4. Материалы диссертационного исследования используются в работе учебных кафедр эпидемиологии и инфекционных болезней 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 Аprobационного 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.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Менингококковая инфекция в мире, эпидемиология и профилактика

Neisseria meningitidis (менингококк) является тяжелым бременем инвазивных заболеваний [54, 104]. Менингококковая инфекция (МИ) находится между 2-м и 3-м местами по значимости среди инфекционных заболеваний [107]. Генерализованная форма МИ (ГФМИ), такая как менингит, инфекция оболочек спинного и головного мозга и септицемия (менингококкцемия), имеет высокую летальность (Stephens и соавт., 2007) [93]. Кроме основных проявлений в виде менингита и септицемии, могут встречаться пневмонии, септический артрит, перикардит, супраглоттит или эпиглоттит [73]. Из 12 серогрупп, классифицированных по структуре капсульного полисахарида менингококка, шесть (А, В, С, W, X, Y) ответственны почти за все случаи МИ. Неинкапсулированные штаммы редко вызывают ГФМИ. Около 5–10% случаев МИ протекают бессимптомно (Christensen и соавт., 2010) [27], но точное количество бессимптомного бактерионосительства и случаи его передачи определить невозможно [40, 54, 73, 104]. Секвенирование и создание филогенетических деревьев позволяют выявить участки генов, свидетельствующие о неоднократном проникновении менингококка в популяцию в процессе его распространения среди бессимптомных носителей [80].

Важным остается понимание местной эпидемиологии МИ, тенденции заболеваемости с течением времени и воздействия на заболевание действующих программ по профилактике и ликвидации инфекции. МИ поражает лиц всех возрастных групп. Основными группами риска определены младенцы, дети младшего возраста и пожилые люди. Эти группы имеют высокие показатели летальности [73]. Пик заболеваемости наблюдаются также и в подростковом возрасте, что обусловлено повышенным бактерионосительством [104]. В исследовании К.В. Жданова (2021), направленном на изучение клинических и патоморфологических проявлений фатального течения ГФМИ, у лиц молодого

возраста в РФ выявлено превалирование форм в виде менингококкемии, в том числе без менингита [1]. В исследовании Ю.В. Лобзина (2020) отмечается высокая социальная значимость МИ, а в структуре детской смертности МИ занимает 1-е место и на ее долю приходится 25% всех летальных исходов. [6].

В исследовании С. Pardo de Santayana и соавт. (2023) проанализирована заболеваемость МИ в 41 стране мира [72]. В период с 2010 по 2019 год заболеваемость МИ оставалась преимущественно на низком уровне во всех исследованных регионах, варьируясь от 0,0 до 10,2 случая на 100 тыс. населения. Наивысшие показатели были зафиксированы в отдельных странах: в Нигере в 2015 году (7,71 на 100 тыс.), Буркина-Фасо в 2012 году (10,2 на 100 тыс.) и Новой Зеландии в 2019 году (2,8 на 100 тыс. населения) [67, 72]. В США, Южной Африке и Бразилии отмечалась устойчивая тенденция к снижению уровня заболеваемости [26, 62, 65, 72]. В Европе наблюдалось незначительное снижение общей заболеваемости МИ: с 0,74 случая на 100 тыс. населения в 2010 году до 0,62 случая на 100 тыс. населения к 2018 году. Однако в некоторых европейских странах, например в Испании, сначала наблюдался спад, за которым последовал рост [36, 72]. Также заболеваемость колебалась сначала на спад, за которым последовал рост в Чили, Новой Зеландии, РФ и других странах [32, 39, 72].

Исследование С. Pardo de Santayana и соавт. (2023) выявило значительно более высокие показатели заболеваемости среди младенцев до 1 года. Заболеваемость в этой возрастной группе превышает уровень заболеваемости у детей от 1 до 4 лет в 2–5 раз, а среди лиц старше 4 лет — в 10 раз [72]. Высокие показатели заболеваемости среди младенцев в 2010–2018 годах наблюдались в Новой Зеландии (от 10,2 до 47,7 на 100 тыс. населения) и Ирландии (от 19,3 до 38,8 на 100 тыс. населения) [36, 66].

Серогрупповое распределение штаммов менингококка в мире в период с 2017 по 2019 год, описанное в исследовании С. Pardo de Santayana и соавт. (2023), демонстрирует низкий вклад серогруппы А в структуру МИ в мире. Из числа стран, вошедших в исследование, доля менингококковой инфекции, ассоциированной с серогруппой А (А-МИ), в РФ являлась наибольшей (10%) [72]. Ранее

серогруппа А в основном преобладала в странах так называемого «менингитного пояса Африки» (Буркина-Фасо, Нигере, Чаде и др.), однако в последние годы вследствие массовой вакцинации против А-МИ в этом регионе заболеваемость резко снизилась [32, 106].

Серогруппа В преобладает во многих возрастных группах и регионах в течение периода с 2017 по 2019 год исследования: в Израиле — 59%, Канаде — 58%, Аргентине — 53%, Европе — 51%, Чили — 46%, Австралии — 44%, США — 36%, Южной Африке — 34%, РФ — 27%, Бразилии — 15% [72]. Среди младенцев и детей младших возрастных групп серогруппа В отвечала за 40–100% случаев заболевания в Австралии в 2010–2018 годах и за 41–80% случаев заболевания в США в 2015–2018 годах [11, 26]. В некоторых странах процент случаев, вызванных серогруппой В, был одинаково высок как среди подростков/молодых людей, так и среди младенцев; это наблюдалось в США (в 2015–2018 годах) и Новой Зеландии (в 2018–2019 годах) [26, 66].

Серогруппа С доминировала в этиологии менингококкового инфицирования в «менингитном поясе» Африки (59%) и Бразилии (27%). В остальных странах распределение было следующим: в США и Европе ее доля составила 27 и 15% соответственно, в РФ и Аргентине — 15 и 11%, в Южной Африке — 9%, в Канаде — 8%, в Чили — 6%, а в Австралии — лишь 1%. Наибольшая распространенность отмечена в Африканском регионе и Бразилии [72]. В Бразилии большинство случаев (50–80%) менингококковой инфекции, ассоциированной с серогруппой С (С-МИ), отмечено среди лиц в возрасте 15–29 лет и 60 лет и старше в течение периода 2011–2018 годов, при снижении охвата группы младенцев и детей 2–4 лет [71, 89]. В других странах серогруппа С могла захватывать возрастные группы подростков, молодых взрослых и старшие возрастные группы [36].

Менингококковая инфекция, ассоциированная с серогруппой W (W-МИ), впервые описана среди военнослужащих в США в конце 1960-х годов. До 2000-го года серогруппа W вносила незначительный вклад в заболеваемость ГФМИ. Ключевым событием распространения W-серогруппы стала вспышка среди

паломников, совершающих хадж в Мекке (Саудовская Аравия) в 2000 году. Было зарегистрировано более чем 400 случаев, 52 из которых закончились летально. С тех пор было зарегистрировано еще несколько крупных вспышек, связанных с серогруппой W, однако на сегодняшний день доказано, что они вызваны иными по генетическому профилю штаммами. На сегодняшний день W-МИ характеризуется высокой вирулентностью, летальностью и наличием атипичных клинических форм [21]. В период 2012–2015 годов в Южной Америке, преимущественно в Аргентине, на серогруппу W приходилось 47% от общего числа случаев МИ во всех возрастных группах и 46% у детей до 9 месяцев. Менингококк серогруппы W стал доминирующим в странах Европы, Южной Америки, в Австралии и некоторых частях Африки к югу от Сахары. Значительный рост числа случаев W-МИ, наблюдаемый в Европе, предположительно вызван так называемым «британским штаммом», выявленным в 2013 году. Этот штамм в настоящее время ответственен за большинство случаев W-МИ [21]. Однако во многих странах процент случаев W-МИ преобладал среди пожилых людей, например как в Европе в целом, так и в отдельных европейских странах [36]. Серогруппа W в период с 2010 по 2019 год преобладала в странах Европы: Нидерланды — 50%, Швеция — 41%, Соединенное Королевство — 23%, Испания — 20%. На других территориях доля W-МИ составила: Чили — 44%, Австралия — 36%, Аргентина — 34%, страны «менингитного пояса Африки» — 19%, Южная Африка — 19%, Израиль — 14%, РФ — 8%, Канада — 8%, США — 5%, Бразилия — 4% [72]. Согласно проведенному анализу Pardo de Santayana С. и соавт. (2023) серогруппа W равномерно распределялась во всех возрастных группах заболевших [72].

Серогруппа Y не вызывала глобальной озадаченности до 1990 годов, однако в период 1992–1996 годов во время плановых исследований, проводимых Центрами по контролю и профилактики заболеваемости, отмечен рост заболеваемости менингококковой инфекцией, ассоциированной с серогруппой Y (Y-МИ), в США (примерно 26% от общего числа собранных изолятов менингококка). С 1995 по 2012 год в Европе наблюдался стабильный, хотя и незначительный рост числа

случаев, связанных с изолятами серогруппы Y [102]. В Англии и Уэльсе заболеваемость Y-МИ заметно возросла из-за распространения сиквенс-типа ST-1655: с 34 случаев (3%) в 2007 году до 65 случаев (6%) в 2009 году. Этот рост стал максимальным за последние три десятилетия [47]. В Европе наибольшие проблемы с Y-МИ наблюдаются в скандинавских странах. В Швеции в 2012 году серогруппа Y стала преобладающей, при этом уровень заболеваемости достиг 0,46 случая на 100 тыс. населения, что свидетельствует о серьезной эпидемиологической ситуации в регионе [98]. Доля серогруппы Y в период с 2010 по 2019 год в Южной Африке составила — 17%, Канаде — 17%, Австралии — 16%, США — 15%, Европе — 12%, Израиле — 8%, Чили — 4%, при этом в Норвегии заняла лидирующую позицию — 46%. Серогруппа Y часто сопровождалась высоким процентом МИ среди пожилых людей [72].

При анализе летальности была проанализирована работа T. Nakamura и соавт. (2021). В исследовании T. Nakamura и соавт. (2021), проведенном в период с 2014 по 2019 год с участием 58 стран, было установлено, что в структуре летальности от менингита из числа 137 000 случаев 44,6% ($n = 61\ 386$) были зарегистрированы в странах «менингитного пояса Африки». Более половины случаев — 56,6% ($n = 77\ 873$) — были зарегистрированы среди детей в возрасте до 1 года. Среди случаев с подозрением на менингит 8,6% ($n = 11\ 798$) были классифицированы как вероятный бактериальный менингит. В 30,3% ($n = 3576$) этих случаев был выявлен один из трех бактериальных патогенов, а именно *Streptococcus pneumoniae* — 60,9% ($n = 2177$), *Haemophilus influenzae* — 17,7% ($n = 633$) и *N. meningitidis* — 21,4% ($n = 766$). Среди подтвержденных случаев бактериального менингита с известным исходом 11,0% закончились летальным исходом; коэффициент летальности варьировал в зависимости от возбудителя (*S. pneumoniae* — 12,2%; *H. Influenzae* — 6,1%; *N. meningitidis* — 11,0%) [64].

При более глубоком анализе, проведенном GBD (Global Burden of Diseases; Глобальное бремя болезней), в 2019 году было зарегистрировано 236 000 смертей (95% доверительный интервал (ДИ) 204 000–277 000) и 2,51 млн случаев, связанных с менингитом, во всем мире. Наибольшее бремя в 2019 году ложилось

на возрастную группу детей младше 5 лет: 112 000 смертей. В сравнении с 1990 годом средний показатель смертности снизился с 7,5 на 100 тыс. населения до 3,3 на 100 тыс. населения в 2019 году. Летальность от МИ составила 13,6%. В период с 1990 по 2019 год наблюдается снижение доли смертности от МИ на 72,3% [34].

В период с 2006 по 2011 год в Канаде средний коэффициент летальности составил 8,1%, что привело к 94 смертям в период 1995 по 2012 год [78]. Во Франции показатель летальности в 2014–2016 годах составлял от 10 до 40% [38]. В Аргентине с 2010 по 2019 год средний уровень смертности от заболевания достигал 8,5% [68]. В Испании с 1997 по 2018 год от МИ умерло 1159 человек, что соответствует уровню смертности 0,12 случая на 100 тыс. населения. Этот показатель с 95% ДИ 0,12–0,13 демонстрирует относительно стабильную смертность на протяжении всего периода [103]. В соответствии с данными Surveillance Atlas of Infectious Diseases (Атлас эпиднадзора за инфекционными заболеваниями), наибольшие показатели летальности в Европе за период с 2018 по 2022 год демонстрировали Бельгия в 2022 году — 19%, Венгрия в 2021 году — 26,7%, Ирландия в 2022 году — 25%, Латвия в 2022 году — 25%, Литва в 2018 году — 21,7%, Румыния в 2021 году — 33,3%, Словакия в 2022 году — 39,3%, в 2020 году — 25% и в 2019 году 21,4% [36].

Глобальная стратегия по противодействию эпидемиям охватывает три основных направления работы. В первую очередь она нацелена на полное искоренение вспышек бактериального менингита. Важнейшим аспектом является существенное сокращение заболеваемости и смертности от форм болезни, которые можно предотвратить с помощью вакцинации. Не менее значимой задачей выступает уменьшение инвалидности и повышение качества жизни среди тех, кто перенес острый менингит и сумел преодолеть его последствия. Эти стратегические цели направлены на достижение значительного прогресса в борьбе с эпидемией и улучшение общественного здоровья на глобальном уровне [34]. Основное внимание в инфекционной патологии гнойных бактериальных менингитов (ГБМ) уделяется рассмотрению менингитов, вызванных *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *S. agalactiae* [37]. Глобальная дорожная карта Всемирной

организации здравоохранения (ВОЗ) «Победить менингит к 2030 году» была представлена на рассмотрение в 2020 году [37]. В Глобальной дорожной карте изложены подробные рекомендации, которые, в свою очередь, ложатся в основу региональных планов работы медицинского сообщества по взятию под контроль заболеваемости менингитами [37].

Для предотвращения распространения МИ применяются различные методы профилактики. Профилактика антибиотиками (химиопрофилактика) рекомендована членам семьи и лицам, находившимся в контакте с больным МИ. В качестве химиопрофилактики используются ципрофлоксацин, цефтриаксон, рифампицин, азитромицин. Предпочтительность препарата зависит от возраста контактного лица и антибиотикорезистентности. В длительных очагах и эпидемиях химиопрофилактика не используется [29]. Однако главной мерой борьбы с МИ является вакцинопрофилактика. Менингококковые полисахаридные вакцины стали доступны с 1970-х годов. Четырехвалентные полисахаридные вакцины серогрупп А, С, W, Y были лицензированы в 1980-х годах. Главными минусами этих вакцин являлась низкая иммуногенность у детей до 2 лет, отсутствие иммунологической памяти, в некоторых случаях гипореактивность. Это привело к разработке конъюгированных вакцин, в которых капсульный полисахарид ковалентно связан с белком-носителем [8, 54].

В 1999 году был отмечен резкий рост С-МИ в Великобритании, что привело к созданию первой конъюгированной вакцины, направленной на менингококк серогруппы С [17, 44, 100, 107]. Для плановой иммунизации детей от 4 месяцев до 18 лет были разработаны и внедрены три менингококковые вакцины: Meningitec (Nuron Biotech, ранее Pfizer, Бельгия), Menjugate (GSK Vaccines, ранее Novartis, Италия) и NeisVac-C (Pfizer, ранее Baxter, Германия). Все вакцины прошли лицензирование. Они обладали высокой эффективностью и позволили снизить число случаев заболевания МИ [19]. В этом же году Великобритания ввела иммунизацию С-менингококковой вакциной в программу плановой иммунизации младенцев, а затем внедрила ее в программу догоняющей вакцинации для всего детского населения с 1 года до 17 лет [21]. В 2000–2010 годах были лицензированы

моновалентные (А и С) и четырехвалентные (А, С, Y, W) конъюгированные вакцины [54, 84]. Первая вакцина против серотипов А, С, W, Y была лицензирована в США в 2005 году. Сегодня она рекомендована для детей от 9 до 23 месяцев (двукратно) и взрослых от 2 до 55 лет (однократно). Многие страны, включая Аргентину и Швейцарию, уже интегрировали эту вакцину в национальные программы иммунизации, обеспечивая защиту как младенцам, так и подросткам. Вакцинация доступна для различных возрастных групп в зависимости от рекомендаций [77].

Как было сказано выше, Африканский регион к югу от Сахары десятилетиями страдал от А-МИ [28] в «менингитном поясе Африки», поражающей миллионы детей и молодых людей. Отсутствие надлежащего медицинского обслуживания приводит к высоким показателям летальности [73]. Сезоны засухи ослабляют эпителий носоглотки, увеличивая вероятность инвазии возбудителя. Отсутствие конъюгированной вакцины против серогруппы А приводило к использованию простых полисахаридных вакцин, что повлекло за собой отсутствие как длительного поствакцинального иммунитета, так и влияния на носительство [28]. Внедрение конъюгированных вакцин, согласно мировому опыту, способствует как снижению заболеваемости и их ликвидации на территориях, так и изменению географического распределения штаммов [73]. Компания вакцинопрофилактики MenAfriVac (SIPL, Индия) значительно снизила показатели заболеваемости и носительства [28]. Только благодаря успешной программе внедрения вакцины MenAfriVac (SIPL, Индия) отмечено улучшение эпидемической ситуации [73]. Сегодня серогруппа А практически исчезла в «менингитном поясе Африки» и свободную нишу заняли серогруппы С и W [73].

В 2010 году в Бразилии введена плановая вакцинация С-конъюгированной вакциной младенцев в 3 и 5 месяцев и ревакцинацией в 12–15 месяцев. Эта стратегия оказала лучшее влияние на заболеваемость С-МИ. Далее в Бразилии внедрили вакцинацию против С-МИ в возрасте 12–13 лет с 2017 года и в 2020 году в возрасте 9–10 лет [21].

Создание полисахаридной вакцины против менингококка серогруппы В (В-менингококк) представляло собой сложность, так как полисахаридные белки В-менингококка обладают структурным сходством капсульного полисахарида возбудителя с молекулами адгезии нервных клеток человека, что снижает иммуногенность вакцины и способствует развитию аутоиммунной агрессии [40, 92, 104]. Иммунизация такой вакциной беременных может привести к нарушению развития центральной нервной системы плода. В научной литературе велись споры о возможности ее применения с проведением исследований, подтверждающих ее безопасность, но большинство профильных специалистов и экспертов решительно против использования полисахаридной В-менингококковой вакцины [59].

Новой целью для создания В-менингококковой вакцины выбраны белки везикулы наружной мембраны [28]. В-менингококк был первым микроорганизмом, подвергнутым скринингу методом «обратной вакцинологии», который впоследствии привел к разработке В-менингококковой вакцины [40]. При «обратной вакцинологии» секвенирование генома и биоинформатика используются для идентификации потенциальных вакцинных антигенов, которые затем тестируются на их способность продуцировать бактерицидные антитела [19]. Из 350 проанализированных рекомбинантных антигенов только 28 выбраны как потенциальные мишени на разработку вакцин против В-МИ [59].

Секвенирование генома может выявить генетическое разнообразие менингококка, которое накапливается в процессе взаимодействия с организмом человека и передачи возбудителя. Скопление изолятов с низким генетическим разнообразием может указывать на повышенную передачу патогена, что может привести к локальным вспышкам или распространению их клонов. В США, где был первый опыт использования В-менингококковой вакцины, вспышки МИ являются чрезвычайными ситуациями в области здравоохранения и сопровождаются высокой летальностью. Предвестниками эпидемии в США, где впервые была проведена вакцинопрофилактика В-менингококковой вакциной в очаге, принято считать доминирование серогруппы в течение 3 месяцев и возникновение очагов заболевания по 2–3 случая [40, 80].

Основным вспомогательным ресурсом для анализа генетических последовательностей является интернет-база данных (БД) PubMLST <https://pubmlst.org/>. Веб-сайт PubMLST.org позволяет получить характеристику полногеномных последовательностей и их сравнение от генетической изменчивости до устойчивости к противомикробным препаратам и разработки вакцин [81].

На сегодняшний день определены белки, на которые следует акцентировать внимание при разработке В-вакцин [104]. Наиболее иммуногенные антигены были объединены для обеспечения широкой защиты от инвазивных штаммов В-менингококка [40]. Ниже информация о В-менингококковых вакцинах будет представлена подробнее.

В исследовании, проведенном N. MacAlasdair и соавт. (2021) на 2838 штаммах *N. meningitidis*, полученных из трех регионов Буркина-Фасо в период внедрения вакцины против *N. meningitidis* серогруппы А (2009–2012 годы), продемонстрированы существенные различия в уровнях рекомбинации между различными кластерами, что свидетельствует об интенсивной и постоянной адаптации возбудителя к хозяину. На примере узких географических и временных ограничений линии *N. meningitidis* существенно различаются по своей склонности к рекомбинации [54]. Проблема с разработкой менингококковых вакцин широкого спектра действия заключается в значительной вариабельности антигена [40]. N. MacAlasdair и соавт. (2021) в своих исследованиях продемонстрировали динамичность и гибкость генома менингококка. Вирулентные штаммы, циркулирующие в популяции, могут изменить капсулу, а менее вирулентные, не охваченные актуальными вакцинами, могут приобрести вирулентность (Barnes и соавт., 2017; Brynildsrud и соавт., 2019) [13, 97]. Все вышесказанное обусловлено способностью менингококка трансформироваться естественным образом и легко рекомбинировать свои ДНК друг с другом (Oberfell and Seifert, 2015 [70]). Механизмы рекомбинации описаны в работах Schoen и соавт. (2009) [88], Marri и соавт. (2010) [55], Joseph и соавт. (2011) [44, 54]. Изменение факторов патогенности и генов вирулентности менингококка усложняют разработку универсальных

вакцин [73]. Даже незначительные мутации в вакцинных штаммах могут снизить бактерицидную активность вакцины и предоставлять возбудителю возможность уклонения от иммунобиологических препаратов [104]. У менингококка часто встречаются горизонтальный перенос генов и спонтанные хромосомные мутации. Это иллюстрируется неожиданными всплесками распространенности менингококковых серогрупп [21]. Недавно продемонстрирован потенциал полногеномного секвенирования для точной генетической характеристики изолятов менингококкового носительства. Изоляты могут быть охарактеризованы на основе полиморфизмов, а родственные группы организованы в клональные комплексы (КК). КК изолятов носительства более гетерогенны, чем КК, связанные с изолятами ГФМИ, предположительно из-за отсутствия селективного деления [12]. Определение влияния вакцин на носительство необходимо для установления их потенциального действия на заболевание на популяционном уровне. Факторы, связанные с патофизиологией носительства, такие как прикрепление бактерий к эпителиальным клеткам и возможность инвазии в кровотоки или другие эпителиальные поверхности, до конца не изучены. В развитых странах начинает преобладать тенденция к омоложению бактерионосительства. Также стоит обратить внимание на социальные факторы, влияющие на распространение инфекции [28]. Носительство характерно для студентов и подростков, которые подвержены социальным факторам риска. Эта возрастная группа несет большую ответственность за распространение МИ среди населения. В Великобритании, Нидерландах и Италии массовая вакцинация групп риска носительства менингококка привела к коллективной защите непривитых лиц [12]. В работе Р. Valmer и соавт. (2018) описан ряд проведенных исследований, направленных на изучение коллективного иммунитета, которые продемонстрировали, что с помощью вакцинопрофилактики против МИ можно снизить число бактерионосительства среди населения. Необходима целевая вакцинация, направленная на группы риска бактерионосительства для более эффективной работы с данной проблемой. Эталонными исследованиями эффективности вакцин

против бактерионосительства являются исследования с вакцинами против А- и С-серогрупп менингококка [12].

Здравоохранение США рекомендует обязательное просвещение о плановой вакцинации против МИ среди студентов [86]. С 2019 года активно ведется обсуждение включения иммунизации против МИ среди студентов [86]. Однако I.L. Leeds и соавт. (2019) утверждают об отсутствии экономической эффективности в вакцинации абитуриентов, основываясь на данных по заболеваемости студентов и снижению поствакцинального иммунитета во времени [51].

Из-за низкого экономического статуса в ряде развивающихся стран оценка эффективности вакцин представляется сложной в связи с отсутствием БД [90]. На время эпидемии COVID-19 множество дозорных пунктов МИ в разных странах переквалифицировались в «COVID», из-за чего возникла сложность с проведением эпидемиологического анализа ситуации по МИ [64]. Наличие пробелов в эпидемиологическом надзоре некоторых стран в настоящее время не позволяет давать надежных глобальных оценок бремени МИ. Показатели заболеваемости сильно различаются в зависимости от географического распределения, времени года и уровня экономического развития стран [12]. Отсутствие данных о бремени МИ во многих странах затрудняют внедрение эффективных вакцин. Исследователи говорят о необходимости совершенствования системы эпидемиологического надзора, усиления координации его глобальной сети и необходимости наращивать лабораторный потенциал [90].

Основная цель вакцинопрофилактики: снижение риска заражения ГФМИ, снижение носительства и защита от дальнейшей передачи менингококка, особенно гиперинвазивных клонов [21]. Избирать мишенью вакцинации рекомендовано серогруппу, преобладающую в регионе [12].

Конъюгированные менингококковые вакцины на основе углеводов производятся путем конъюгации экстрагированных полисахаридов с белком. Для этого типа вакцин использовались три белка-носителя: ТТ (*tetanus toxoid*, столбнячный анатоксин), ДТ (*diphtheria toxoids*, дифтерийный анатоксин), CRM 197 (*Cross Reacting Material 197*) [16, 19].

В настоящее время доступны четырехвалентные конъюгированные вакцины: MenACWY-D (Menactra, Sanofi Pasteur, США) одобрена в 2005 году, первая лицензированная вакцина этого типа, MenACWY-CRM (Menveo, Novartis Vaccines and Diagnostics, США) одобрена в 2010 году и две вакцины MenACWY-TT (Nimenrix, GlaxoSmithKline Biologicals, Бельгия, и MenQuadfi, США) одобрены в 2012 и в 2020 годах соответственно [16, 19] Полисахаридные конъюгированные вакцины против МИ на сегодняшний день демонстрируют эталонную безопасность [29].

Вакцины против серогрупп А, С, W, Y активно применяются в Австралии Menactra (Sanofi Pasteur, США), Menveo (Novartis Vaccines and Diagnostics, США), Nimenrix (GlaxoSmithKline, США), Menomune (Sanofi Pasteur, США), Mencevax (GlaxoSmithKline, Бельгия); в Канаде Menactra (Sanofi Pasteur, США), Menveo (Novartis Vaccines and Diagnostics, США), Nimenrix (GlaxoSmithKline, США), Menomune (Sanofi Pasteur, США); в Великобритании Menveo (Novartis Vaccines and Diagnostics, США), Nimenrix (GlaxoSmithKline, США); в США Menactra (Sanofi Pasteur, США), Menveo (Novartis Vaccines and Diagnostics, США), Menomune (Sanofi Pasteur, США). В свою очередь в США также применяется вакцина против серогрупп С и Y MenHibrix [29].

Мультивалентные вакцины против МИ на основе углеводов в настоящее время лицензированы или находятся в стадии разработки. Разработаны две комбинированные менингококковые вакцины: бивалентная Men C/Hib (Menitorix, GlaxoSmithKline, Великобритания) и трехвалентная Men CY/Hib (MenHibrix, GlaxoSmithKline, США). Menitorix была создана специально для национальных программ иммунизации Великобритании и Австралии. MenHibrix в настоящее время не производится и снята с рынка. Обе вакцины представляют собой конъюгированные препараты, предназначенные для профилактики менингита и гемофильной инфекции. [19].

Чтобы лучше понять значение МИ на территории РФ, ниже представлены исторические данные, заболеваемость и летальность, а также профилактические меры, действующие на территории нашей страны.

1.2. Менингококковая инфекция в Российской Федерации, заболеваемость, летальность, профилактика

МИ в РФ имеет длительную историю. Первая вспышка МИ в нашей стране зафиксирована в 1863 году в Калужской губернии. С 1864 по 1870 год эпидемия, достигшая пика в 1868 году, распространилась на Москву и Санкт-Петербург. Об этом свидетельствуют исторические данные, представленные исследователями В.А. Трейтером (1920) и И.А. Добрейцером [5]. До 1905 года эпидемий «эпидемического цереброспинального менингита» не фиксировалось. С 1902 года заболеваемость начала расти, начав с западных регионов и постепенно распространяясь на восток. Эпидемия характеризовалась отдельными волнами в периоды 1902–1907, 1914–1920 и 1924–1942 годов, достигнув пика в 1931 году [5]. В годы Великой Отечественной войны эпидемия усугубилась многочисленными социальными потрясениями: массовые миграции населения и смешение жителей городов и сел с различным уровнем иммунитета способствовали ее распространению. Эпидемия не прекращалась до самого окончания войны [5].

Первое исследование серогрупп менингококка в нашей стране датируется серединой 1920-х годов. В 1931 году в Москве, когда заболеваемость достигла пика, 80% выделенных от больных штаммов принадлежали к серогруппе А [5]. В 80-е годы, на фоне снижения заболеваемости менингококком серогруппы А, наблюдалось увеличение числа случаев, вызванных серогруппами В и С [5]. В период с 2002 по 2012 год наблюдалось увеличение заболеваемости ГФМИ, где доминировала серогруппа С, составляя 20% случаев. В настоящее время серогруппа В — основной возбудитель ГФМИ в большинстве стран. В РФ в указанный период она занимала 2-е место после серогруппы А, составляя 28,4% среди подтвержденных случаев [5]. В РФ наблюдается гетерагенное распределение серогрупп менингококка. [5]. Треть штаммов менингококков серогруппы В и С принадлежит к генетическому комплексу ST41/44, который распространен по всему миру и вызывает ГФМИ. Еще треть выявленных клонов — новые,

с неизвестным потенциалом патогенности. Существует риск появления среди циркулирующих штаммов менингококка новых гиперинвазивных вариантов [5].

В РФ в первые 50 лет XX века сохранялась сложная эпидемическая ситуация по МИ. В первые три десятилетия этого периода болезнь проявлялась локальными вспышками, постепенно распространяясь на новые территории [5]. В РФ зафиксированы периодические подъемы заболеваемости МИ с интервалом 10–25 лет. Особо выделялись две масштабные эпидемии: 1929–1932 и 1968–1984 годов. С 1991 года страна вошла в межэпидемический период. За последние 24 года, несмотря на отдельные вспышки, общая заболеваемость МИ демонстрирует устойчивое снижение [3].

Длительный межэпидемический период, низкие показатели заболеваемости (0,6 на 100 тыс. населения), на фоне которых возникают эпидемические подъемы заболеваемости, высокий уровень циркуляции менингококка серогруппы А (до 30%), наличие неблагополучных по МИ территорий, высокая доля (30%) выявленных впервые ST менингококка с неизвестными возможностями влияния на эпидемический процесс МИ указывают на вероятность возникновения нового очередного эпидемического подъема МИ на территории РФ в ближайшие 5–10 лет [3].

В 1978 году в РФ использовали французскую полисахаридную вакцину А+С производства компании Merieux. Вакцинация охватила около 20 тыс. детей 1–16 лет в Зее и двух поселках Хабаровского края, а также 25 тыс. детей 1–14 лет в Туве. Однократная иммунизация показала высокую эффективность, изменив эпидемическую обстановку в этих регионах. В 1980 году в эндемичных очагах и новых коллективах применили отечественную вакцину А, созданную по модифицированному методу Gotschlich в МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского. Контрольные испытания с участием более 42 тыс. человек продемонстрировали впечатляющую эффективность российской вакцины — 99,8% [5].

В РФ зарегистрированы и применяются:

1. Вакцина менингококковая группы А полисахаридная («Микроген», Россия);

2. МенингоВакА+С — вакцина менингококковая групп А и С полисахаридная («Микроген», Россия);
3. Менактра — вакцина менингококковая полисахаридная (серогрупп А, С, Y и W), конъюгированная с дифтерийным анатоксином (Sanofi Pasteur, США).

Профилактические мероприятия, направленные на контроль и профилактику МИ, отражены в Постановлении 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». Система профилактических мероприятий по контролю и предупреждению МИ реализуется по нескольким ключевым направлениям. Первостепенное значение имеет своевременное выявление случаев заболевания и носителей инфекции, что включает обязательную регистрацию и детальное эпидемиологическое расследование каждого случая. Важнейшим компонентом является лабораторный контроль, который обеспечивает своевременную диагностику заболевания, определение серогрупповой принадлежности возбудителя и мониторинг чувствительности к антибиотикам. В очагах инфекции проводится комплекс противоэпидемических мероприятий: строгая изоляция больных, медицинское наблюдение за контактными лицами, проведение экстренной профилактики и тщательные дезинфекционные мероприятия. Особое внимание уделяется профилактической вакцинации, которая включает плановую иммунизацию по эпидемическим показаниям, экстренную вакцинацию в очагах инфекции и определение приоритетных групп для иммунизации. Существенную роль играют гигиенические мероприятия: санитарно-просветительская работа среди населения, контроль за соблюдением санитарно-противоэпидемического режима и организация рационального режима труда и отдыха. Эффективный мониторинг эпидемиологической ситуации осуществляется через регулярный анализ показателей заболеваемости, сезонности, возрастной структуры заболевших и географического распространения инфекции. Такой комплексный подход к эпидемиологическому надзору обеспечивает своевременное выявление и

ликвидацию очагов инфекции, а также эффективное предупреждение распространения заболевания среди населения.

Также профилактика МИ в РФ регламентирована Национальным календарем профилактических прививок (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 06.12.2021 № 1122н). На некоторых территориях РФ внедрены региональные календари профилактических прививок, предусматривающие вакцинацию против МИ. Так, в Москве предусмотрено проведение иммунизации детей 3–6 лет против МИ перед поступлением в детские дошкольные образовательные организации.

На сегодняшний день на территории РФ зарегистрирована одна вакцина против В-МИ от 20.04.2022, однако для ее внедрения в практику здравоохранения и активного применения для вакцинации граждан РФ необходимо получение научно обоснованных данных. В этой связи целесообразным является изучение опыта внедрения и применения В-менингококковых вакцин за рубежом.

1.3. В-менингококковая инфекция:

значимость, распространенность, вакцинопрофилактика

Серогруппа В-менингококка вносит значительный вклад в мировую заболеваемость МИ. В период 2010–2019 годов она была преобладающей серогруппой в Европе, Израиле, Южной Корее, Австралии, Новой Зеландии и США. Хотя серогруппа В преобладала по всей Европе, во многих странах, включая Великобританию, Францию и Германию, число случаев В-МИ со временем сократилось. В других европейских странах, включая Польшу и Италию, число случаев заболевания оставалось стабильным в период с 2010 по 2018 год. В последние годы В-МИ преобладала в Южной Африке, РФ и Китае. В 2017–2019 годах на серогруппу В приходился самый высокий процент случаев МИ почти во всех странах мира. В число этих стран в 2018 году входили Бразилия — 15%, Швеция — 10%, Норвегия — 35%, Нидерланды — 36% и Чехия — 43%. В отличие от других регионов мира, в 2019 году серогруппа В не вызывала МИ в странах «менингитного пояса Африки». В 2018 году в РФ 37% случаев имели неустановленную серогруппу, среди оставшихся наибольший процент составляла

серогруппа В — 27% [72]. МИ, вызванная В-менингококком, преимущественно распространена среди детского населения, в особенности у младенцев до 1 года [8, 40]. В связи с распространённостью В-МИ в мире, главной задачей мирового научного сообщества являлось создание эффективной и безопасной вакцины.

Система типирования антигена (MATS — Meningococcal Antigen Typing System) разработана и стандартизирована во всем мире для прогнозирования эффективности белковых вакцин. Она объединяет ИФА (иммунофлуоресцентный анализ) с измерением перекрестной реактивности для трех белковых антигенов вакцины 4СMenВ (fHBP, NadA и NHBA) с помощью генетического типирования области PorA, для предсказания восприимчивости штаммов. Основной проблемой программы MATS является то, что он может предсказать охват только культивируемых штаммов менингококка, но не на подтвержденные полимеразной цепной реакцией (ПЦР) случаи, на которые приходится около 50%. В следствии этого была создана новая система gMATS, которая обходит эту проблему путем прогнозирования охвата вакцинацией с использованием последовательностей fHBP, NHBA и антигенов NadA, сравнивая их с последовательностями в БД PubMLST [40].

Первые вакцины против В-менингококка разработаны в 1970-х годах для борьбы с крупными вспышками В-МИ. В них использовались везикулы внешней мембраны дикого штамма, но они обеспечивали незначительную перекрестную защиту от других штаммов В-менингококка, циркулирующих в популяции. Вакцина VA-MENGOС-BC (Instituto Finley, Куба) — первая везикулярная вакцина против В-МИ, лицензированная в 1989 году. Белки везикул внешней мембраны, полученные в процессе экстракции, объединяют с полисахаридом серогруппы С и абсорбируют с консервантом. В эту вакцину включены пять мембранных белков (FetA, PorA, PorB, RmpM и Opс) [58]. Эффективность вакцин, направленных на белки везикул внешней мембраны, считают ограниченной с точки зрения охвата штаммов в сравнении с конъюгированными вакцинами, что связано с высоким уровнем вариабельности белков наружной мембраны под давлением иммунного ответа [75].

Первоначально VA-MENGOC-BC оценивали в кластерном рандомизированном исследовании, проведенном в период с 1987 по 1989 год среди 133 600 детей в возрасте от 10 до 14 лет по схеме двух доз. Эффективность вакцины против В-МИ оценивалась в 83%. Помимо эффективности, продемонстрировано, что вакцина вырабатывает длительно действующие бактерицидные и специфические антитела против нескольких штаммов серогруппы В. После успешных испытаний эффективности Куба провела массовую вакцинацию в 1989 и 1990 годах, начав с возрастной группы 10–14 лет. Эффективность вакцины составила 92%. Затем вакцину ввели 3 572 900 младенцам, детям и подросткам в возрасте от 3 месяцев до 20 лет, после чего она была включена в национальный график вакцинации для детей в возрасте 3 месяцев [76]. Совокупное влияние на заболеваемость В-МИ составило более 95%. VA-MENGOC-BC — самая широко применяемая в мире вакцина против В-МИ. В Латинской Америке было введено более 60 млн доз. Вакцина и технология протеолипосомы, на которой она основана, оказали влияние и продолжают оказывать его не только в отношении МИ, но и в отношении разработки других вакцин и адъювантов [91].

При вспышке в Новой Зеландии в начале 2000-х годов была разработана и применена вакцина MenNZB (GlaxoSmithKline Biologicals, Новая Зеландия) на основе вакцины VA-MENGOC-BC [40, 76]. По данным литературы за период с 2001 года по июнь 2006 года, эффективность MeNZB составила 75% (95% ДИ 52–85%). Два года спустя эффективность против штаммоспецифичных заболеваний у людей в возрасте от 6 месяцев до 19 лет составила 68%. Однако в целом влияние MeNZB на эпидемию было умеренным. К тому времени, когда MeNZB была разработана, протестирована и внедрена, эпидемия пошла на спад [76].

На сегодняшний день лицензированы две белковые вакцины против В-менингококка — 4CMenB и MenB-fHbP. Наиболее актуальная В-менингококковая вакцина 4CMenB (Бексеро, Вехсеро, GSK, Италия) включает в себя три белка: NadA (нейссерияльный адгезин А), NHBA (нейссерияльный гепарин-связывающий антиген), fHbp (белок, связывающий фактор Н), а также

везикулу внешней мембраны менингококка, вызвавшего вспышку в Новой Зеландии, содержащую PorA P1 [73]. NadA участвует в бактериальной адгезии и проникновении в эпителий, а также является важным фактором вирулентности менингококка. NHBA способствует проникновению менингококка в эпителиальные клетки и позволяет связывать гепарин человека, увеличивая устойчивость менингококка к бактерицидной активности. Белок fHBP способствует выживанию бактерий и понижению регуляции пути комплемента хозяина. Он классифицируется на подсемейства v0.2, v.3, v.1, внутри которых наблюдается перекрестная реактивность. Липидирование N-конца белка способно увеличивать воздействие антигена на иммунную систему. PorA является ключевым белком внешней мембраны менингококка. Он обладает сильной взаимосвязью с антителами и бактерицидной активностью. PorA высоковариабелен из-за областей VR1 и VR2 на вершинах двух экспонированных на поверхности белковых петель. Несмотря на способность вызывать сильные бактерицидные реакции, антитела, специфичные этому белку, обладают ограниченной перекрестной реактивностью, что обеспечивает защиту ограничено гомологичных штаммов [104].

После того как вакцина MeNZB помогла справиться со вспышкой В-МИ в Новой Зеландии, дополнительные исследования и разработки привели к лицензированию четырехкомпонентной вакцины 4CMenB [40, 76]. Вакцина 4CMenB лицензирована в Европе в 2013 году. В отличие от конъюгированных вакцин, 4CMenB одобрена для младенцев в возрасте от 2 месяцев [17, 40, 70]. В 2015 году Великобритания стала первой страной, внедрившей 4CMenB в национальный календарь прививок для младенцев. Вакцинация проходит по стандартной схеме 3+1, по сокращенному графику 2+1 на основании исследований иммуногенности и реактогенности. За миллион доз, введенных младенцам в Великобритании, не было выявлено проблем с безопасностью использования вакцины. Эффективность двух доз вакцины 4CMenB у младенцев составляет 82,9% [40].

Предлагается иммунизация беременных женщин от В-МИ с целью защиты младенца в послеродовом периоде. Однако это признано экономически

неэффективным, так как в дальнейшем потребуются вакцинация младенцев. Усиление иммунитета рекомендуется в 12 месяцев, это способствует усилению бактерицидных реакций и сохранению иммунитета до 24 месяца жизни. Введение дополнительной дозы в возрасте 40–44 месяцев, во время грудного вскармливания, способствует стимуляции затухающего иммунитета. Предположительно идеальной схемой иммунизации считаются 2, 4, 12 месяцев и ревакцинация в раннем подростковом возрасте (Jafri и соавт., 2013) [104].

Вакцинация 4СМенВ в настоящее время одобрена более чем в 40 странах мира, но лишь немногие внедрили ее в национальный календарь иммунизации [40]. На сегодняшний день вакцина применяется в Андорре (с 2016 года), Ирландии (с 2016 года), Италии (с 2017 года), Сан-Марино (с 2017 года), Литве (с 2018 года), Великобритании (с 2015 года), США (с 2019 года), Южной Австралии (с 2019 года) [73]. Также рекомендовано к внедрению, но не финансируется государством: Австрия, Чехия, Германия, Канада [40].

В США иммунизацию с использованием 4СМенВ одобрили в январе 2015 года для возрастной категории от 10 до 25 лет [40, 92]. В том же году вакцина 4СМенВ впервые была использована с целью ликвидации вспышки в США [73]. Опыт использования В-менингококковой вакцины при вспышке среди студентов в США при проведении вакцинации 3525 контактных лиц продемонстрировал отсутствие случаев заболеваний после вакцинации [104]. Применение вакцины 4СМенВ среди студентов снизило носительство менингококка до 30% [92].

Южная Австралия ввела вакцинацию 4СМенВ в национальный календарь иммунизации для детей от 2 месяцев и в школьную программу иммунизации. На сегодняшний день продолжаются активные исследования популяционного иммунитета. В исследовании носительства «В Part of It» приняли участие около 25 тыс. подростков, одна группа из которых получила две дозы 4СМенВ с интервалом в два месяца, а другая была контрольной группой без вакцинации. Мазок из зева брался в начале исследования и через 12 месяцев. Результаты показали отсутствие различий между вакцинированными и невакцинированными группами. Эти результаты демонстрируют отсутствие эффективности против

носительства и предотвращения передачи менингококка [28]. S. Schaffer DeRoo и соавт. (2021) сообщают о возможности профилактики носительства с помощью В-менингококковой вакцины [86].

В научных публикациях есть информация о влиянии вакцины 4СMenВ на носительские штаммы, ассоциированные с ГФМИ [61]. В исследовании М. McMillan и соавт. (2022) были включены 4104 участника в 2018 году, 2690 в 2019 году и 1338 в 2020 году. Доля вакцинированных 4СMenВ увеличилась с 43% в 2018 году до 78% в 2019 году и 76% в 2020 году. Распространенность носительства менингококка в 2018 году составила 225/4104 (5,5%). Была небольшая разница между распространенностью носительства в 2019 году (134/2690, 5,0%) и в 2020 году (68/1338, 5,1%) по сравнению с 2018 годом. Исходя из полученных данных, был сформулирован вывод, что вакцинация 4СMenВ не влияет на снижение носительства. Программы иммунизации 4СMenВ должны быть направлены на прямую (индивидуальную) защиту групп, подверженных наибольшему риску заболевания [60]. S. Sridhar и соавт. (2015) в своем исследовании также делают вывод о том, что целесообразность применения вакцины 4СMenВ должна быть обоснована для групп и времени риска на каждой отдельной территории [92]. Вопрос влияния В-менингококковых вакцин на бактерионосительство остается открытым и до конца не изученным [12].

В поствакцинальных реакциях на 4СMenВ отмечают повышение температуры до 39 °С. Также отмечают: боль, эритема, повышение температуры до 38,5 °С. Такие дети получают парацетамол для профилактики [40, 104]. Среди поствакцинальных реакций 4СMenВ не было отмечено повышенного риска судорог, болезни Кавасаки или синдрома внезапной детской смерти. Были выявлены 160 случаев местных реакций (стойкие узелки в месте инъекций, без других симптомов). В Германии постмаркетинговый надзор не выявил каких-либо проблем с безопасностью [40].

В Канаде после массовой вакцинации был проведен краткосрочный мониторинг безопасности, который выявил значительное число местных реакций и случаев лихорадки. Полученные данные полностью соответствовали результатам

клинических испытаний, что подтверждает их достоверность [40]. На сегодняшний день 4СМенВ — единственная вакцина против В-МИ, обладающая доказанной эффективностью и безопасностью [16].

Вторая вакцина MenB-fHBP (Труменба, Trumenba, Pfizer, США), несмотря на одобрение Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМЕА, Нидерланды) в 2017 году, не вошла ни в одну национальную и региональную программу иммунизации, но использовалась для борьбы со вспышками В-МИ в университетах США. Вакцина содержит два рекомбинантных белка fHBP: один из подсемейства fHBP А (А05) и один из подсемейства fHBP В (В01) [15, 40].

На веб-сайте PubMed опубликовано всего 76 статей о проведении исследований вакцины MenB-fHBP в период с 2013 по 2024 год, в то время как о вакцине 4СМенВ — 437 статьями с 2010 по 2024 год. Вероятнее всего, возможной причиной отсутствия включения данной вакцины в национальные календари иммунизации является недостаток информации о ее эффективности и безопасности. На сегодняшний день имеются сведения об эффективности у подростков, однако исследования продолжают проводиться. Согласно исследованию, проведенному J. Beeslaagi соавт. (2020), вакцина MenB-fHBP широко охватывает штаммы В-менингококка. Иммуный ответ наблюдается после введения двух и трех доз. Через месяц после проведения трехкратной вакцинации иммунный ответ наблюдался у 84,9–99,7% вакцинированных [15].

Недостатками вакцины против В-менингококка является следующее: вакцина охватывает лишь некоторые циркулирующие штаммы, требуются многократные дозы, быстро теряется защитный титр антител [90]. Для вакцины 4СМенВ проблемой являлось определение иммуногенности и участие в испытании младенцев. У младенцев часто возникали местные и системные реакции после иммунизации [59]. Насыщенность календаря иммунизации является следующей проблемой. Трудно найти подходящее время для иммунизации, не смещая другие важные месяцы вакцинопрофилактики. Решениями экономической выгоды представляются применение моновалентных вакцин, направленных на преобладающую серогруппу, и мультивалентных вакцин, охватывающих

большинство циркулирующих штаммов. Первый вариант требует надежных данных по эпидемиологическому надзору, второй — труднодостижимый. Использование как минимум двух разных вакцин представляется дорогостоящей и недоступной тактикой для большинства развивающихся стран [90].

J. Carr и соавт. описывают исследование, стартовавшее в 2020 году, проведение которого запланировано на группе 24 тыс. человек в возрасте от 16 до 19 лет. Проводилось определение распространенности носительства серогрупп B, C, W, Y, X менингококка через 12 месяцев после базовой вакцинации (через 6 месяцев после второй дозы вакцины) в группах вакцинированных 4CMenB и вакцинированных MenB-fHbp по сравнению с невакцинированной контрольной группой. Исследование не будет напрямую сравнивать группу вакцинированных 4CMenB с группой вакцинированных MenB-fHbp. О завершении исследования сведений найти не удалось [24].

В то же время растет интерес к использованию 4CMenB как средству защиты от гонококковой инфекции [40]. *N. meningitidis* и *N. gonorrhoeae* — два близкородственных вида, которые могли произойти от общего предка [18]. Генетический анализ *Neisseria* продемонстрировал их эволюционное сходство, в том числе генов вирулентности [75]. Ретроспективное исследование, проведенное в Нью-Йорке и Филадельфии, продемонстрировало статистическую значимость в снижении вероятности заражения гонококковой инфекцией после вакцинации 4CMenB на 36% [57]. В исследовании H. Petousis-Harris и соавт. (2017) продемонстрировано, что вероятность заболеть гонококковой инфекцией значительно ниже у лиц, вакцинированных B-менингококковой вакциной 4CMenB (95% ДИ 0,61–0,79) [74]. Актуальность вопроса эффективности иммунизации 4CMenB в качестве специфической профилактики гонококковой инфекции определяет высокая устойчивость штаммов к антибиотикам, что усложняет ее лечение. Разработка вакцин против гонококка ограничена из-за отсутствия убедительных доказательств возможности продолжительного иммунитета к возбудителю, однако это было оспорено за счет наличия везикул внешней мембраны, схожих с *N. meningitidis*. Предположительно, мишенью вакцины

является белок NHBA [50, 74]. Учитывая разработку новой пентавалентной вакцины MenABCWY, предполагается, что ее дополнительные преимущества могут выходить за рамки защиты от МИ и обеспечивать защиту от *N. gonorrhoeae* [100].

Разработка первых эффективных и безопасных белковых вакцин легла в основу дальнейших направлений в развитии вакцинопрофилактики, направленной на МИ.

1.4. Основные направления в развитии вакцинопрофилактики

Для достижения целей, поставленных инициативой ВОЗ «Победить менингит к 2030 году», необходимы доступные менингококковые вакцины, обладающие достаточным охватом для элиминации штаммов всех распространенных серогрупп менингококка, вызывающих ГФМИ [20].

Актуальные рекомендации по вакцинации против МИ в разных европейских странах можно найти на сайте ECDC <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1> [73].

Научное сообщество настаивает на разработке пентавалентной вакцины, направленной на серогруппы А, В, С, W, Y менингококка в течение 5–10 ближайших лет, обеспечивая тем самым более полный охват против самых распространенных серогрупп [102]. Разработка комбинированных вакцин упростит график вакцинации [85].

Для повышения иммуногенности вакцин менингококковые полисахариды предлагают конъюгировать с носителями наночастиц. Таким образом, полисахарид С-менингококка был конъюгирован с частицами, подобными полноразмерному гену *core* антигена гепатита В (НВс). Это приводило к образованию антиуглеводного IgG (иммуноглобулин) в 10 раз больше, в сравнении с неконъюгированным полисахаридом. Также конъюгация с НВс индуцировала переход к Th1-иммунному (клеточному) ответу, о чем свидетельствовала повышенная продукция подкласса IgG2a [19].

Потенциалом к разработке вакцин также обладают рецептор энтеробактина железа А (FetA), белок непрозрачности А (OpcA) менингококка. Они ограничивают перекрестную реакцию антигенов [104].

Три шестивалентные вакцины против распространенных инфекционных заболеваний (Infanrix hexa, GlaxoSmithKline Biologicals Бельгия, Hexyon/Hexacima/Hexaxim Sanofi, Франция и Vaxelis, Merck США, и Sanofi Pasteur, Канада) широко используются для рутинной вакцинации детей [16, 69]. Эти вакцины уже более 15 лет эффективно защищают от болезней, определенных ВОЗ, которые можно предотвратить, не влияя на другие графики иммунизации [16]. Для оптимизации вакцинопрофилактики начата разработка пентавалентных вакцин ABCYW (GlaxoSmithKline Biologicals, США) (2014) и ACYWX (India Private Limited, Мали) (2015) [99].

Пентавалентная менингококковая вакцина, от которой ожидается высокая эффективность и безопасность (MenABCWY, GlaxoSmithKline Biologicals, США), включает в себя ключевые компоненты вакцины 4CMenB и вакцины MenACWY-CRM [16, 19]. Комбинированная пентавалентная вакцина MenABCWY облегчит график вакцинации, особенно среди подростков [100]. В США продемонстрирован опыт использования двух менингококковых вакцин. При применении MenACWY-CRM и 4CMenB, количество лиц, прошедших вторую вакцинацию, снизилось [16].

В США из-за слишком высокой стоимости не все учебные организации способны организовать проведение массовой иммунизации. Из-за наличия платной медицины увеличиваются возможности отказа от иммунизации по личным соображениям. Существует большая вероятность того, что большинство изготовленных иммунобиологических препаратов останутся невостребованными. Многие студенты не в состоянии или не имеют желания оплачивать процедуру иммунизации больше номинальной стоимости. Вынесен ряд рекомендаций для внедрения в систему платного страхования, финансируемого учебными учреждениями, а именно: ежегодная оценка статуса иммунизации, организация работы центра здоровья, вывод предписаний учебным учреждениям с повышенным риском МИ и рекомендацией к использованию вакцин, наказание

для студентов, не выполняющих предписания по обязательной иммунизации, удобства в предоставлении иммунизации, строгий надзор за документами по иммунизации. Внедрение дополнительного медицинского страхования (ДМС) в систему для студентов является нецелесообразным из-за низкого востребования процедуры иммунизации [86].

Вакцина MenABCWY также уменьшит количество инъекций, необходимых подросткам, что потенциально улучшит соблюдение режима профилактики [56].

Основываясь на обширном клиническом опыте, вакцины MenACWY-CRM и 4CMenB имеют приемлемые профили безопасности, демонстрируют иммуногенность и широко используются, в том числе в национальных программах иммунизации в ряде стран [16]. Исследователи подтверждают высокую стойкость иммунного ответа после комплексной иммунизации MenACWY-CRM и 4CMenB [45, 84]. В ходе испытаний, которые проводились в 32 центрах Финляндии, Польши и США с августа 2014 года по март 2016 года, оценивалась устойчивость иммунитета при использовании двух вакцин одновременно. Результаты продемонстрировали высокий иммунный ответ [100].

Согласно данным X. Sáez-Llorens и соавт. (2018), вакцина MenABCWY обладает сильным иммунным ответом и хорошей переносимостью. Бустерная доза индуцирует устойчивый ответ против целевых серогрупп [85, 100]. MenABCWY может подходить для схем первичной бустерной вакцинации против МИ, включая схемы первичной иммунизации лицензированными вакцинами 4CMenB или MenACWY-CRM [94]. По данным T. Vesikari и соавт. (2021), после первой вакцинации антитела сохраняются до двух лет [100]. Ранее X. Sáez-Llorens и соавт. (2018) продемонстрировали, что антитела после вакцинации двухкратной–трехкратной вакцинации MenABCWY сохраняются до 4 лет [85]. Полученные результаты в США требуют дальнейшего изучения использования 2-дозовой вакцины MenABCWY с целью замены вакцины в национальных календарях плановой иммунизации против А-, С-, W-, Y-МИ в возрасте 11–12 лет, а также обеспечения защиты от заболеваний, вызванных серогруппой В менингококка, в раннем подростковом возрасте [94].

Большая часть поствакцинальных реакций MenABCWY наблюдалась в качестве локальной боли в месте вакцинации [100]. Значительно реже наблюдались системные поствакцинальные реакции (гриппоподобные симптомы). Длительность системных реакций составляла от 3 до 7 дней [45]. MenABCWY иммуногенна для детей, подростков и взрослых с приемлемым профилем безопасности и, по прогнозам, защищает от циркулирующих в настоящее время штаммов серогруппы B в США [94]. Текущие результаты исследований позволяют рассматривать потенциальное использование вакцин в популяции [45].

В исследовании L. Szenborn и соавт. (2018) при изучении иммуногенности пентавалентной вакцины ABCWY, в котором кормящие и беременные женщины не включались в исследование, 5 участниц забеременели. В результате отслеживания их дальнейшей судьбы было установлено, что у 4 женщин дети рождены без врожденных аномалий. Еще одна участница, родившая на 614-й день исследования, родила живого ребенка с врожденными аномалиями (дефекты позвонков, атрезия ануса, пороки сердца, трахеопищеводный свищ, аномалии почек и аномалии конечностей). Неизвестно наличие терапевтического лечения лекарственными средствами на период беременности у исследуемого [94].

Ранее вакцинация беременных женщин против коклюша, столбняка и гриппа продемонстрировала успешные результаты в отношении новорожденных детей, что позволяет предположить возможность внедрение вакцинопрофилактики против МИ для беременных женщин. В первые месяцы жизни младенца существенное влияние на иммунитет оказывают материнские IgG, которые депонируются через плаценту во время беременности. Введение вакцины во время беременности может привести к бустерной реакции и увеличению количества IgG. Необходимо учитывать группы риска для проведения вакцинации беременных и формирования иммунитета у детей до 3–4 месяцев. Вакцинация против МИ серогрупп A и B должна быть приоритетной у беременных женщин [8].

В 2011 году Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации выразила озабоченность по поводу отсутствия вакцины против X-МИ, учитывая ежегодные вспышки, вызываемые менингококком этой

серогруппы. Согласно исследованию глобального бремени болезней (*GBD, Global Burden of Disease*) 2016 года, рекомендовано расширить охват населения стран вакцинами [20].

В 2019 году в странах «менингитного пояса Африки» во время сезонного подъема заболеваемости было выявлено 15 324 случая подозрения на менингит. Преобладающей оказалась серогруппа С, которая составила 33% положительных анализов. Следом за ней шли серогруппы Х (12%) и W (10%) [20]. Несмотря на вакцинацию против менингококка серогруппы А, эпидемии, вызванные серогруппами С, W и Х, продолжают распространяться. Эти серогруппы становятся причиной до 60% всех подтвержденных случаев менингококкового заболевания [20]. Серогруппа Х менингококка вызывает вспышки заболевания в странах Африки к югу от Сахары. В развитых странах регистрируются лишь единичные, спорадические случаи этой инфекции [16]. Сохраняется явная потребность в охвате более широкого круга серогрупп для лучшего контроля МИ [16].

В настоящее время не существует вакцин против серогруппы Х [29]. Для достижения цели ликвидации эпидемических вспышек МИ в странах «менингитного пояса Африки» была разработана пентавалентная конъюгированная вакцина (NmCV-5 Serum Institute of India, Индия) для защиты от *N. meningitidis* серогрупп А, С, Y, W и Х. Полисахариды А и Х конъюгированы со столбнячным анатоксином (ТТ), полисахариды С, Y и W конъюгированы с рекомбинантным перекрестно-реактивным материалом 197 (rCRM 197 — нетоксичный генетический вариант дифтерийного токсина) [20]. В 2016 году было проведено первое тестирование пентавалентной вакцины NmCV в Африке и Индии. В исследовании продемонстрирована безопасность иммунобиологического препарата. Во II фазе подтверждены те же данные в отношении детей до 2 лет. На сегодняшний день ее исследования продолжаются [19, 20].

Создание пентавалентной вакцины против менингококка серогрупп А, С, W, Y, Х предложено на основе конъюгированной вакцины против А-МИ — MenAfriVac [19].

Как описано ранее, создание белковых вакцин сподвигло научное сообщество на создание пентавалентных вакцин, которые в дальнейшем будут способствовать большему охвату ответственных за МИ серогрупп, а также облегчат график иммунизации населения. В свою очередь, стоит уделить отдельное внимание роли неинкапсулированных штаммов в заболеваемости МИ.

1.5. Роль неинкапсулированных штаммов менингококка в заболеваемости менингококковой инфекцией

В научной литературе вклад неинкапсулированного менингококка в инфекционную патологию и влияние на него вакцинопрофилактики описан достаточно мало.

Первое описание МИ датируются 1805 годом в Европе и Северной Америке и 1905 годом в Африке. Множественные исследования генома подтверждают общее происхождение всех бактерий рода *Neisseria*. Более того, имеются подтверждения того, что *N. meningitidis* изначально была неинкапсулированным комменсалом человека, который со временем приобрел гены вирулентности, в том числе ответственные за синтез капсулы, путем горизонтального переноса генов от других бактерий, обитающих в носоглотке человека [30, 87, 101].

Менингококковая капсула является основным фактором вирулентности. Различия в генах капсульного синтеза делят менингококки на серогруппы, тогда как отсутствие генов синтеза подразумевает, что менингококк не инкапсулирован [83]. Капсула, имеет решающее значение для инвазии бактерий в кровотоки, где отсутствуют адекватные титры специфических защитных антител [9]. К. Diallo и соавт. (2018) описывают в своей работе успешное применение разработанных праймеров и зондов для метода ПЦР, определяющих наличие менингококкового носительства посредством геноспецифичности в 6 странах [30].

Экспрессия капсульного полисахарида подвержена частым фазовым вариациям [49]. Структура гена, отвечающего за капсулу, организована следующим образом: область А синтезирует полимер капсулы; область В (ctrEF) и область С (ctrABCD) кодируют транспорт полимера на поверхность бактериальной клетки; области D и

D' включают полную и укороченную версии гена эписимеразы UDP-галактозы (*galE1* и *galE2*); область E содержит ген *tex* с неизвестной функцией, являющийся гомологом фактора транскрипции. [14].

Выдвинуто две гипотезы о формировании капсульной структуры менингококка. Согласно гипотезе Schoen и соавт., приобретение *cps* — островка в наследственной непатогенной менингококковой линии, несущей локус *cn1*, — является результатом по крайней мере двух событий рекомбинации, которые привели к захвату региона AC и региона B, расположенных выше и ниже региона E (*tex*) соответственно. Вторая гипотеза предполагает, что как только образовался наследственный островок *cps*, эта структура стала донорской последовательностью для переноса *en bloc* в современные КК *N. meningitidis*. Доказательства этой гипотетической модели основаны на наблюдении, что аллели *galE1* и *galE2* филогенетически различны из-за различных ферментативных функций и что эти филогенетические отношения можно проследить через нулевые локусы капсулы и в *cps*-островках в различных КК *N. meningitidis* [14].

Описана модель, где нелегальная рекомбинация *cps*-островка в аллеле *galE* локуса *cn1* вызывает формирование укороченного локуса *galE2* в области D'. Этот процесс сопровождается захватом всего *cps*-островка целиком [14]. Три аллеля *cn1*, кодирующие варианты последовательности, были идентифицированы у *N. meningitidis*, а дополнительные аллели обнаружены у родственных, но неинкапсулированных в природе *N. lactamica* и *N. gonorrhoeae* [17]. Участок повторов генов фазовой вариабельности, связанных с взаимодействием бактерии и клеток, обнаруживаются как однонуклеотидные полиморфизмы [87]. Эволюционный анализ выявил, что менингококк получил *cps*-островок от потенциальных доноров, таких как *Pasteurella multocida* и *H. influenzae*. Механизмы формирования *cps*-островка остаются неизвестными. Смена серогруппы, особенно при переходе B или C на A, W или Y, сопровождается заменой всей синтетической области A, что свидетельствует о продолжающихся рекомбинационных процессах в этой зоне [14].

Неинкапсулированный менингококк, лишенный генов биосинтеза капсулы и содержащий нулевой локус капсулы (cni), преимущественно не патогенен. У него, как правило, отсутствуют регионы А, В, С и локус cps [33]. Также у неинкапсулированного менингококка есть единственная копия области D с интактным gale и областью E [14]. Данные о неинкапсулированных штаммах, вызывающих МИ без генетического островка, который кодирует синтез капсулы, подтверждают, что капсула необходима, но недостаточна для создания вирулентности [87]. Описаны генетические линии инвазивных неинкапсулированных изолятов, включающие линии, принадлежащие к типу последовательности (ST) ST — 192 (КК 192), ST — 198 (КК198), (ST — 53), ST — 1117, ST — 845, ST — 198, ST — 1136 и ST — 845 (КК 845) [17, 33].

От 10 до 25% населения являются носителями менингококка, однако переход от носительства к инвазии относительно редок [9, 17, 30]. Носительство неинкапсулированного менингококка, вероятно, индуцирует иммунитет против неинкапсулированного и инкапсулированного менингококка (Kremastinou и соавт., 1999) [48, 63]. Инфекции дыхательных путей, сопутствующие микозы способствуют проникновению неинкапсулированных штаммов в эпителиальные ткани носоглотки и системный кровоток, а влажный климат может предрасполагать к увеличению риска МИ и ее проявлению в виде носительства [30, 63].

Фарингеальное носительство *N. meningitidis* является необходимым условием инвазивного заболевания [35]. Менингококки, полученные от здоровых носителей, часто не поддаются серогруппированию из-за фазовых вариаций экспрессии капсулы, инактивации генов, участвующих в синтезе капсулы, генетических мобильных элементов, таких как последовательность вставки или отсутствие генов, необходимых для образования капсул, что приводит к фенотипу с нулевой капсулой [17]. Неинкапсулированный менингококк может иметь более низкую устойчивость к опосредованному антителами клиренсу со слизистой оболочкой, чем инкапсулированные, что приводит к изменению соотношения неинкапсулированных и инкапсулированных штаммов даже без конкуренции

между менингококковыми штаммами. Это может объяснить более низкую распространенность носительства негруппируемых штаммов в сухом климате, в то время как вирулентные менингококки не изменялись с течением времени [63].

Погодные условия, социальные факторы и наличие сопутствующих респираторных патологий могут способствовать передаче и адгезии на слизистой оболочке носоглотки менингококка [63]. Частота менингококкового носительства выше в закрытых или полужакрытых сообществах (военнослужащие, студенты вузов), а также при тесном контакте больных МИ. С носительством связаны несколько факторов риска, включая курение сигарет, воздействие пассивного курения, поцелуи и определенное социальное поведение, такое как посещение мест общественного питания или ночных клубов. Несколько микробиологических гипотез объясняют механизмы, с помощью которых сигаретный дым повреждает слизистую оболочку носоглотки, тем самым влияя на носительство. Дым ингибирует фагоцитарную активность нейтрофилов, ослабляет цитотоксичность естественных клеток-киллеров, снижает секрецию IgA, вызывает окислительный стресс и оказывает негативное влияние на иммунный ответ, включая реакцию на вакцинацию. Пассивное покрытие слизистой оболочки ротоглотки компонентами табачного дыма потенциально может усиливать связывание патогенных бактерий, в том числе менингококка [35].

Случаи рецидивирующей ГФМИ могут указывать на постоянное носительство при тесных контактах [33]. M. Larrann и соавт. в 2006 году продемонстрировали способность неинкапсулированных штаммов менингококка образовывать биопленки. Клетки биопленки устойчивы к пенициллину. Для некоторых штаммов наблюдалось образование микроколоний внутри биопленок. Потеря инкапсуляции во время носительства с помощью различных фазово-переменных и необратимых механизмов (Hammerschmidt и соавт., 1996; Claus и соавт., 2002; Dolan-Livengood и соавт., 2003) совпадает с формированием носоглоточных биопленок на слизистой оболочке и в тканях [48]. Образование биопленки ингибируется полисахаридными капсулами. Наличие биопленок, вероятно, может способствовать сохранению возбудителя, за счет предотвращения высыхания слизистых [48, 63].

В исследовании С. Schoen и соавт. (2008) продемонстрировано, что большинство генов *N. meningitidis* целесообразно рассматривать в качестве генов приспособления к колонизации носоглотки человека [87].

В исследовании J. Borkowski и соавт. (2014) на примере клеточной культуры была продемонстрирована возможность инвазии неинкапсулированных штаммов наравне с инкапсулированными [22]. Аналогично, в исследовании К. Ganesh и соавт. (2017) продемонстрирована способность неинкапсулированных штаммов сопротивляться уничтожению комплемента в сыворотке человека. Задokumentированы случаи ГФМИ, вызванной неинкапсулированными изолятами [33].

О первом случае ГФМИ, вызванной неинкапсулированным штаммом, произошедшем в 2001 году, сообщили в 2004 году U. Vogel и соавт. Случай зарегистрирован у пациента с тяжелой иммуносупрессией и хронической «реакцией трансплантат против хозяина» после аллогенной трансплантации стволовых клеток периферической крови. Выделенный штамм чувствителен к бактерицидно-активной сыворотке [101]. Впоследствии о регистрации новых случаев МИ, вызванной неинкапсулированными штаммами возбудителя, сообщалось из Германии, Канады, Буркина-Фасо, Китая, Британской Колумбии, Онтарио, Гану, Гамбии, Эфиопии, Мали, Уганде и Нигер [17, 33]. Заболевание, вызванное неинкапсулированным изолятом, регистрировалось у лиц с ослабленной иммунной системой, а также у лиц с дефицитом терминальных компонентов комплемента (С5–С9), вследствие чего у больных увеличивается восприимчивость к МИ. Таким образом, был зарегистрирован случай МИ в США у 5-месячного ребенка, с дефицитом С6. У другого пациента в анамнезе описаны дефицит С6 и наличие рецидивирующей МИ [33]. В литературе описаны случаи МИ, вызванной неинкапсулированными штаммами, среди разных возрастных групп [17, 33]. Задokumentированы летальные случаи от МИ, вызванной неинкапсулированными штаммами [33]. Таким образом, это подтверждает наличие других факторов, кроме инкапсуляции, способствующих развитию инфекционной патологии [33].

Вакцины на основе полисахаридов, нацеленные на серогруппы А, С, W и Y, неэффективны против неинкапсулированных штаммов менингококка, однако менингококковые вакцины на белковой основе, разработанные для серогруппы B, такие как 4СMenB и MenB-fHBP, могут оказать на них положительное влияние [33, 101].

Таким образом, МИ является тяжелым бременем среди инфекционных заболеваний, за счет ряда тяжелых осложнений и высокой летальности. МИ может поражать любые возрастные группы, но наиболее уязвимыми являются младенцы, дети младшего возраста и пожилые лица. В описанных группах отмечаются высокие показатели летальности.

Вакцинопрофилактика является единственным эффективным средством по борьбе с МИ. Для понимания местной эпидемиологии МИ и актуальных мер борьбы с заболеванием важно грамотно и своевременно оценивать тенденцию заболеваемости во времени, а также в зависимости от действующих на территории программ по профилактике инфекции.

МИ в мире в период с 2010 по 2019 год охарактеризована низким уровнем заболеваемости. Многие страны демонстрировали тенденцию к снижению заболеваемости, однако в отдельных регионах отмечались подъемы и спады. Шесть из 12 известных на сегодняшний день серогрупп ответственны почти за все случаи заболевания. Серогруппирование менингококков варьируется в зависимости от региона, профилактических программ и доступности вакцин. В развитых странах наблюдается высокая заболеваемость B-МИ. В РФ, согласно как зарубежным, так и отечественным исследованиям, B-менингококк лидирует среди серогрупп, вызывающих ГФМИ. Координационным документом, определяющим направление работы в ликвидации МИ в мире, является Глобальная дорожная карта, в которой описаны цели и ключевые мероприятия, направленные на профилактику и ликвидацию инфекции.

Наличие пробелов в проведении эпидемиологического надзора в связи с низким экономическим уровнем, эпидемией COVID-19 в настоящее время не позволяет

давать надежных оценок глобального бремени МИ, что приводит к затруднению внедрения вакцин.

Для предотвращения распространения МИ применяется химио- и вакцинопрофилактика. Начиная с 1970-х годов разработаны и внедрены полисахаридные вакцины против серогрупп А, С, W, Y. Развитие вакцинопрофилактики и потребность в эффективных иммунобиологических препаратах привели к созданию конъюгированных и белковых вакцин. Ранее отмечалось, что серогруппа В менингококка является значимым фактором мировой заболеваемости. В 2017–2019 годах эта группа демонстрировала наивысший процент случаев МИ практически во всех странах.

Сложности, возникшие при создании В-менингококковой вакцины, отсрочили практически на 80 лет создание эффективного и безопасного иммунобиологического препарата. Благодаря появлению новых генетических технологий произошел прорыв в создании белковых вакцин, определены целевые гены-мишени, а также расширились и стали более доступны методы анализа покрытия ими штаммов, циркулирующих на искомым территориях. Вакцина 4СMenВ нашла применение во многих странах мира, применялась в ликвидации вспышек, а также была включена в национальные программы по борьбе с инфекцией. Вторая вакцина MenВ-fHBP одобрена Европейским агентством по лекарственным средствам в 2017 году, но пока не нашла активного применения в мире.

Актуальной проблемой остается разработка менингококковых вакцин широкого спектра действия вследствие высокой вариабельности антигена. Ряд генетических факторов влияет на распространенность менингококковых серогрупп и их способность уклоняться от иммунитета.

Вакцина 4СMenВ легла в основу создания пентавалентной вакцины против ABCWY-МИ. От пентавалентной вакцины ожидается возможность упрощения графика иммунизации и больший охват серогрупп циркулирующих штаммов.

Первая информация о серогруппировании в нашей стране датируется серединой 1920-х годов. Серогрупповой пейзаж на территории нашей страны

гетерогенен. Основное преобладание серогрупп А, С, В отмечалось продолжительный период в истории нашей страны. В период 2002–2012 годов серогруппа В являлась основным этиологическим агентом, занимая 2-е место после серогруппы А. Также серогруппа В преобладала в период с 2014 по 2018 год.

Полное отсутствие применения В-менингококковых вакцин в сочетании с высоким уровнем В-МИ, особенно среди детей до года, требует особого внимания отечественного здравоохранения и научного сообщества.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Материалы исследования

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 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. N ИКРБС.

В соответствии с планом исследования были использованы следующие материалы и методы исследования: эпидемиологический (ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование), бактериологический (культивирование, бактериоскопический, биохимический методы), молекулярно-биологический (ПЦР, секвенирование, анализ баз данных), статистический (параметрические и непараметрические методы анализа, сравнение с помощью критерия χ^2 Пирсона, визуализация с помощью Microsoft Office Excel 2018, IBM SPSS Statistics v. 27.0.1) (таблица 1).

Таблица 1. Материалы 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 12 097 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 эпидемического процесса МИ	Мазки из носоглотки контактных с больным лиц в очагах ГФМИ	2023	463 контактных в 30 очагах ГФМИ	Бактериологический ПЦР
Изучение генетических и антигенных характеристик <i>N meningitidis</i> серогруппы В	Штаммы <i>N. meningitidis</i> , выделенные из спинномозговой жидкости, крови и аутопсийного материала от больных ГФМИ	1969–2021	656	ПЦР Мультилокусное типирование последовательностей Полногеномное секвенирование
	Штаммы <i>N. meningitidis</i> серогруппы В, выделенные из спинномозговой жидкости, крови и аутопсийного материала от больных ГФМИ	1988–2020 годы	122	Биоинформатические методы Индекс MenDeVar на платформе PubMLST

2.2. 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.

Персонифицированные отчетные формы РЦБМ содержат персонифицированную информацию о пациенте с ГФМИ: регион, номер КЭС (карта экстренного сообщения), дата получения КЭС, Ф.И.О., пол, возраст, адрес, социальное положение, дата заболевания, дата обращения, дата госпитализации, первичный диагноз, окончательный диагноз, лабораторная диагностика (спинномозговая жидкость, кровь, мазок из носоглотки) с указанием серогруппы обнаруженного возбудителя, исход, вакцинация против менингококковой, пневмококковой и гемофильной инфекции (дата, схема, вакцина).

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.) инициировано исследование по определению уровня менингококкового носительства в очагах МИ в г. Москве в 2023 году.

В ходе работы произведены: забор носоглоточной слизи у контактных лиц в готовую транспортную среду (Amies, Биомерье, Франция), немедленная доставка в бактериологическую лабораторию в специальных контейнерах с грелкой. Всего обследовано 463 контактных в 30 очагах ГФМИ. При обследовании контактных лиц в очаге ГФМИ осуществлялся сбор данных относящийся к эпидемиологической информации (возраст, пол, национальность, место работы и фактического проживания).

Клинические штаммы менингококка были выделены из спинномозговой жидкости и/или крови больных ГФМИ, госпитализированных в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка». Исследование материала от больных ГФМИ проводилось сотрудниками бактериологических лабораторий

больниц. После отправления и поступления в РЦБМ подтверждалась принадлежность данных штаммов к *N. meningitidis* и уточнялась серогруппа менингококка с использованием бактериологического и генетического методов.

Для исследования посева носоглоточных мазков от контактных лиц и клинические штаммы от больных ГФМИ культивировали на селективной среде («шоколадный» агар с добавлением дефибрированной крови барана и смеси VCAT). Инкубация проводилась при 37 °С в течение 24 часов в атмосфере с 5% CO₂. Выявленные культуры, подозрительные на менингококк, анализировали на культуральные характеристики, метаболическую активность и ферментативные свойства. Серогруппирование выполнялось с помощью специфических антисывороток методом агглютинации и ПЦР. Полученные штаммы регистрировали, сохраняли и помещали на длительное хранение в условиях глубокой заморозки (при -70 °С).

Окончательный вывод о росте культуры делали спустя 48 часов. Рост культуры в виде нежных полупрозрачных сероватых колоний с идеально ровными краями, с блестящей поверхностью, с маслянистой консистенцией свидетельствовал о подозрении на *N. meningitidis*. Идентификация выросших культур осуществлялась посредством бактериоскопического анализа. Для приготовления мазка на чистое предметное стекло помещали каплю стерильного 0,9% NaCl, из которой стерильной петлей отбирали материал. Остаток культуры в петле уничтожали над пламенем. После охлаждения петлей равномерно распределяли культуру в капле, покрывая примерно треть площади стекла. Препарат высушивали при комнатной температуре, затем фиксировали над пламенем и окрашивали по Граму. При микроскопии (иммерсия, большое увеличение) микроорганизмы в свежей культуре проявляли вид полиморфных грамтрицательных кокков (эффект «рассыпанного гороха»). Далее исследовали метаболическую и ферментативную активность культуры. Для биохимической идентификации применяли тест-систему API NH (BioMérieux, Франция), позволяющую в течение 2 часов определить видовую принадлежность возбудителя. Для анализа в лунки добавляли взвесь 18–20-часовой культуры (мутность стандарта 4McFarland),

инкубировали 2 часа при 37 °С, оценивали изменение цвета, образование индола, активность пролинариламидазы и гаммаглутамилтрансферазы. Серогруппирование *N. meningitidis* проводили методом агглютинации с использованием сывороток «Менгрувид» (Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток). Реакцию выполняли с чистой культурой менингококка. На предметные стекло, разделенное маркером на три части, наносили физиологический раствор (по капле на каждую часть). Далее аппликатором с поверхности агара снимали культуру менингококка и тщательно растворяли в каплях физиологического раствора на стекле. После этого, если не выявлялась спонтанная агглютинация с физиологическим раствором, в три подготовленные части добавляли антисыворотки к менингококку серогрупп А, В, С (по капле) и перемешивали. Учет реакции проводили через 1–2 минуты. Образование крупных хлопьев на фоне полного просветления агглютинационного поля 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).

Идентификацию и серогруппирование проводили также методом ПЦР с использованием наборов реагентов «АмплиСенс *N. meningitidis* / *H. influenzae* / *S. pneumoniae*-FL», «АмплиСенс NmABCW-FL».

Молекулярно-биологические методы

Проанализирована информация из БД PubMLST о 656 российских штаммах (по состоянию на 07.09.2024) менингококка за период 1969–2021 годов, депонированных в БД преимущественно сотрудниками ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора: 623 — К.О. Миронов, И.С. Королева, М.А. Королева, Н.С. Чурилова, А. Платонов, Д. Кравцов, В. Животова, С. Матосова, А. Валдохина, Д. Саркисян, Ж. Бородина, Г. Рыжов, Е. Тюгаева, А. Чагарян, Н. Иванчук, А.Т. Подколзин. Данные о российских штаммах из других источников в БД

PubMLST предоставлены: 9 штаммов — Max-Planck Institute, Германия (Achtman M.); 1 штамм — Centre Suisse de Recherche Scientifique en Côte d'Ivoire (Diallo K.); 15 штаммов — Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА РФ (Мартенс Э.А.); 6 штаммов — ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричешвского (Комбарова С.); 2 штамма — National Institute of Public Health, Норвегия (Caugant D.).

Из 656 российских штаммов менингококка за период 1988–2020 годов из БД PubMLST 122 штамма относятся к менингококку серогруппы В, ставшему причиной МИ в РФ в 1988–2020 гг. Из них 53 — полные геномы штаммов В-менингококка; 44 штамма, отправленных в БД PubMLST, выгружены преимущественно сотрудниками ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (Миронов К.О., Королева И.С., Королева М.А., Чурилова Н.С., Платонов А., Кравцов Д., Животова В., Матосова С., Валдохина А., Саркисян Д., Бородина Ж., Рыжов Г., Тугаева Е., Чагарян А., Иванчук Н., Подколзин А.Т.). Также выгружено: 7 штаммов Детским научно-клиническим центром инфекционных болезней ФМБА РФ (Мартенс Э.А.) и 2 штамма — National Institute of Public Health, Норвегия (Caugant D.).

Штаммы В-менингококка с полными геномами выделены из 16 регионов РФ: Московская область — 13, Ленинградская область — 10, Челябинская область — 5, Калининградская область — 4, Нижегородская область — 4, Тульская область — 3, Липецкая область — 2, Ярославская область — 2, Белгородская область — 1, Удмуртская Республика — 1, Новосибирская область — 1, Омская область — 1, Оренбургская область — 1, Республика Бурятия — 1, Республика Марий Эл — 1, Республика Тыва — 1. Штаммы В-менингококка с полными геномами охватывали 6 ФО РФ: Центральный (ЦФО) — 21, Северо-Западный (СЗФО) — 14, Приволжский — 7, Уральский (УФО) — 5, Сибирский (СФО) — 3, Дальневосточный ФО (ДФО) — 1. 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 (таблица 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 анализа брали культуру *N. meningitidis*. Одну или несколько колоний переносили стерильным тампоном в 1 мл стерильного физиологического раствора в пробирку типа «Эппендорф», тщательно размешивая. 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/Менингококковая выведенная реактивность вакцинного антигена) ресурса PubMLST.org был использован в 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.

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ПЕРИОД 2010–2023 ГОДОВ

3.1. Анализ заболеваемости гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации

Анализ эпидемической ситуации по МИ в РФ за 2010–2023 годы проводился на основе данных, предоставленных Управлениями Роспотребнадзора и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» из 85 регионов страны.

На базе РЦБМ с 2002 года налажена углубленная персонифицированная система учета случаев ГБМ, включающих ГФМИ, и ГБМ неменингококковой и неясной этиологии (ГБМНМиНЭ). Система мониторинга регламентирована информационным письмом Роспотребнадзора от 29.06.2010 № 01/9620-0-32 «О взаимодействии территориальных органов и учреждений Роспотребнадзора с Референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами» (новая редакция: информационное письмо Роспотребнадзора от 10.06.2022 № 02/12355-2022-27 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации») и основана на данных отчетных форм 1 (ГФМИ) и 2 (ГБМНМиНЭ), ежегодно направляемых в РЦБМ из Управлений Роспотребнадзора по субъектам РФ и федеральных бюджетных учреждений здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъекте РФ. Данные уточнены и дополнены результатами осуществляемой в РЦБМ работы по тестированию и ретестированию биоматериала от больных ГФМИ и ГБМНМиНЭ из регионов РФ. С 2010 года в систему мониторинга включены все территории РФ.

Абсолютное число случаев и показатели заболеваемости ГБМ, включая ГФМИ и ГБМНМиНЭ, за 2010–2023 годы представлены в **таблице 2**.

Таблица 2. Показатели заболеваемости гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

Годы	ГБМ		ГФМИ		ГБМНМиНЭ	
	Число заболевших	Показатель заболеваемости	Число заболевших	Показатель заболеваемости	Число заболевших	Показатель заболеваемости
2010	3176	2,2	1413	1	1763	1,2
2011	3222	2,3	1480	1	1742	1,2
2012	3132	2,2	1295	0,9	1837	1,3
2013	2904	2,1	1156	0,8	1748	1,2
2014	2556	1,8	880	0,6	1676	1,2
2015	2452	1,67	868	0,59	1584	1,08
2016	2219	1,5	658	0,45	1561	1,07
2017	2217	1,5	704	0,48	1513	1,03
2018	2217	1,51	790	0,56	1427	0,97
2019	2280	1,55	875	0,6	1405	0,96
2020	1128	0,77	382	0,26	746	0,51
2021	937	0,64	314	0,21	623	0,44
2022	1596	1,1	646	0,44	950	0,65
2023	1837	1,25	636	0,43	1201	0,82

Анализ заболеваемости ГБМ, ГФМИ и ГБМНМиНЭ в период 2010-2023 годы продемонстрировал тенденцию к снижению заболеваемости ГБМ в 1,5 раз, ГФМИ в 2 раза с 2010-2017 годов. В период 2018-2019 год отмечалась тенденция к увеличению заболеваемости ГБМ и ГФМИ в 1 раз. В 2020-2021 годах заболеваемость ГБМ и ГФМИ имела тенденцию к снижению в 2,4 и 2,8 раз, что, по всей вероятности, связано с разобщением населения в результате мероприятий, направленных на борьбу с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). С 2022 года заболеваемость ГБМ увеличилась практически в 2 раза. Общий анализ статистических данных за период 2010-2023 годы показал отсутствие тенденции к росту заболеваемости ГФМИ в рассматриваемый период. Показатель остался на уровне 0,43 случая на 100 тыс. жителей, что свидетельствует об относительной стабильности эпидемиологической ситуации ($p < 0,001$) (рисунок 1).

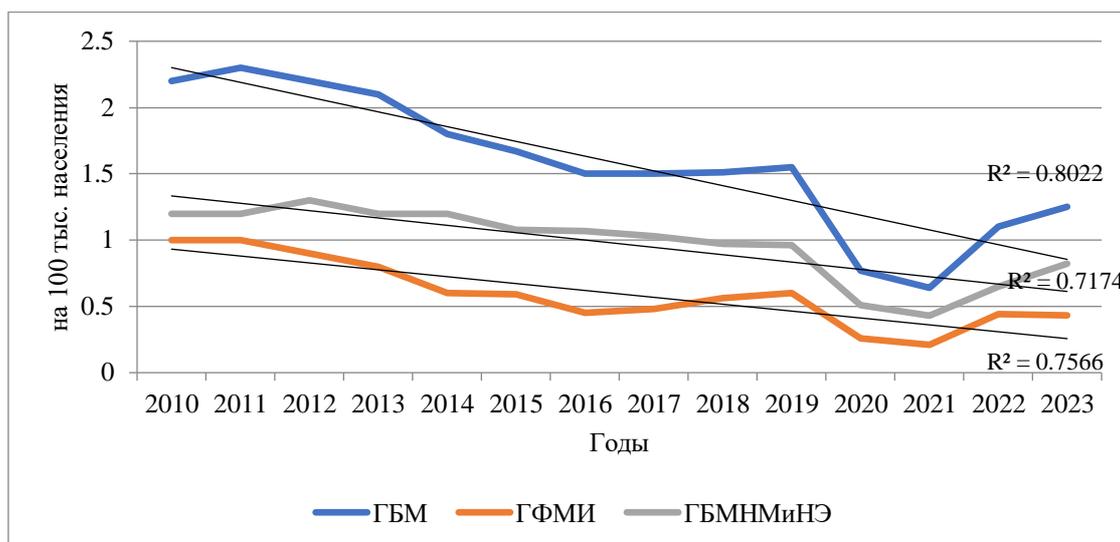


Рисунок 1. Динамика заболеваемости гнойными бактериальными менингитами, генерализованными формами менингококковой инфекции и гнойными бактериальными менингитами неменингококковой и неясной этиологии в Российской Федерации за период 2010–2023 годов ($I^0/0000$)

Согласно представленным на **рисунке 2** данным, в Российской Федерации за рассматриваемый временной промежуток ключевыми возбудителями ГБМ выступали менингококк (*N. meningitidis*), пневмококк (*S. pneumoniae*) и гемофильная палочка (*H. influenzae*).

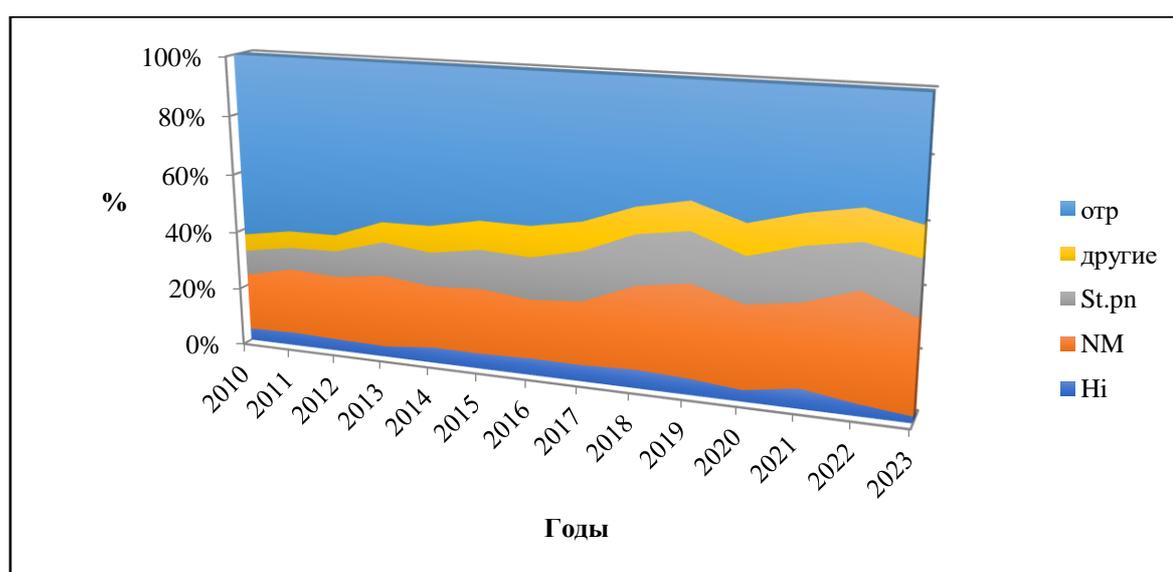


Рисунок 2. Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

С 2010 по 2023 год из 31 873 случаев ГБМ лабораторное подтверждение получили 16 051. Большинство случаев вызвал менингококк (7823 случая; 49%). Далее по частоте выделения следовал пневмококк (4100 случаев; 26%), гемофильная палочка (1487 случаев; 9%) (см. рисунок 2).

Из числа лабораторно-подтвержденных случаев в семи ФО РФ в этиологии ГБМ преобладал *N. meningitidis*, а именно: ЦФО — 55% (3099 случаев), ПФО — 50% (1365 случаев), ДФО — 47% (349 случаев), СЗФО — 47% (821 случай), СФО — 47% (961 случай), УФО — 43% (604 случая), Южный ФО (ЮФО) — 40% (431 случай). В СКФО наибольшая доля в этиологии ГБМ принадлежала категории «другие» возбудители (рисунок 3).

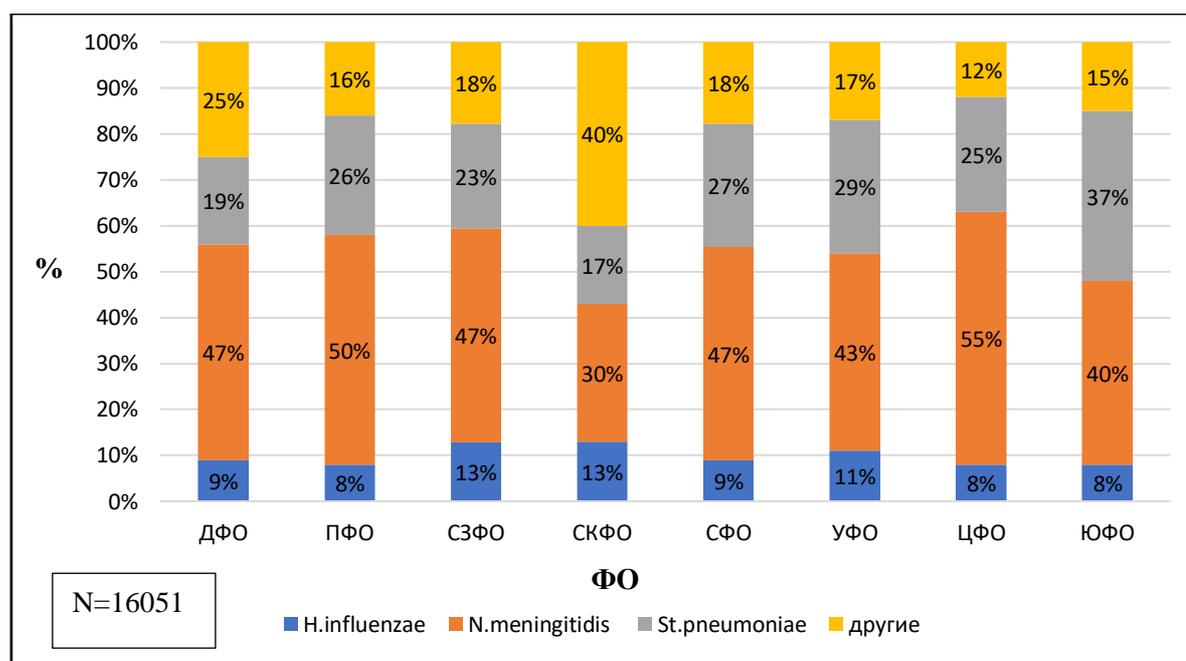


Рисунок 3. Этиологическая структура гнойных бактериальных менингитов по федеральным округам Российской Федерации за период 2010–2023 годов

3.2. Анализ подтверждения диагноза гнойного бактериального менингита в Российской Федерации лабораторными методами

Лабораторное подтверждение диагноза является наиважнейшим эпидемиологическим параметром мониторинга заболеваемости ГБМ.

В соответствии с положениями приказа Минздрава России от 23.12.1998 № 375 «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов», а также с положениями МУК 4.2.1887-04 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов» (новая редакция: МУК 4.2.4067-24 от 27.09.2024 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов») бактериологическому исследованию должны подвергаться спинномозговая жидкость и кровь каждого пациента с диагнозом ГФМИ и ГБМ для лабораторного подтверждения диагноза, адекватного лечения и изучения биологических свойств штаммов, выделенных от больных. Поскольку менингококк, пневмококк, гемофильная палочка и другие возбудители могут быть компонентом нормальной носоглоточной флоры, то их изоляция возбудителя из носоглотки не является подтверждением клинического диагноза инвазивного заболевания.

Сведения о результативности лабораторных исследований в 2010–2023 годах показали, что доля лабораторного подтверждения диагноза ГБМ составила 50% (из 31 873 случаев заболеваний лабораторно расшифровано 16 051), в том числе ГФМИ — 65% (7823 из 12 097 случаев), ГБМ неменингококковой этиологии — 51% (8228 случаев из 16 051). Отмечена тенденция повышения результативности лабораторного подтверждения диагноза ГБМ. За 2010–2023 годы вдвое увеличилась эффективность лабораторной диагностики ГФМИ. В 2023 году достигнуты следующие показатели: для ГФМИ — 89%, для ГБМ — 61%, а для ГБМНМиНЭ — 47% (рисунок 4).

Актуальной задачей современной медицины остается повышение точности диагностики ГБМ лабораторными методами, что требует постоянного совершенствования. Существенное влияние на улучшение качества лабораторных исследований при этом оказывают методические рекомендации Роспотребнадзора, изложенные в информационных письмах: 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 № 02/12355-2022-27 «О результатах мониторинга за заболеваемостью менингококковой инфекцией и бактериальными менингитами в Российской Федерации». Эти информационные письма определяют порядок направления биоматериалов от пациентов с подозрением на ГФМИ и ГБМ из разных регионов РФ в РЦБМ. Они регламентируют процесс транспортировки образцов как от подтвержденных больных, так и при первичном подозрении на заболевание.

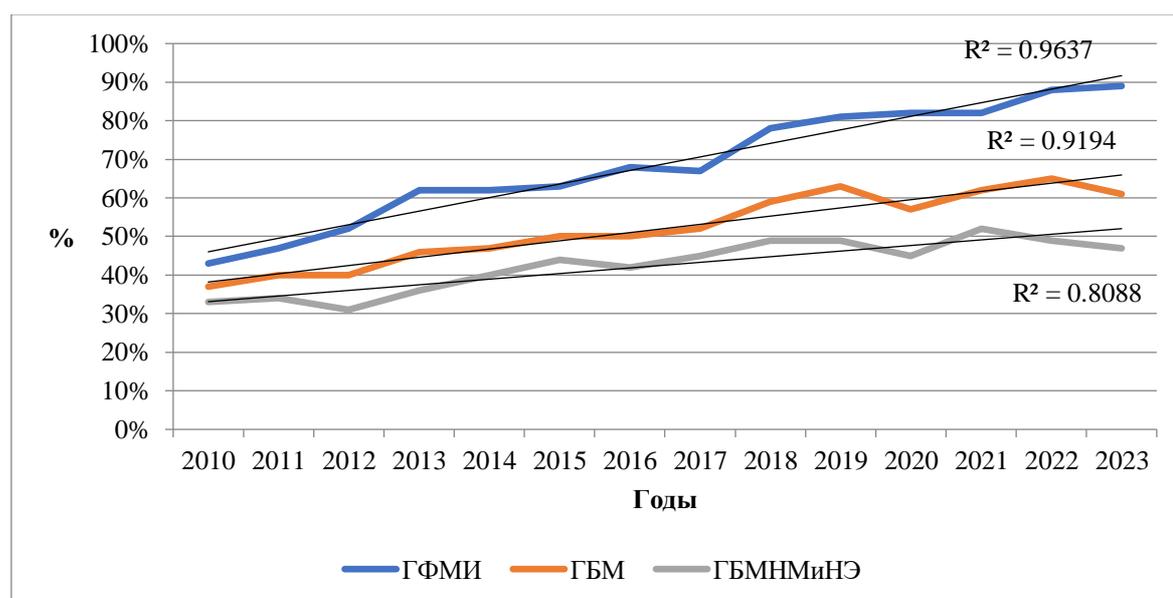


Рисунок 4. Лабораторное подтверждение диагнозов гнойный бактериальный менингит, генерализованная форма менингококковой этиологии, гнойный бактериальный менингит неменингококковой и неясной этиологии в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

С 2010 по 2023 год в РЦБМ поступило 4924 пробы биоматериала от пациентов. В исследовании приняли участие 76 регионов страны. Результаты анализа образцов из различных территорий обобщены в **таблице 3**.

Регион	NM	NMA	NMABCW	NMB	NMC	NMW	NMX	NMY	St.pn	Hi	ДРУГОЕ	отр	Общий итог
Самарская область	0	1	3	0	1	1	0	0	2	0	0	6	14
Саратовская область	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	0	5
Ульяновская область	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
СЗФО	3	4	3	58	32	9	0	0	31	16	2	170	328
Архангельская область	0	0	0	2	1	1	0	0	11	2	2	6	25
Вологодская область	0	1	0	10	2	2	0	0	3	1	0	1	20
Калининградская область	0	0	1	7	5	0	0	0	1	0	0	1	15
Ленинградская область	0	0	0	3	1	0	0	0	0	4	0	1	9
Мурманская область	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	2
Новгородская область	1	1	0	20	9	2	0	0	15	8	0	157	213
Псковская область	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	5
Республика Карелия	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Республика Коми	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
Санкт-Петербург	1	2	2	11	13	4	0	0	0	1	0	3	37
СКФО	0	3	0	9	8	3	0	0	7	7	0	39	76
Республика Дагестан	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	5	6
Республика Ингушетия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Ставропольский край	0	0	0	8	6	1	0	0	4	3	0	12	34
Чеченская Республика	0	3	0	1	1	2	0	0	3	4	0	20	34
СФО	4	25	8	160	69	14	0	0	158	60	11	589	1098
Алтайский край	0	2	2	27	9	0	0	0	44	4	0	147	235
Иркутская область	2	0	1	8	6	3	0	0	5	1	0	4	30
Кемеровская область	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Красноярский край	0	0	0	18	5	0	0	0	9	3	0	22	57
Новосибирская область	0	18	0	8	10	1	0	0	5	3	1	14	60

Регион	NM	NMA	NMABCW	NMB	NMC	NMW	NMX	NMY	St.pn	Hi	ДРУГОЕ	отр	Общий итог
Омская область	1	5	4	80	33	7	0	0	86	43	10	393	662
Республика Тыва	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	3
Республика Хакасия	0	0	0	0	1	1	0	0	4	1	0	7	14
Республика Алтай	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Томская область	1	0	1	15	5	1	0	0	4	5	0	2	34
УФО	3	5	4	55	55	5	0	1	78	37	1	81	325
Курганская область	0	0	1	3	1	0	0	0	1	1	0	1	8
Свердловская область	0	2	0	12	17	0	0	0	3	11	0	6	51
Тюменская область	0	1	0	1	7	0	0	1	1	0	0	2	13
Ханты- Мансийский автономный округ — Югра	2	0	0	6	8	1	0	0	3	2	0	13	35
Челябинская область	1	2	3	33	20	3	0	0	70	23	0	59	214
Ямало- Ненецкий автономный округ	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0	4
ЦФО	10	353	10	198	184	218	0	2	441	124	30	309	1879
Белгородская область	0	1	0	4	5	2	0	0	0	1	0	7	20
Владимирская область	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	7
Воронежская область	1	0	0	6	6	4	0	0	9	4	0	18	48
Ивановская область	0	0	0	2	6	3	0	0	4	0	4	7	26
Калужская область	0	2	1	4	0	1	0	0	6	2	0	3	19
Костромская область	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	3
Курская область	0	1	0	4	1	0	0	0	0	0	0	1	7
Липецкая область	0	2	1	7	2	1	0	0	2	1	5	5	26
Москва	9	326	7	88	106	181	0	1	283	64	10	87	1162
Московская область	0	16	1	18	14	16	0	0	16	20	7	126	234
Орловская область	0	0	0	7	3	1	0	0	2	0	0	9	22

Регион	NM	NMA	NMAVCW	NMB	NMC	NMW	NMX	NMY	St.pn	Hi	ДРУГОЕ	отр	Общий итог
Рязанская область	0	1	0	11	7	2	0	0	19	13	3	8	64
Смоленская область	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0	0	4
Тамбовская область	0	0	0	6	6	0	0	0	3	2	0	7	24
Тверская область	0	0	0	2	4	0	0	0	0	0	0	3	9
Тульская область	0	0	0	7	1	0	0	0	15	3	0	1	27
Ярославская область	0	1	0	30	19	7	0	1	80	14	1	24	177
ЮФО	1	5	8	40	21	8	0	0	71	19	1	58	232
Астраханская область	1	1	5	16	10	2	0	0	62	16	0	50	163
Волгоградская область	0	2	0	6	4	2	0	0	9	1	0	3	27
Краснодарский край	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Республика Адыгея	0	0	1	1	2	0	0	0	0	1	0	1	6
Республика Калмыкия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
Республика Крым и город Севастополь	0	1	0	9	5	1	0	0	0	0	1	0	17
Ростовская область	0	1	2	8	0	3	0	0	0	1	0	2	17
Общий итог	23	407	43	681	501	303	1	4	975	330	54	1602	4924

Детальный анализ данных о лабораторном подтверждении диагноза ГБМ в результате совместной работы территорий и РЦБМ указал на их значительные различия с колебаниями по ФО в диагностике ГБМ (от 45% в СФО и СКФО до 56% в СЗФО) и ГФМИ (от 50% СКФО до 73% ЦФО) (таблица 4).

Высокий уровень результативности лабораторной диагностики ГБМ (от среднего по РФ 50% и выше) был установлен на 41 территории РФ, из них: Орловская область — 80%, Республика Марий Эл — 78%, Астраханская область — 72%, Республика Бурятия — 66%, Тамбовская область — 66%, Тюменская область — 65%, Ленинградская область — 64%, Пензенская область — 63%,

Нижегородская область — 63%, Новгородская область — 62%. Одновременно с этим выявлено 11 территорий с уровнем диагностики, не превышающим 30%, из них: Саратовская область — 28%, Калужская область — 28%, Республика Крым — 27%, Карачаево-Черкесская Республика — 24%, Сахалинская область — 22%, Чувашская Республика — 21%, Самарская область — 20%, Ненецкий автономный округ (АО) — 20%, Томская область — 17%, Чукотский АО — 14% (см. таблицу 4).

Таблица 4. Анализ данных о лабораторном подтверждении диагноза гнойного бактериального менингита и генерализованной формы менингококковой инфекции в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

Территории РФ	ГБМ					ГФМИ				
	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%
ДФО	1872	308	16	913	49	744	121	16	442	59
Амурская область	372	85	23	191	51	110	16	15	73	66
Республика Бурятия	206	43	39	135	66	92	17	37	71	77
Еврейская автономный округ	36	3	8	13	36	24	2	8	12	50
Забайкальский край	196	42	38	103	53	78	16	31	46	59
Камчатский край	30	2	7	26	87	18	2	11	16	89
Магаданская область	35	7	20	22	63	14	3	21	10	71
Приморский край	267	41	15	142	53	181	30	17	91	50
Республика Саха (Якутия)	201	27	13	72	36	20	5	25	12	60
Сахалинская область	81	13	16	18	22	33	3	9	7	21
Хабаровский край	441	41	9	190	43	174	27	16	104	60

Территории РФ	ГБМ					ГФМИ				
	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%
Чукотский автономный округ	7	4	57	1	14	0	0	0	0	0
ПФО	5747	1044	18	2724	47	2207	393	18	1365	62
Республика Башкортостан	344	118	34	210	61	174	46	26	137	79
Кировская область	100	13	13	36	36	61	10	16	30	49
Республика Марий Эл	155	27	17	121	78	102	18	18	88	86
Республика Мордовия	122	13	11	65	53	79	12	15	48	61
Нижегородская область	856	186	22	541	63	281	40	14	180	64
Оренбургская область	363	42	12	141	39	166	29	17	92	55
Пензенская область	578	137	24	362	63	206	32	16	183	89
Пермский край	415	54	13	218	53	249	34	14	149	60
Самарская область	649	86	13	128	20	169	38	22	82	49
Саратовская область	539	68	13	152	28	170	36	21	68	40
Республика Татарстан	665	186	28	360	54	155	18	12	108	70
Удмуртская Республика	380	71	19	211	56	172	44	26	103	60
Ульяновская область	310	24	8	122	39	125	20	16	72	58
Чувашская республика	271	19	7	57	21	98	16	16	25	26
СЗФО	3122	434	14	1757	56	1223	168	14	821	67
Архангельская область	244	30	12	148	61	87	12	14	50	57
Вологодская область	284	37	13	141	50	89	20	22	66	74
Калининградская область	210	32	15	100	48	102	19	19	63	62
Карелия республика	152	8	5	68	45	82	5	6	42	51
Коми республика	107	10	9	46	43	62	7	11	29	47

Территории РФ	ГБМ					ГФМИ				
	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%
Ленинградская область	195	26	13	125	64	103	18	17	73	71
Мурманская область	87	12	14	53	61	57	6	11	35	61
Ненецкий Автономный Округ	5	0	0	1	20	3	0	0	1	33
Новгородская область	307	72	23	190	62	112	18	16	73	65
Псковская область	47	7	15	19	40	42	6	14	18	43
Санкт-Петербург	1484	200	13	866	58	484	57	12	371	77
СКФО	1424	133	9	647	45	386	97	25	193	50
Дагестан республика	951	91	10	452	48	190	64	34	91	48
Ингушетия республика	8	0	0	5	63	1	0	0	1	100
Кабардино-Балкарская республика	3	0	0	1	33	3	0	0	1	33
Карачаево-Черкесская Республика	17	1	6	4	24	17	1	6	4	24
Республика Северная Осетия — Алания	247	3	1	92	37	53	3	6	36	68
Ставропольский край	163	31	19	75	46	95	22	23	50	53
Чеченская Республика	35	7	20	18	51	27	7	26	10	37
СФО	4186	554	13	1890	45	1670	267	16	868	52
Республика Алтай	57	10	18	18	32	17	6	35	11	65
Алтайский край	375	63	17	164	44	167	36	22	82	49
Иркутская область	375	59	16	214	57	189	34	18	76	40
Кемеровская область	470	52	11	142	30	244	43	18	89	36
Красноярский край	718	110	15	331	46	316	41	13	168	53

Территории РФ	ГБМ					ГФМИ				
	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%
Новосибирская область	803	70	9	431	54	352	44	13	193	55
Омская область	682	139	20	415	61	240	45	19	188	78
Республика Хакасия	165	17	10	79	48	41	4	10	29	71
Томская область	511	32	6	85	17	97	13	13	26	27
Республика Тыва	30	2	7	11	37	7	1	14	6	86
УФО	2834	389	14	1403	50	992	159	16	604	61
Курганская область	180	29	16	109	61	75	13	17	44	59
Свердловская область	977	109	11	535	55	357	47	13	243	68
Тюменская область	199	22	11	130	65	132	17	13	91	69
Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	355	54	15	147	41	127	25	20	69	55
Челябинская область	1000	160	16	407	41	256	52	20	125	49
Ямало-Ненецкий автономный округ	123	15	12	75	61	45	5	11	32	71
ЦФО	10501	1415	13	5651	54	4226	563	13	3099	73
Белгородская область	306	62	20	168	55	105	22	21	80	76
Брянская область	231	39	17	89	39	141	23	16	64	45
Владимирская область	251	36	14	100	40	95	18	19	41	43
Воронежская область	385	58	15	203	53	133	29	22	81	61
Ивановская область	126	23	18	68	54	58	14	24	26	45
Калужская область	191	19	10	54	28	52	10	19	27	52
Костромская область	83	13	16	25	30	40	10	25	12	30

Территории РФ	ГБМ					ГФМИ				
	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%	общее количество	летальные	%	лабораторное подтверждение	%
Курская область	275	53	19	130	47	101	18	18	72	71
Липецкая область	278	30	11	170	61	109	12	11	73	67
Москва	5204	538	10	2983	57	2196	211	10	1826	83
Московская область	1230	149	12	633	51	573	92	16	399	70
Орловская область	217	39	18	173	80	66	14	21	59	89
Рязанская область	277	33	12	98	35	90	9	10	32	36
Смоленская область	214	27	13	85	40	97	15	15	43	44
Тамбовская область	245	50	20	161	66	91	15	16	81	89
Тверская область	236	53	22	82	35	94	16	17	47	50
Тульская область	271	60	22	162	60	72	24	33	55	76
Ярославская область	481	133	28	267	56	113	11	10	81	72
ЮФО	2187	353	16	1066	49	649	157	24	431	66
Астраханская область	308	70	23	221	72	97	21	22	83	86
Волгоградская область	535	111	21	186	35	140	30	21	71	51
Республика Калмыкия	36	3	8	14	39	5	2	40	3	60
Краснодарский край	666	82	12	378	57	251	64	25	146	58
Республика Крым	132	8	6	36	27	27	5	19	12	44
Республика Адыгея	111	15	14	49	44	27	7	26	22	81
Ростовская область	333	57	17	159	48	89	23	26	81	91
Севастополь	66	7	11	23	35	13	5	38	13	100
Общий итог	31873	4630	15	16051	50	12097	1925	16	7823	65

Высокий уровень результативности лабораторной диагностики ГФМИ (от среднего по РФ 65% и выше) был установлен на 34 территориях РФ, из них: Ростовская область — 91%, Орловская область — 89%, Тамбовская область — 89%, Пензенская область — 89%, Республика Марий Эл — 86%, Астраханская область — 86%, город Москва — 83%, Республика Башкортостан — 79%, Республика Бурятия — 77%, город Санкт-Петербург — 77%. Одновременно с этим выявлено 6 территорий с уровнем диагностики, не превышающим 30%, из них: Томская область — 27%, Чувашская Республика — 26%, Карачаево-Черкесская Республика — 24%, Сахалинская область — 21%.

3.3. Анализ заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции по федеральным округам Российской Федерации

За период с 2010 по 2023 год анализ заболеваемости ГФМИ показал, что ЦФО лидировал по уровню заболеваемости с показателем 0,78 случая на 100 тыс. населения. Наименьшие показатели были зафиксированы в ЮФО и СКФО — 0,31 и 0,29 случая соответственно (рисунок 5).

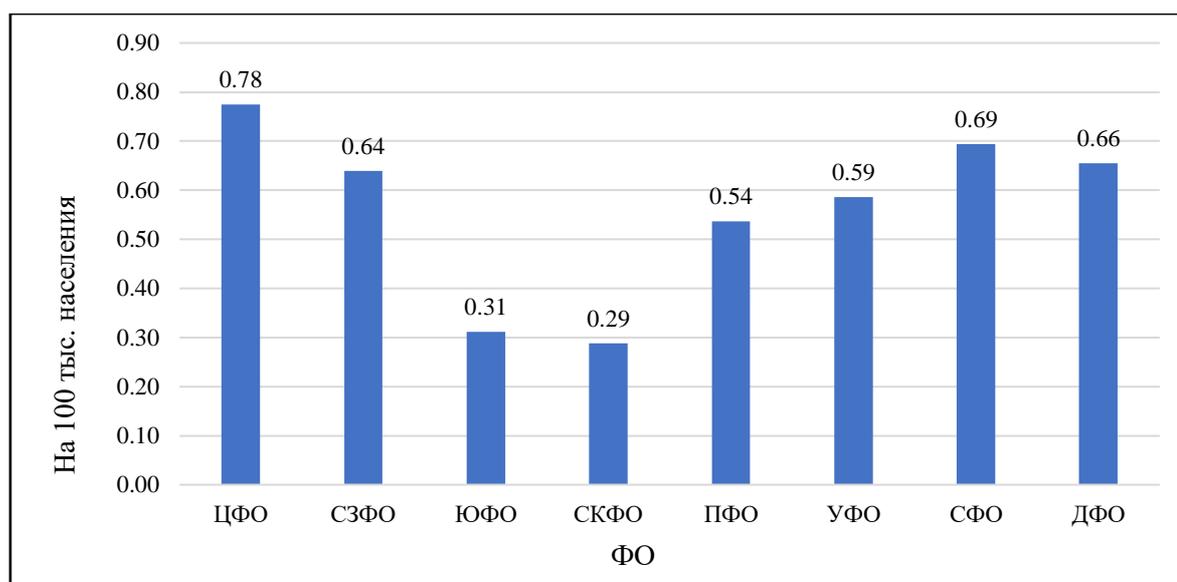


Рисунок 5. Средние уровни заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции по федеральным округам Российской Федерации в период с 2010 по 2023 год (I⁰/0000)

3.4. Анализ частоты встречаемости генерализованных форм менингококковой инфекции среди различных возрастных категорий населения Российской Федерации

В РФ с 2010 по 2023 год заболеваемость детей до 14 лет достигала в среднем 2,32 случая на 100 тыс. детского населения, тогда как среди взрослых этот показатель составлял лишь 0,27 случая на 100 тыс. населения. Дети данной возрастной группы заболевали ГФМИ в 9 раз чаще по сравнению со взрослыми (рисунок 6).

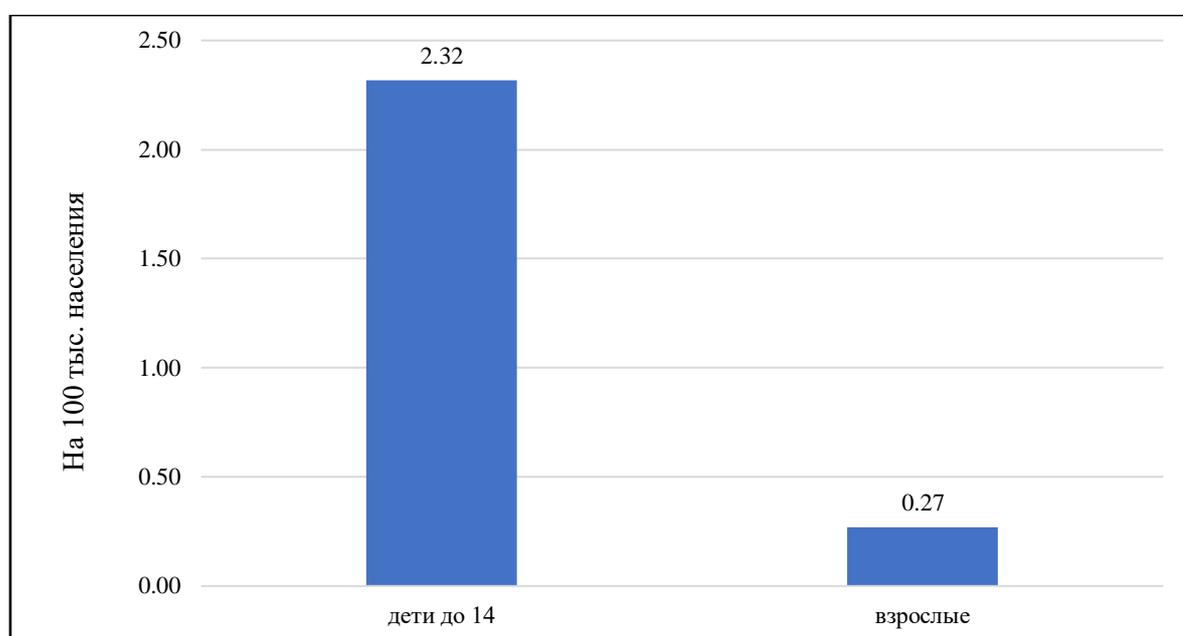


Рисунок 6. Среднестатистическая заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции детей и взрослых в Российской Федерации за период 2010–2023 годов ($I^0/0000$)

Наивысший риск заражения среди детей наблюдается в возрастной группе 0–4 года с показателем 4,98 случая на 100 тыс. детского населения. В этот период заболеваемость в данной группе была в 5 раз выше, чем у детей 5–9 лет (0,98 на 100 тыс. детского населения), и в 8 раз выше, чем у детей 10–14 лет (0,61 на 100 тыс. детского населения) (рисунок 7).

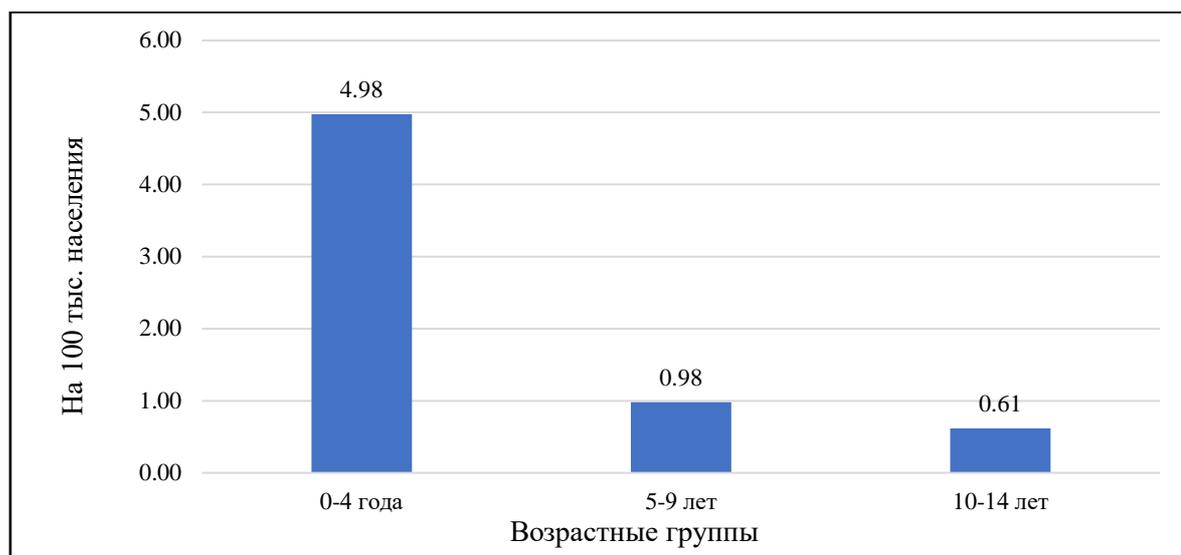


Рисунок 7. Среднегодовая заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции среди детей в Российской Федерации за период с 2010 по 2023 год ($I^0/0000$)

Наивысшие среднестатистические показатели заболеваемости ГФМИ среди подростков и взрослых отмечались в возрастных категориях 15–19 лет (0,89 случая на 100 тыс. подростков) и 20–24 лет (0,62 случая на 100 тыс. человек) (**рисунок 8**).

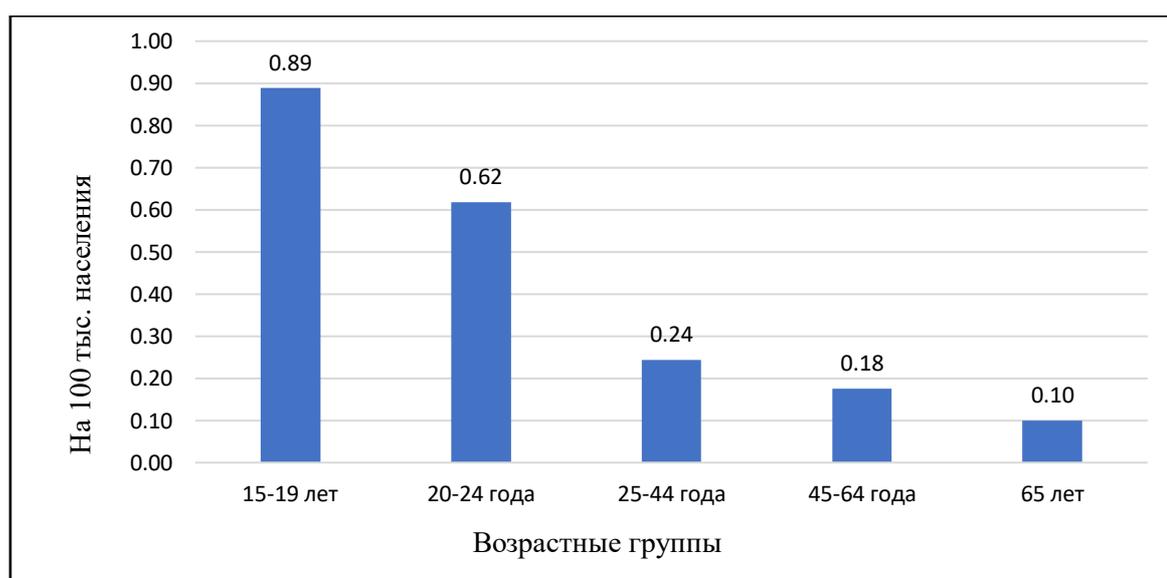


Рисунок 8. Среднегодовая заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции среди подростков и взрослых в Российской Федерации за период 2010–2023 годов ($I^0/0000$)

С 2010 по 2023 год среди детей в возрасте от 0 до 4 лет, относящихся к группе риска, наибольшее количество случаев ГФМИ зафиксировано у младенцев до 1 года — 40% от общего числа (2377 случаев). В процессе анализа обнаружен один случай ГФМИ без указания месяца у ребенка до 1 года. В этой возрастной категории пик заболеваемости пришелся на возраст 6 месяцев — зафиксирован 301 случай. Анализ выявил один случай заболевания у ребенка младше года без точного указания месяца (рисунок 9).

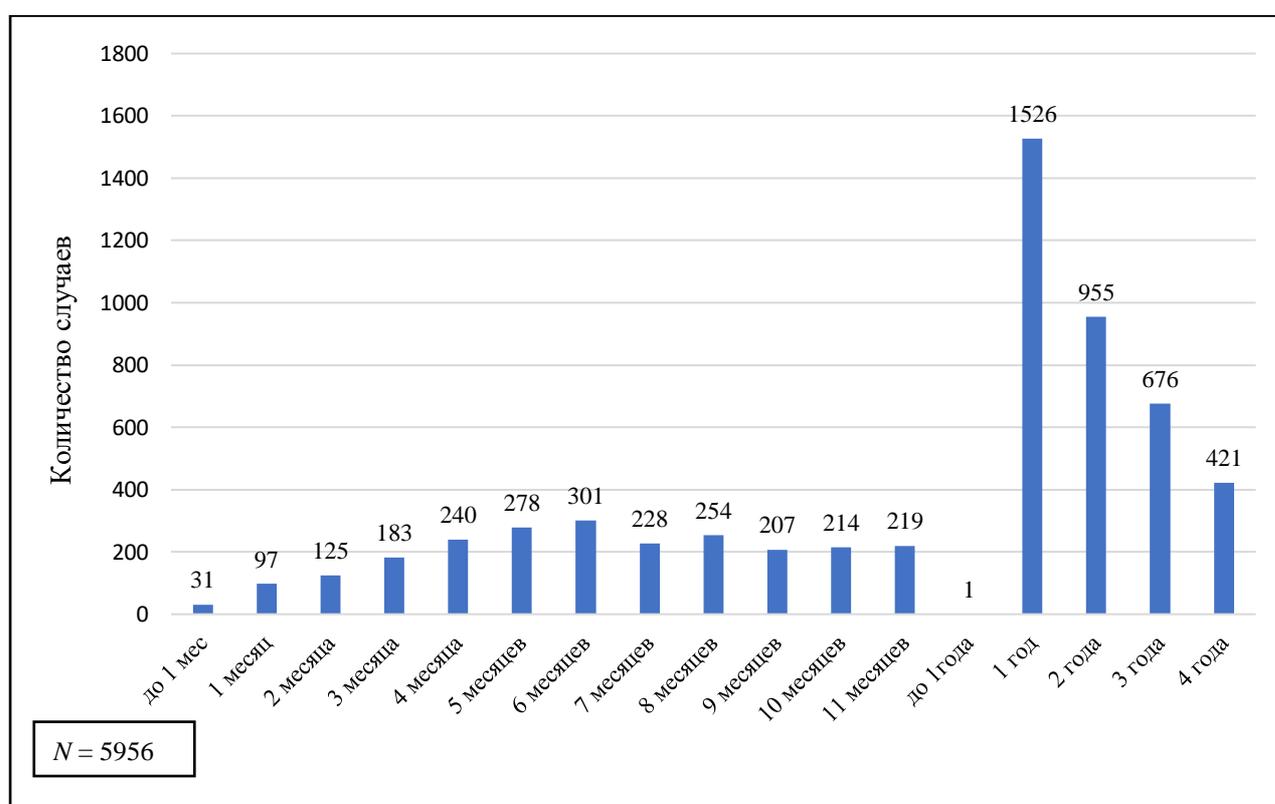


Рисунок 9. Общее количество случаев генерализованных форм менингококковой инфекции среди детей в возрасте 0–4 лет в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

3.5. Анализ серогрупповой характеристики штаммов менингококка в Российской Федерации

Одним из важнейших индикаторных параметров мониторинга за МИ является изучение серогрупповой характеристики штаммов менингококка. В период с 2010

по 2023 год в РФ из 12 097 случаев ГФМИ 7823 подтверждены лабораторно (65%). В серогрупповой характеристике среди штаммов с установленной серогруппой преобладали штаммы *N. meningitidis* серогруппы В — 24% (1867 случаев). Наиболее часто выявлялись следующие серогруппы менингококка: А (23%; 1780 случаев), С (17%; 1359 случаев) и W (6%; 482 случая). Реже обнаруживались: Y (67 случаев), Y/W (45 случаев), X (6 случаев), E (3 случая) и Z (2 случая). В 2212 случаях определить серогруппу не удалось (**рисунок 10**).

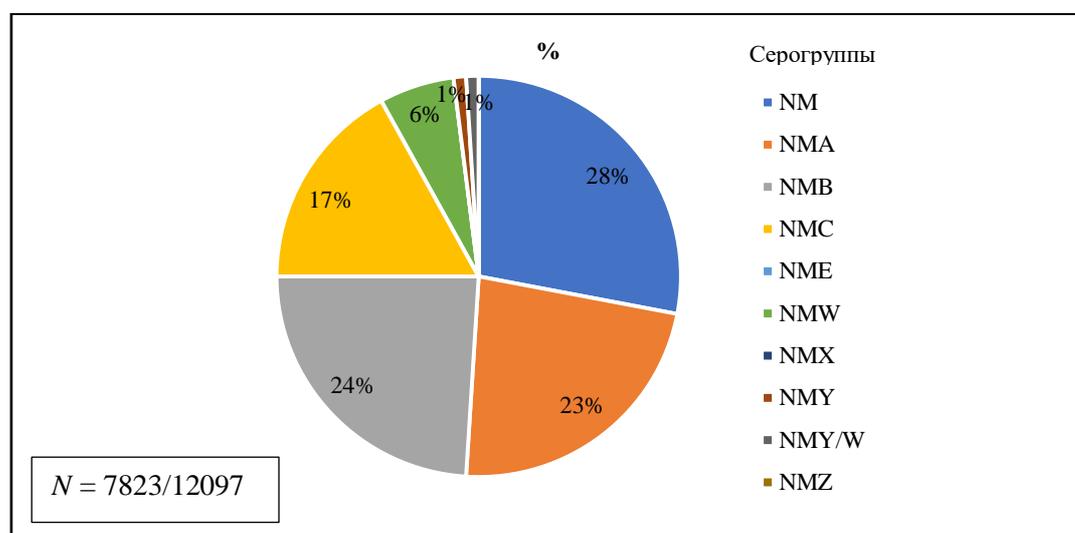


Рисунок 10. Серогрупповая классификация штаммов менингококка, выявленных у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации за 2010–2023 годы.

По ФО РФ в период с 2010 по 2023 год отмечаются различия в преобладании серогрупп. При анализе 7823 случаев было установлено, что В-МИ преобладала в 6 из 8 ФО: СФО — 37% (360 случаев), УФО — 31% (185 случаев), СЗФО — 28% (233 случая), ДФО — 28% (99 случаев), ПФО — 26% (357 случаев), ЮФО — 15% (78 случаев). А-МИ преобладала в СКФО — 60% (115 случаев) и ЦФО — 36% (1114 случаев). С-МИ в свою очередь занимала 2-е место в следующих регионах: УФО — 25% (155 случаев), ПФО — 21% (287 случаев), ДФО — 20% (71 случай), СЗФО — 20% (162 случая), СФО — 20% (196 случаев). W-МИ в 11% (335 случаев) регистрировалось в ЦФО (**рисунок 11**).

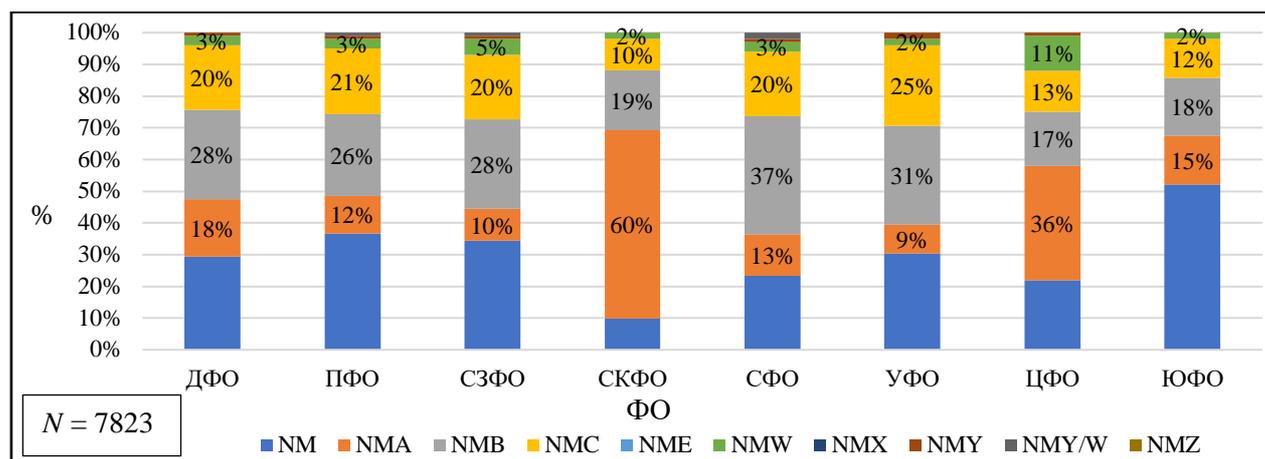


Рисунок 11. Серологическая классификация штаммов менингококка, выявленных у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации за период 2010–2023 годов

Проведен анализ серогрупповой принадлежности 7805 штаммов менингококка в разных возрастных категориях. В период с 2010 по 2023 год выявлены различия в доминировании серогрупп менингококка среди пациентов разных возрастных групп. Доля А-МИ оказалась выше в возрастных группах 20–24 года — 38% (229 случаев) и 25–44 года — 32% (395 случаев); В-МИ — в возрастных группах детей 0–4 года — 32% (1069 случаев) и взрослых от 65 лет и старше — 30% (67 случаев); С-МИ — в возрастных группах 15–19 лет — 30% (202 случая), 10–14 лет — 28% (105 случаев), 5–9 лет — 25% (160 случаев); W-МИ — в возрастных группах от 65 лет и старше — 11% (24 случая) и 45–64 года — 10% (80 случаев) (**рисунок 12**).

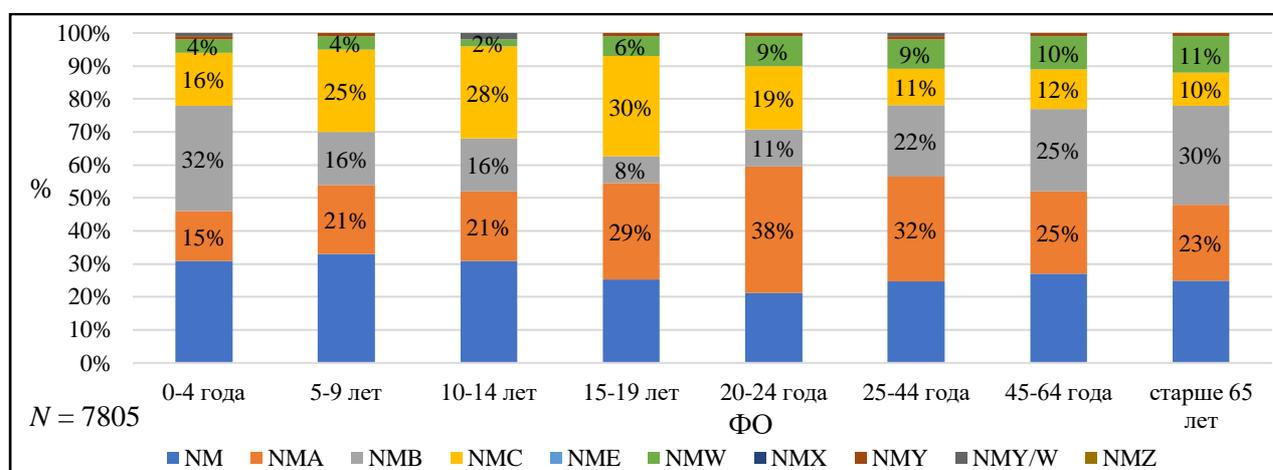


Рисунок 12. Долевое соотношение серогрупп менингококка, выделенных в разных возрастных группах в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

3.6. Анализ сезонности генерализованных форм менингококковой инфекции в Российской Федерации

Для оценки сезонности из 12 097 случаев было проанализировано 12 092 случая (в 5 случаях не указано время года заболевания). Наибольшее количество случаев приходилось на зимне-весенний период, когда доля заболевших достигала 27% зимой и 29% весной (2112 и 2302 случая соответственно). Зафиксированы два пика заболеваемости: в январе (13%; 1594 случая) и октябре (9%; 1083 случая) (рисунок 13).

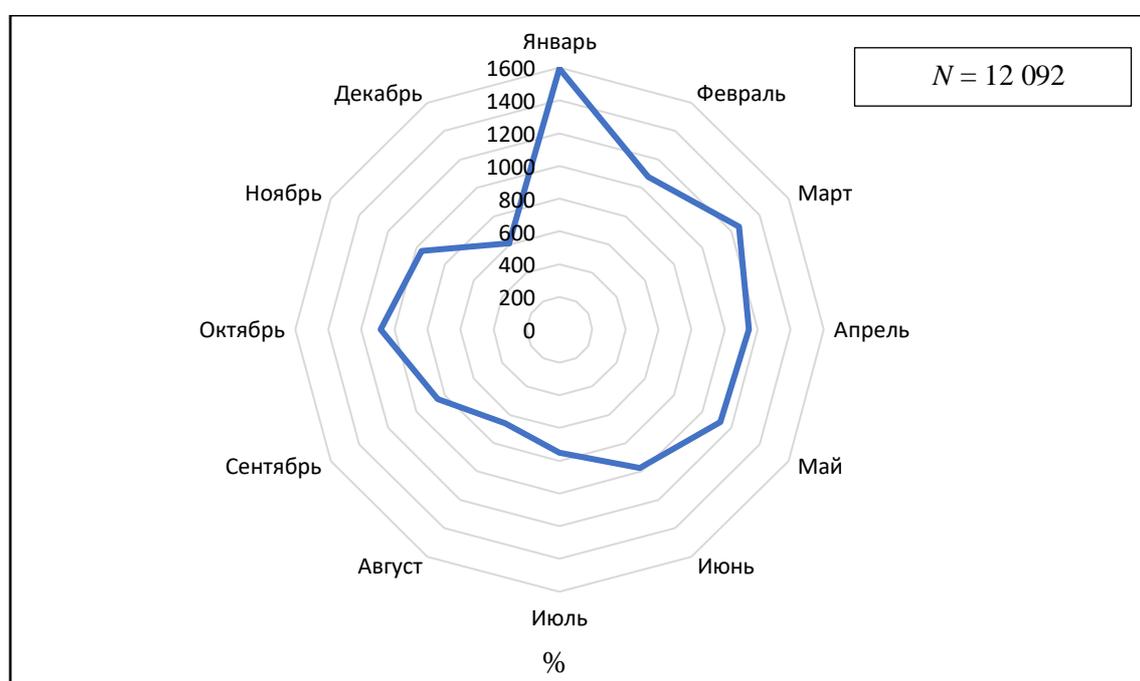


Рисунок 13. Распределение случаев заболеваний генерализованными формами менингококковой инфекции по месяцам в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

3.7. Анализ социального статуса пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации

Из 12 097 случаев ГФМИ в 355 случаях социальный статус больного не указан, таким образом в анализ включены 11 742 случая. Наибольшая доля заболевших

ГФМИ пришлась на детей, относящихся к категории неорганизованных, при этом их доля составила 44% (5218 случаев) (**рисунок 14**).

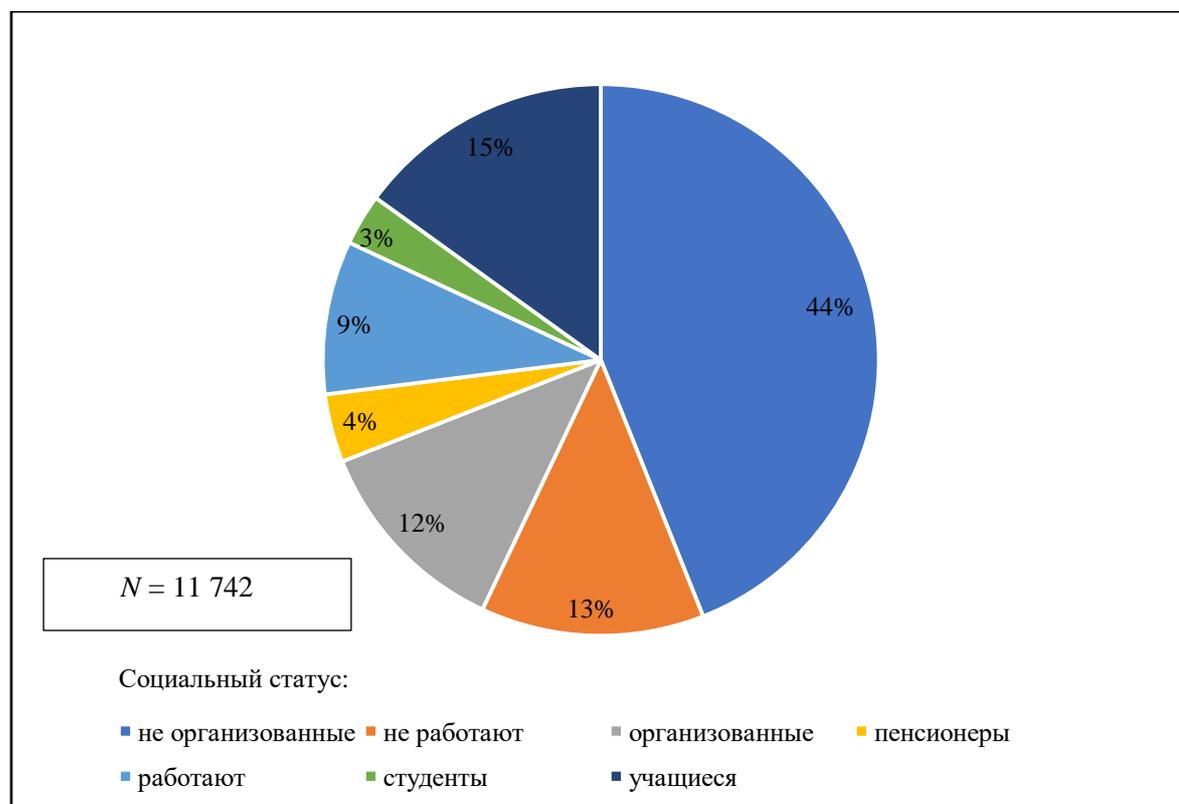


Рисунок 14. Социальный статус заболевших генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

3.8. Анализ структуры заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции среди мужского и женского населения в Российской Федерации

В период с 2010 по 2023 год из общего числа случаев в 7 отсутствовала информация о половой принадлежности заболевшего, в анализ включены 12 090 человек. Анализ гендерной структуры показал, что доля заболевших ГФМИ лиц мужского пола привалировала и составила 56% (6803 случая), в то время как женского — 44% (5287 случаев) (**рисунок 15**).

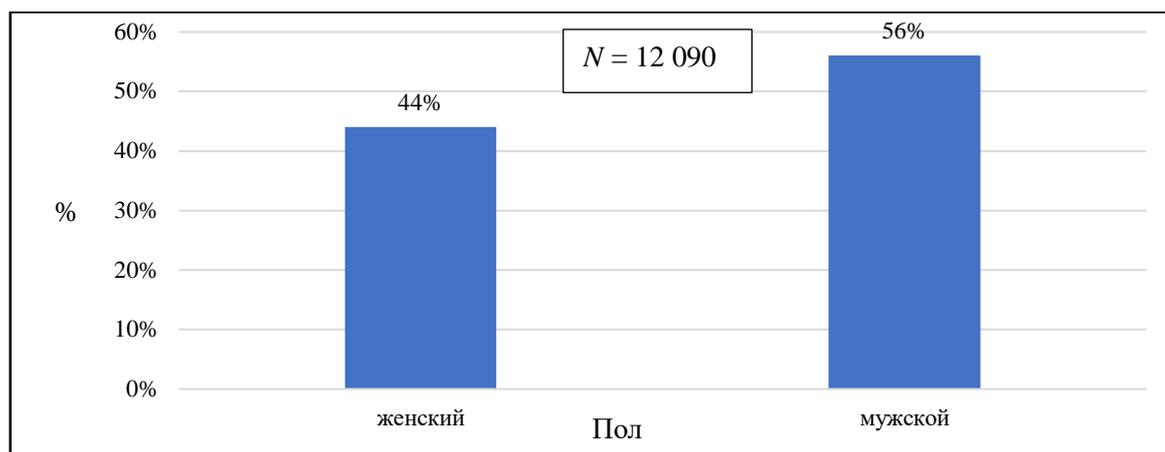


Рисунок 15. Доля заболевших генерализованными формами менингококковой инфекции мужчин и женщин в Российской Федерации за период 2010–2023 годов.

3.9. Анализ структуры заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции у жителей городов и сельской местности в Российской Федерации

Из анализа структуры заболевших следует отметить, что из общего числа случаев в 137 не указано место жительства больного, таким образом в анализ включены 11 960 случаев. В период 2010–2023 годов наибольший вклад в структуру заболевших внесло городское население 75% (8955 случаев), по сравнению с сельским 25% (3005 случаев) (рисунок 16).

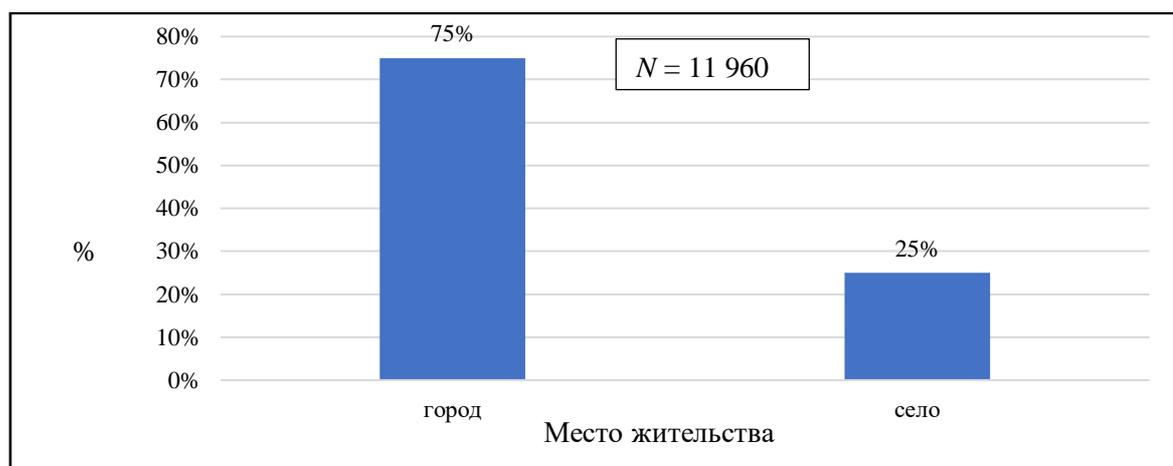


Рисунок 16. Доля заболевших генерализованными формами менингококковой инфекции среди городского и сельского населения в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

3.10. Анализ летальности при генерализованных формах менингококковой инфекции в Российской Федерации

Анализ летальности за 14-летний период наблюдения продемонстрировал, что среди 12 097 случаев 1925 закончилось летальным исходом. Средний уровень летальности составил 16%. Наибольшие показатели летальности зафиксированы в 2018 и 2023 годах и достигали 21% (рисунок 17).

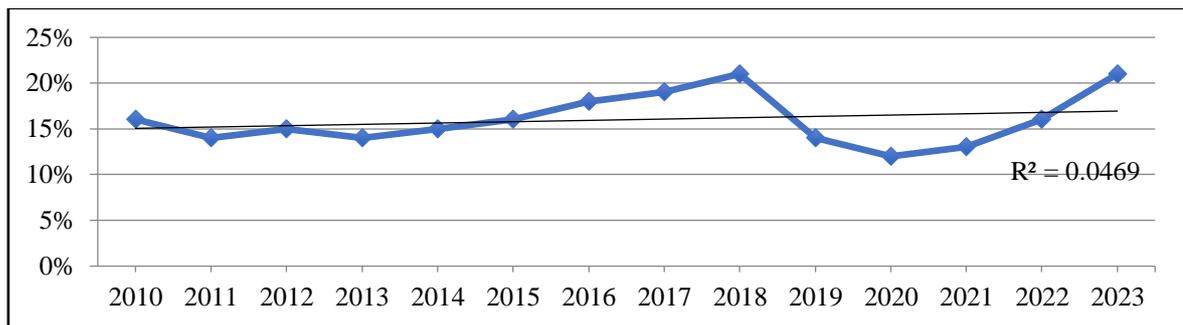


Рисунок 17. Динамика летальности при генерализованных формах менингококковой инфекции в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

Летальность от ГФМИ варьировалась по ФО. Наименьший показатель зафиксирован в ЦФО — 13%, наибольший — в СКФО (25%; 97 случаев). Значительные показатели также отмечены в ЮФО (24%; 157 случаев) и ПФО (18%; 393 случая) (рисунок 18).

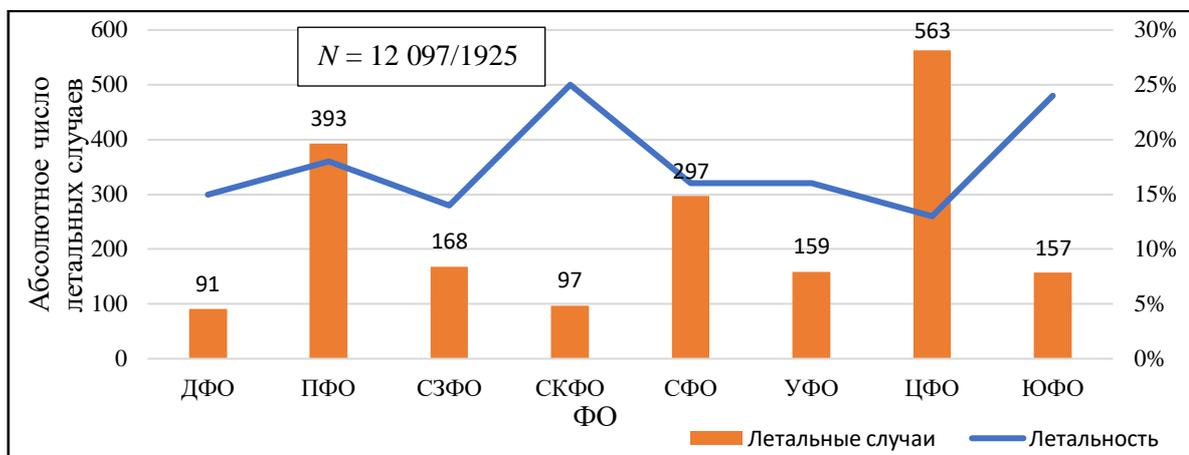


Рисунок 18. Летальность при генерализованных формах менингококковой инфекции по федеральным округам Российской Федерации за период 2010–2023 годов

При оценке летальности по возрастным категориям 4 случая не были учтены, так как возраст пациентов в этих ситуациях установить не удалось. В возрастном аспекте самый высокий показатель летальности отмечен среди возрастной группы старше 65 лет — 31% (85 летальных исходов), что обусловливается специфичностью тяжести клинической картины при W-МИ (рисунок 19).

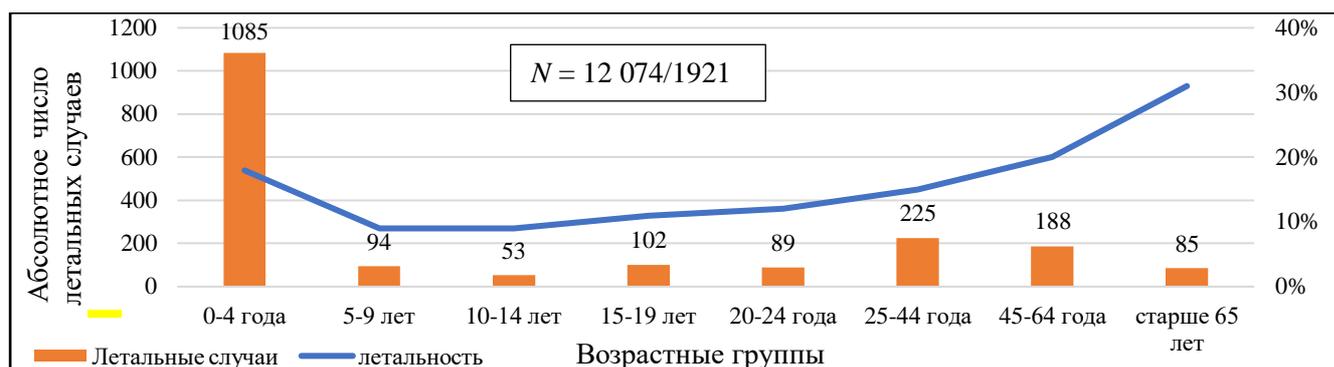


Рисунок 19. Летальность при генерализованных формах менингококковой инфекции в разных возрастных группах в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

Наибольший показатель летальности отмечен при ГФМИ, вызванной штаммами менингококка серогруппы W — 30% (136 летальных исходов) (рисунок 20).

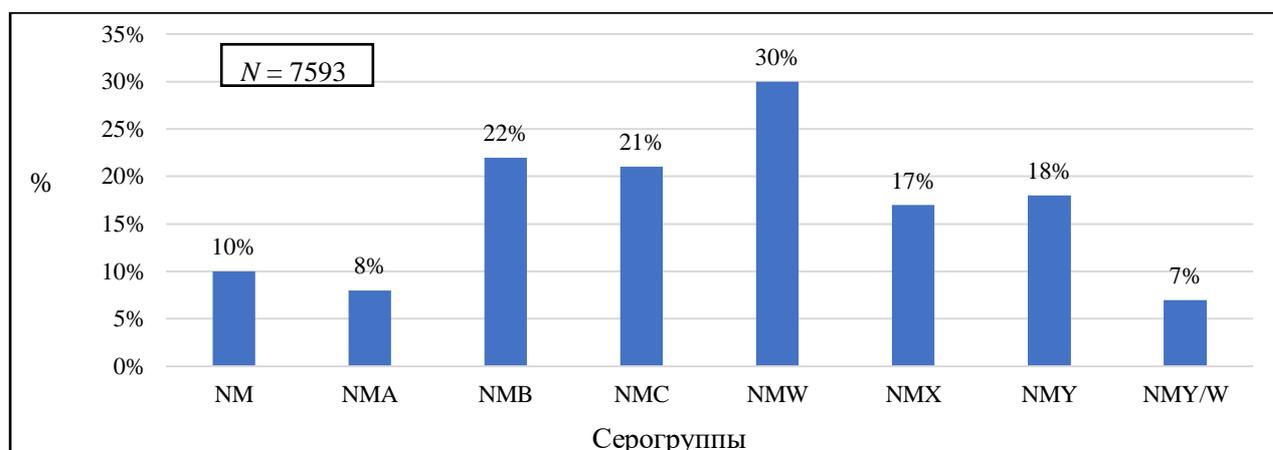


Рисунок 20. Показатель летальности при генерализованных формах менингококковых инфекциях в зависимости от серогруппы менингококка в Российской Федерации за 2010–2023 годы

3.11. Анализ смертности при генерализованных формах менингококковой инфекции в Российской Федерации

Средний уровень смертности в период с 2010 по 2023 год составил 0,09 на 100 тыс. населения (**рисунок 21**). Отмечена устойчивая тенденция к снижению данного показателя в течение рассматриваемого периода.

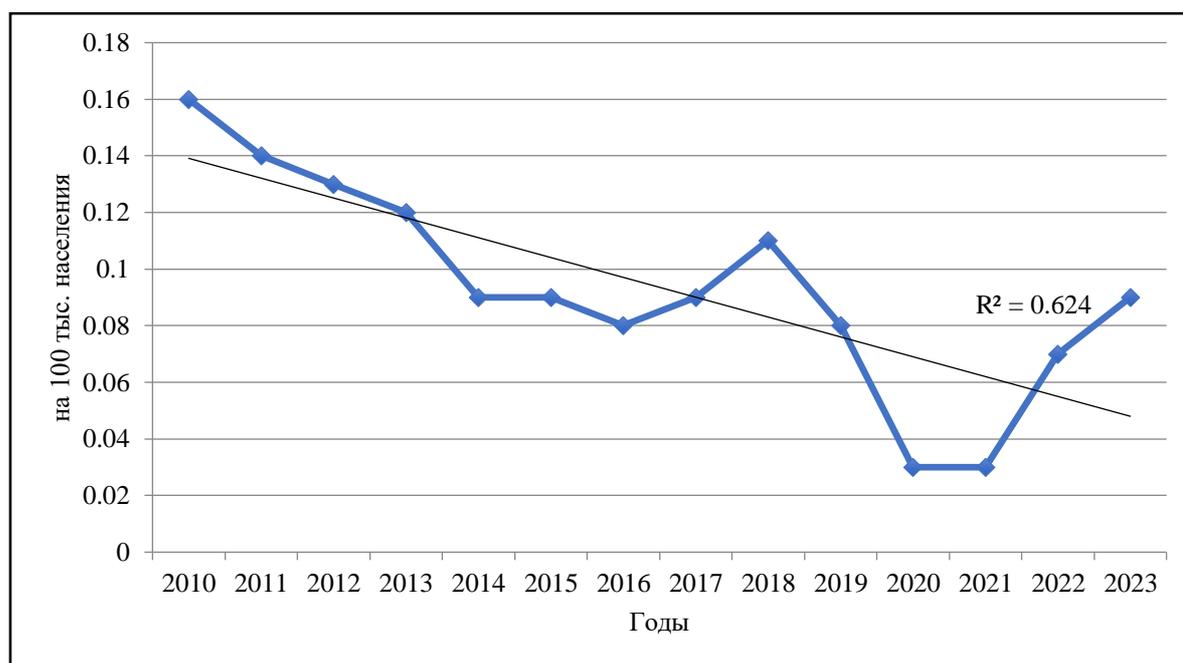


Рисунок 21. Динамика смертности при генерализованных формах менингококковой инфекции в Российской Федерации за период 2010–2023 годов

Показатель ДФО существенно влияет на смертность от ГФМИ в период с 2010 по 2023 год, демонстрируя средний уровень смертности 0,18 на 100 тыс. населения (**рисунок 22**).

Показатель возрастной группы детей до 5 лет существенно влияет на смертность от ГФМИ. В 2023 году смертность в этой группе оказалась в 6 раз выше среднего уровня, составив 0,53 на 100 тыс. населения (**рисунок 23**).

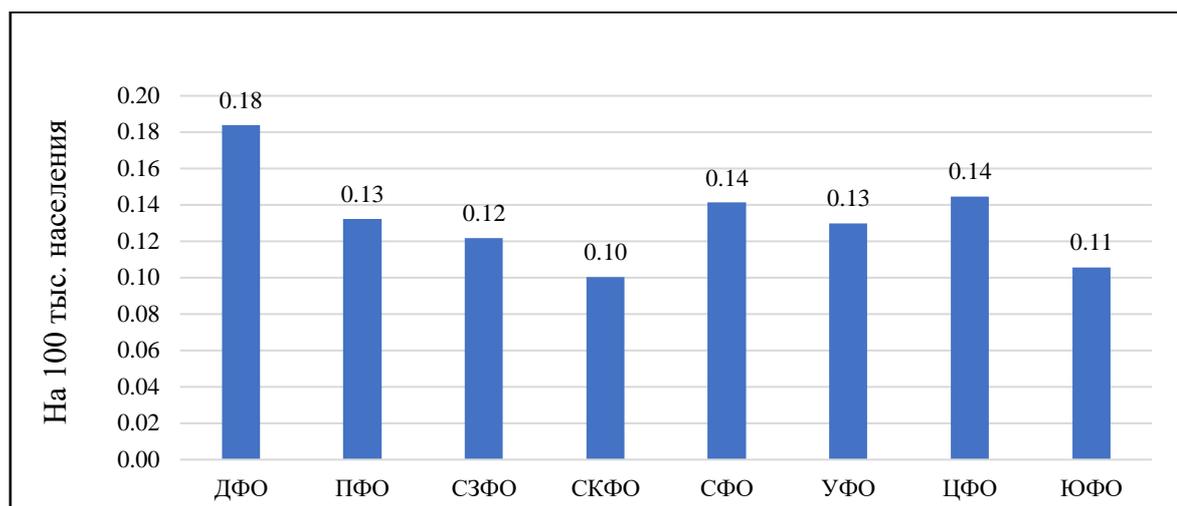


Рисунок 22. Показатели смертности при генерализованных формах менингококковой инфекции в федеральных округах в Российской Федерации за период 2014–2023 годов (I⁰/0000)

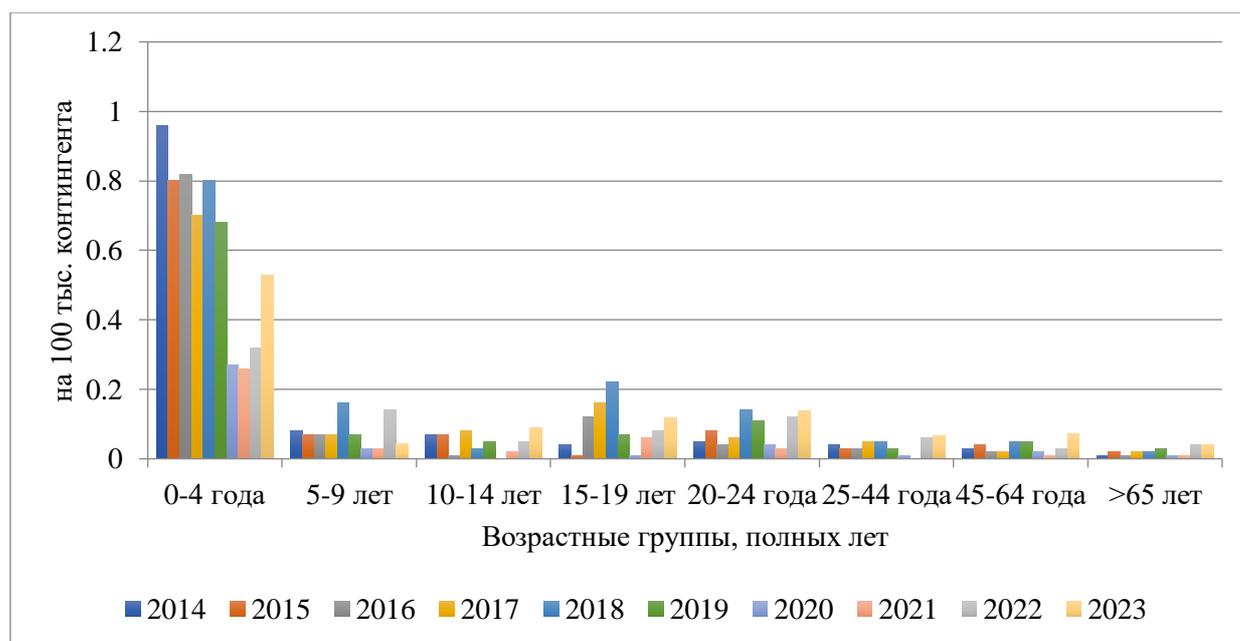


Рисунок 23. Динамика смертности от генерализованных форм менингококковой инфекции в разных возрастных категориях в Российской Федерации за 2014–2023 годы (I⁰/0000)

Летальность является основным бременем МИ. С целью выявления групп риска по летальности при ГФМИ в РФ проанализированы донесения о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера в соответствии

с Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 04.02.2016 № 11 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера», представленные Управлениями Роспотребнадзора по субъектам РФ за период с 2016 по 2022 год из 56 регионов (Алтайский край, Амурская область, Брянская область, Волгоградская область, Вологодская область, Воронежская область, г. Москва, г. Санкт-Петербург, г. Севастополь, Забайкальский край, Ивановская область, Иркутская область, Калининградская область, Калужская область, Кемеровская область, Кировская область, Костромская область, Краснодарский край, Красноярский край, Курганская область, Кемеровская область, Ленинградская область, Липецкая область, Магаданская область, Московская область, Мурманская область, Новгородская область, Новосибирская область, Оренбургская область, Орловская область, Пензенская область, Пермский край, Приморский край, Республика Адыгея, Республика Башкортостан, Республика Бурятия, Республика Дагестан, Республика Коми, Республика Крым, Республика Марий Эл, Ростовская область, Рязанская область, Свердловская область, Смоленская область, Ставропольский край, Тверская область, Томская область, Тюменская область, Удмуртская Республика, Ульяновская область, Хабаровский край, Челябинская область, Чеченская Республика, Чувашская Республика, Ямало-Ненецкий автономный округ, Ярославская область), охватывающих все ФО РФ.

О каждом случае заболевания МИ или при подозрении на нее медицинские работники обязаны направить экстренное извещение в территориальный орган (организацию) федерального органа исполнительной власти, уполномоченного на осуществление федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора, по месту выявления больного. Передача сообщений и экстренных извещений может осуществляться с использованием электронных средств связи и специализированных информационных систем. Донесения о каждом летальном случае от МИ регламентированы Приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 02.03.2017 № 149 «О порядке информирования о возникновении

чрезвычайных ситуаций в области общественного здравоохранения санитарно-эпидемиологического характера».

Для выявления групп риска по летальности от ГФМИ проанализировано 300 донесений. Из исследования исключены 73 случая с неизвестным исходом. В работу взято 227 случаев, в их структуре преобладали летальные случаи — 163.

В соответствии с полученными донесениями в их структуре за все годы, кроме 2016 и 2020 годов, преобладало информирование о летальных исходах (рисунок 24).

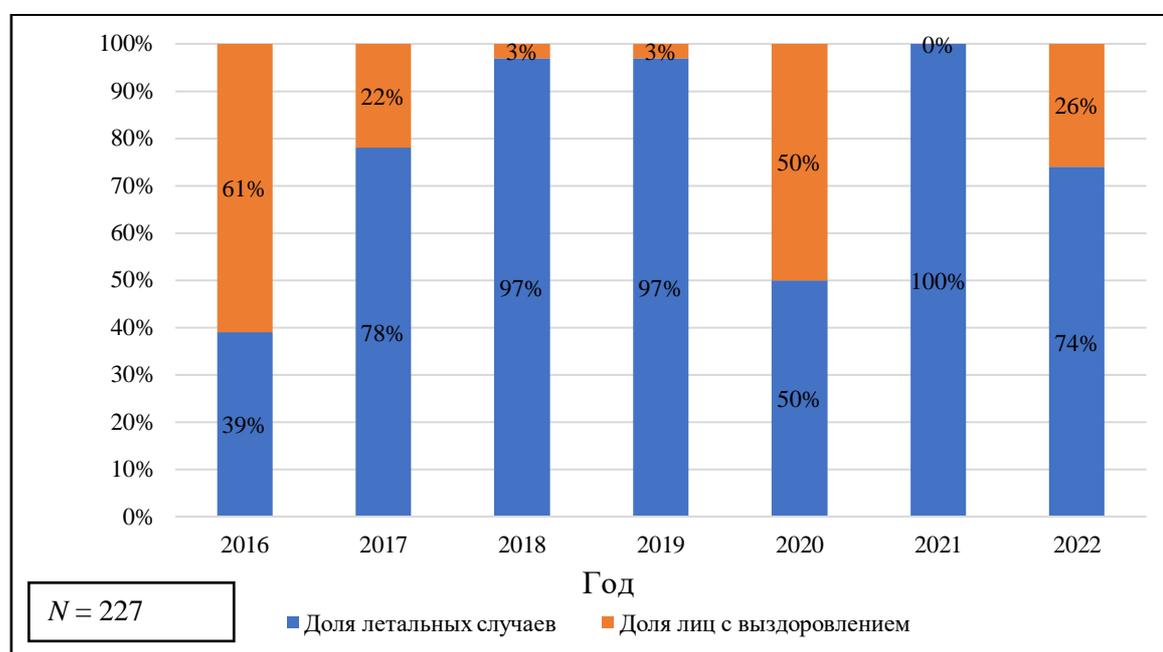


Рисунок 24. Долевое соотношение умерших и выживших при менингококковой инфекции по годам за период 2016–2022 годов по данным донесений с территорий Российской Федерации

При сравнении частоты летального исхода при ГФМИ по ФО РФ получены достоверные различия ($p = 0,015$). Наибольшая информированность о летальных исходах отмечалась в ЦФО (86%) только в сравнении с одним ФО — ДФО (46%). В целом наблюдалось одинаковое соотношение случаев с летальным исходом и без него по ФО РФ (рисунок 25, таблица 5).

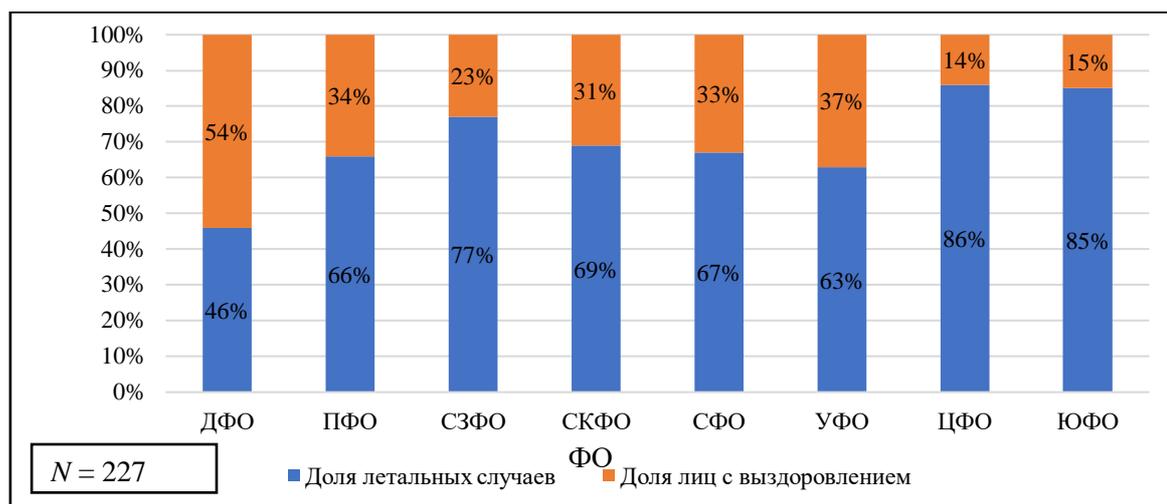


Рисунок 25. Соотношение смертности и выживаемости при генерализованных формах менингококковой инфекции по федеральным округам Российской Федерации за период 2016–2022 годов согласно донесениям, полученным с территорий Российской Федерации

Таблица 5. Сравнительный анализ смертности от генерализованных форм менингококковой инфекции по федеральным округам Российской Федерации за период с 2016 по 2022 год

ФО	Сравнения пропорций по столбцам ^б	
	СМЕРТЬ	ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ
	(А)	(В)
ДФО		А (,002)
ПФО		
СЗФО		
СКФО		
СФО		
УФО		
ЦФО	В (,015)	
ЮФО		
ЮФО	. ^а	. ^а

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.

Уровень значимости для букв верхнего регистра (А, В, С): 0,05

а. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице.

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

При сравнении частоты летального исхода при ГФМИ в зависимости от возрастной группы больного на основании 225 случаев (2 случая с неизвестным возрастным статусом исключены из анализа) достоверных различий не обнаружено ($p = 0,778$) (рисунок 26).

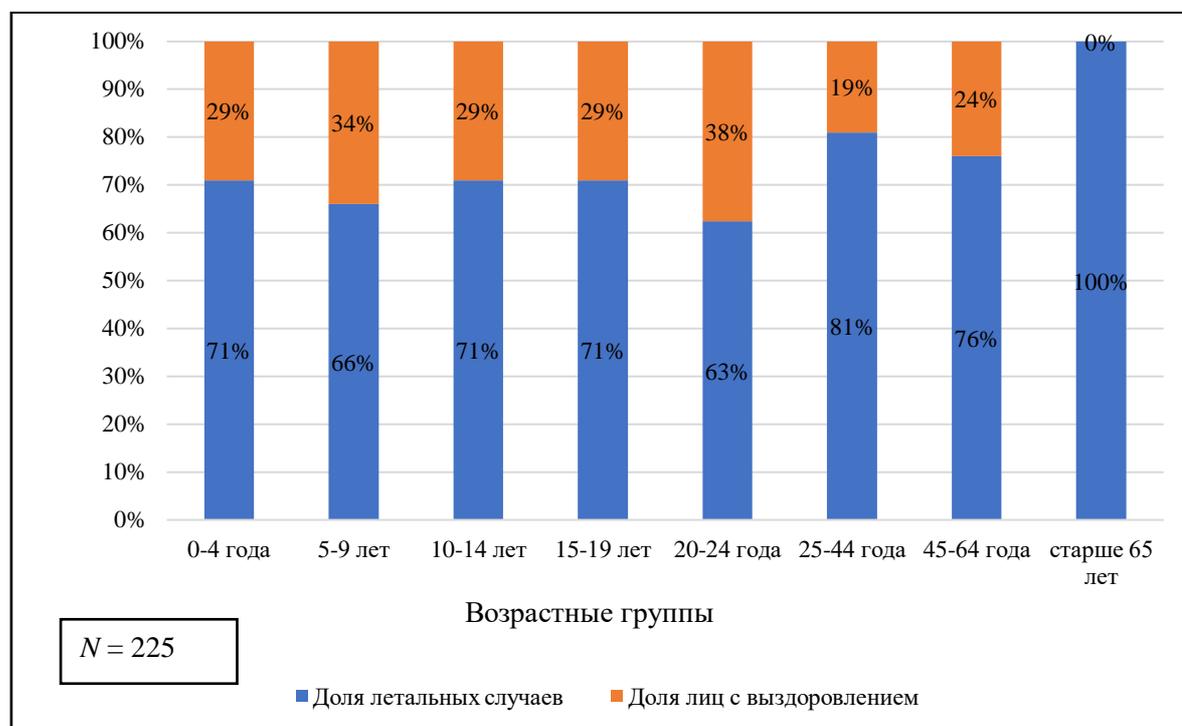


Рисунок 26. Долевое соотношение умерших и выживших при менингококковой инфекции по возрастным группам за период 2016–2022 годов по данным донесений из регионов Российской Федерации

Анализ частоты летальных исходов при ГФМИ в зависимости от серогруппы возбудителя показал, что среди 170 случаев (без учета 57 случаев без лабораторного подтверждения) статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,262$) (рисунок 27).

При сравнении частоты летального исхода при ГФМИ в зависимости от количества эпизодов обращения за медицинской помощью на основании 184 случаев (43 случая без указания количества эпизодов обращения за медицинской помощью ГФМИ исключены из анализа) достоверных различий не обнаружено ($p = 0,213$) (рисунок 28).

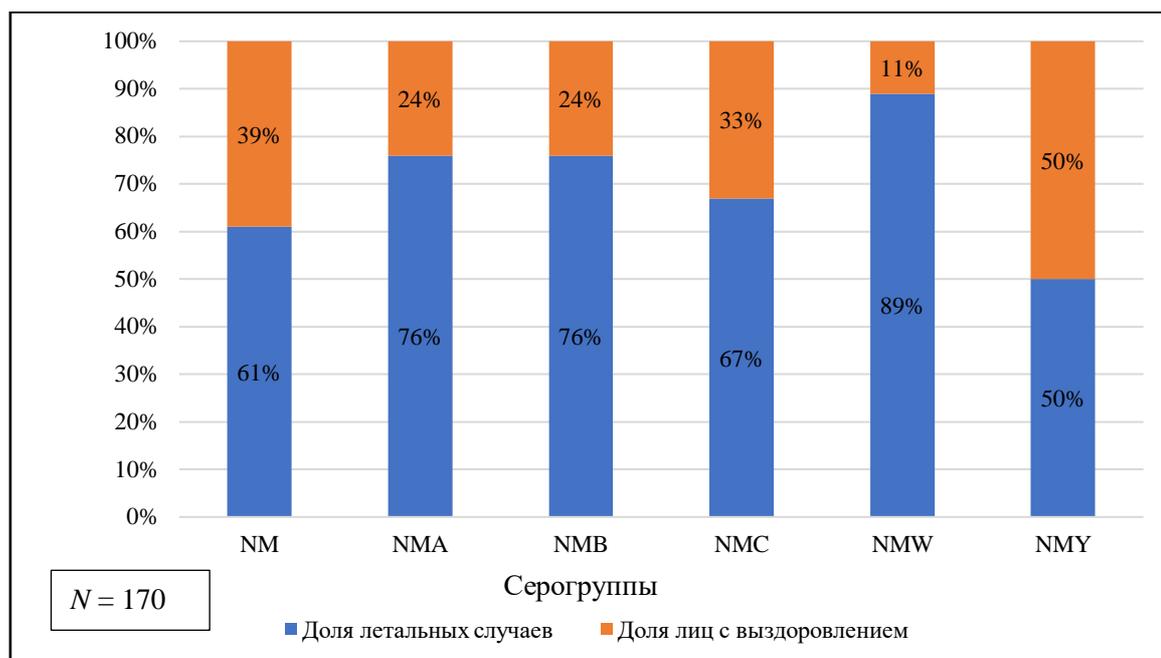


Рисунок 27. Долевое соотношение умерших и выживших при менингококковой инфекции в зависимости от серогруппы менингококка за период 2016–2022 годов по данным донесений из регионов Российской Федерации

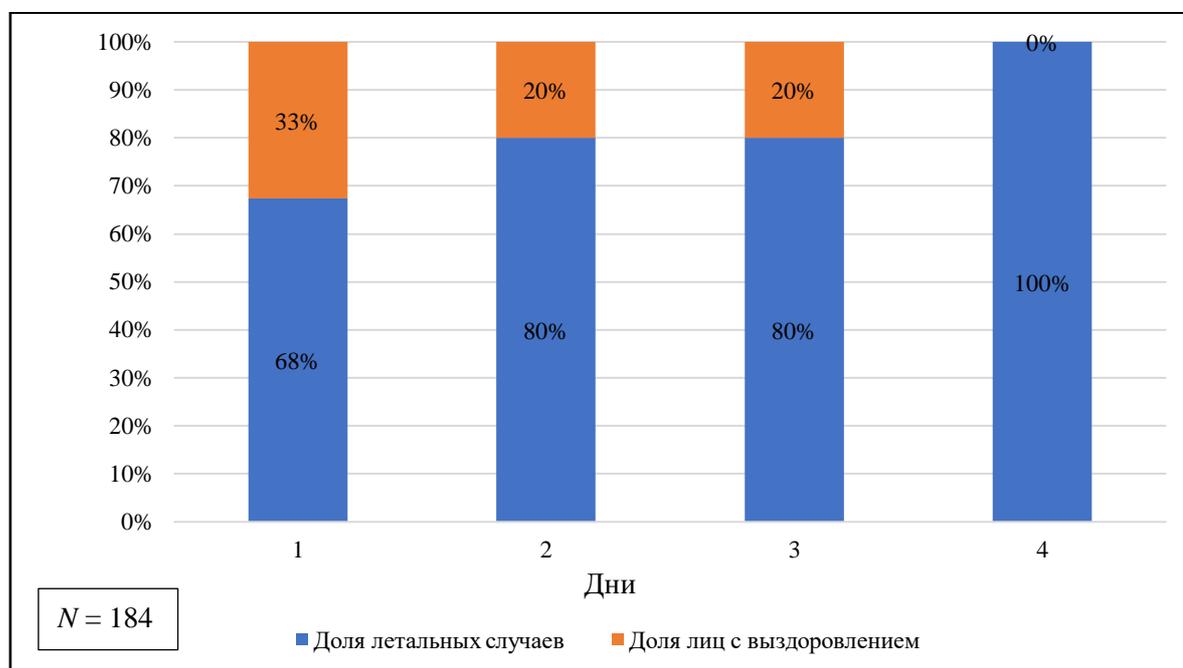


Рисунок 28. Долевое соотношение умерших и выживших при менингококковой инфекции в зависимости числа обращений за медицинской помощью за период 2016–2022 годов по данным донесений с территорий Российской Федерации

Проведен комплексный анализ 163 летальных случаев, при этом из исследования исключены 12 случаев с неизвестным промежутком времени констатации летального исхода от начала заболевания. На основании анализа 151 случая заболевания с летальным исходом по промежутку времени констатации летального исхода от начала заболевания наибольшая доля летальных исходов отмечается в течение первых суток заболевания — 50% (**рисунок 29**).

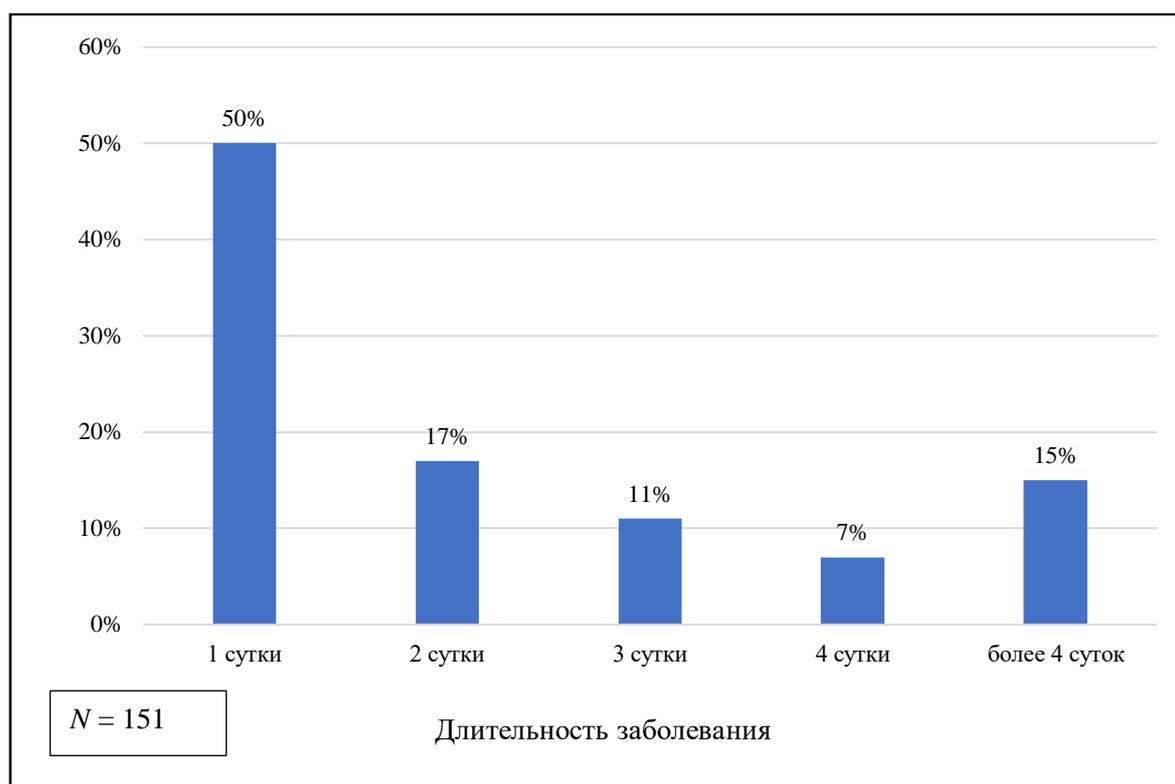


Рисунок 29. Промежуток времени констатации летального исхода от начала заболевания в Российской Федерации за период 2016–2022 годов по данным донесений с территорий Российской Федерации

При сравнении промежутка времени от начала заболевания до наступления летального исхода по годам изучаемого периода достоверных различий не обнаружено ($p = 0,212$). Во все года изучаемого периода, кроме 2020 и 2021 годов, преобладала доля случаев, закончившихся летальным исходом в первые сутки заболевания (**рисунок 30**).

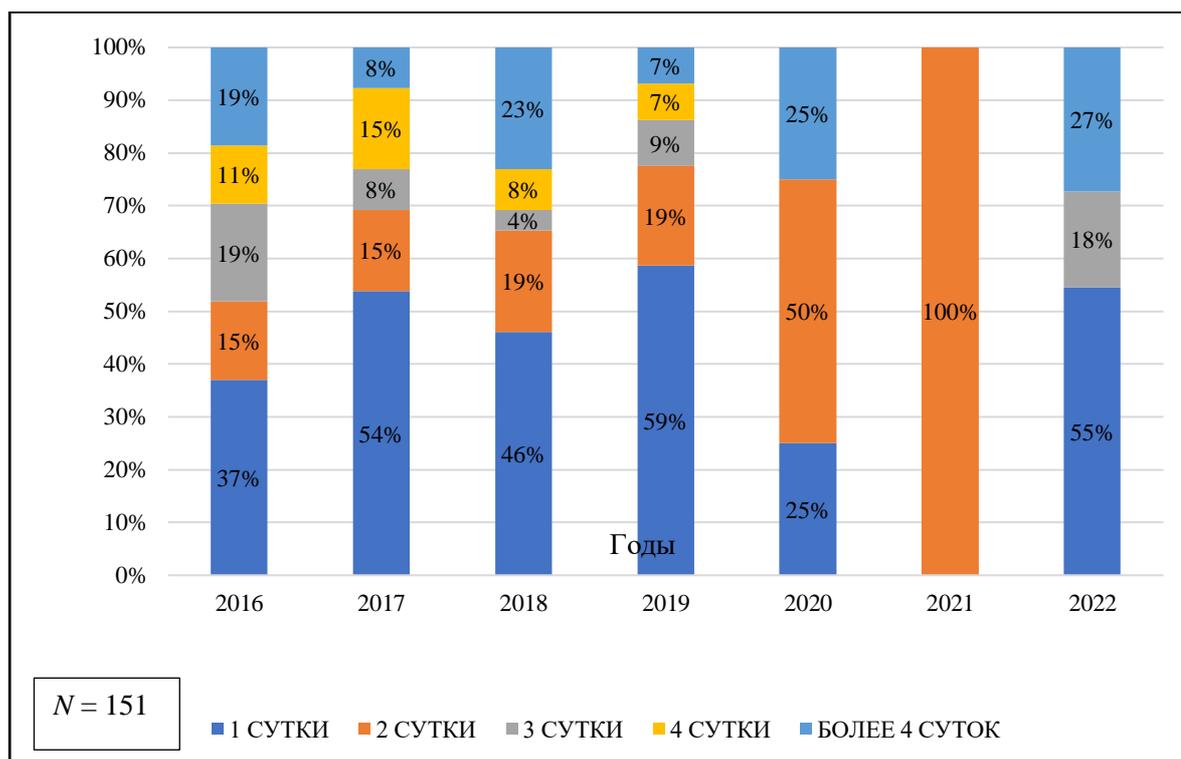


Рисунок 30. Промежуток времени констатации летального исхода от начала заболевания по годам за период 2016–2022 годов по данным донесений с территорий Российской Федерации

При сравнении промежутка времени от начала заболевания до наступления летального исхода по ФО РФ достоверных различий не обнаружено ($p = 0,373$). Во всех ФО РФ, кроме СКФО, преобладала доля случаев, закончившихся летальным исходом в первые сутки заболевания. В СКФО доля летальных случаев в первые сутки равна доле летальных исходов во вторые сутки, а именно — 38% (рисунок 31).

При анализе 151 случая, констатации летального исхода от начала заболевания в зависимости от возрастных категорий, достоверных различий не обнаружено ($p = 0,169$). Во всех возрастных группах, кроме 15–19 лет и 20–24 года, преобладала доля случаев, закончившихся летальным исходом в первые сутки заболевания (рисунок 32).

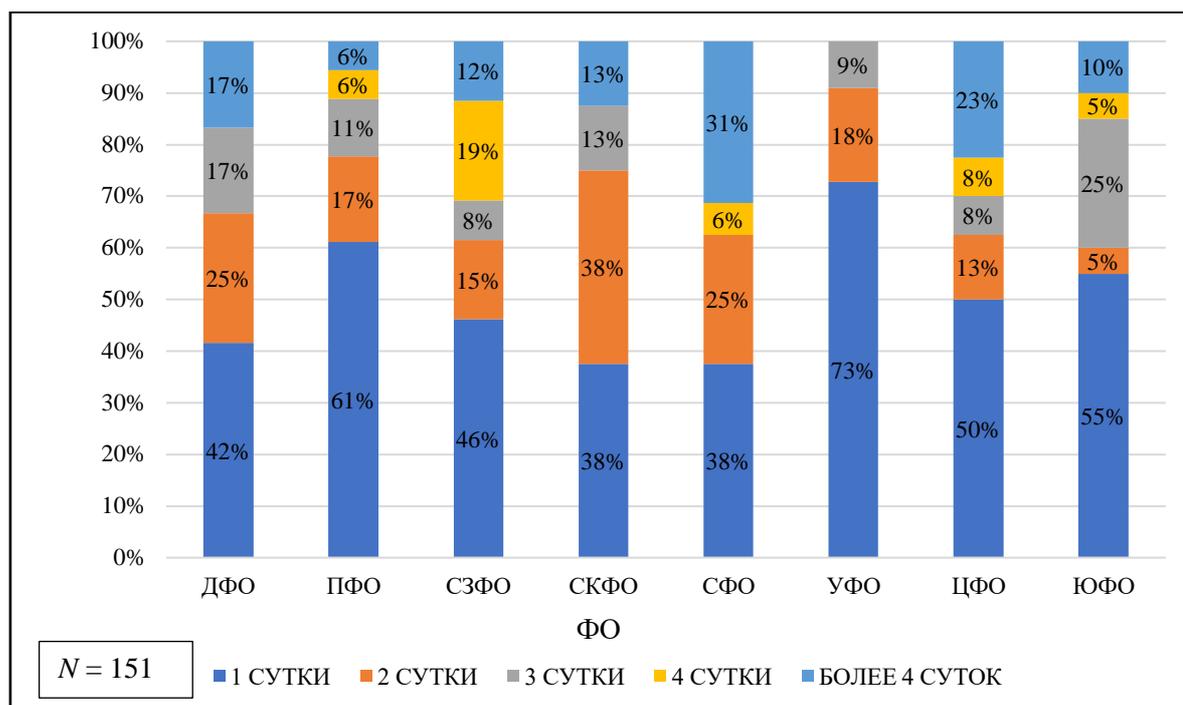


Рисунок 31. Промежуток времени констатации летального исхода от начала заболевания по годам за период 2016–2022 годов по данным донесений с территорий Российской Федерации

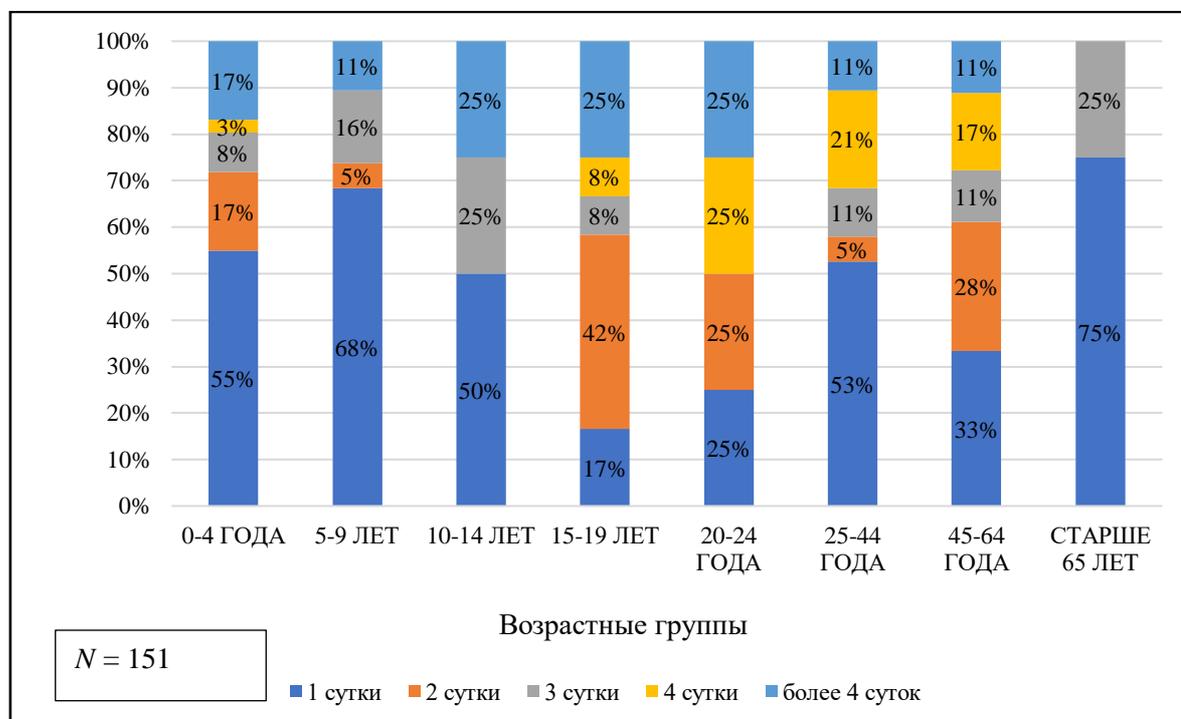


Рисунок 32. Временной интервал от начала болезни до констатации летального исхода в разных возрастных группах в Российской Федерации за 2016–2022 годы согласно донесениям из регионов Российской Федерации

В ходе анализа времени наступления смерти от начала болезни в зависимости от серогруппы менингококка были исключены 40 случаев без установленной серогруппы. Исследование показало отсутствие статистически значимых различий в смертности ($p = 0,144$), что свидетельствует об одинаковой летальности для разных серогрупп. Анализ показал, что среди случаев МИ, вызванных серогруппами А, В и С, преобладали летальные исходы в первые сутки от начала заболевания. В случае с W-МИ летальный исход наступал в разные сроки, что, по всей вероятности, связано с патоморфогенезом МИ, вызванной менингококком серогруппы W (рисунок 33).

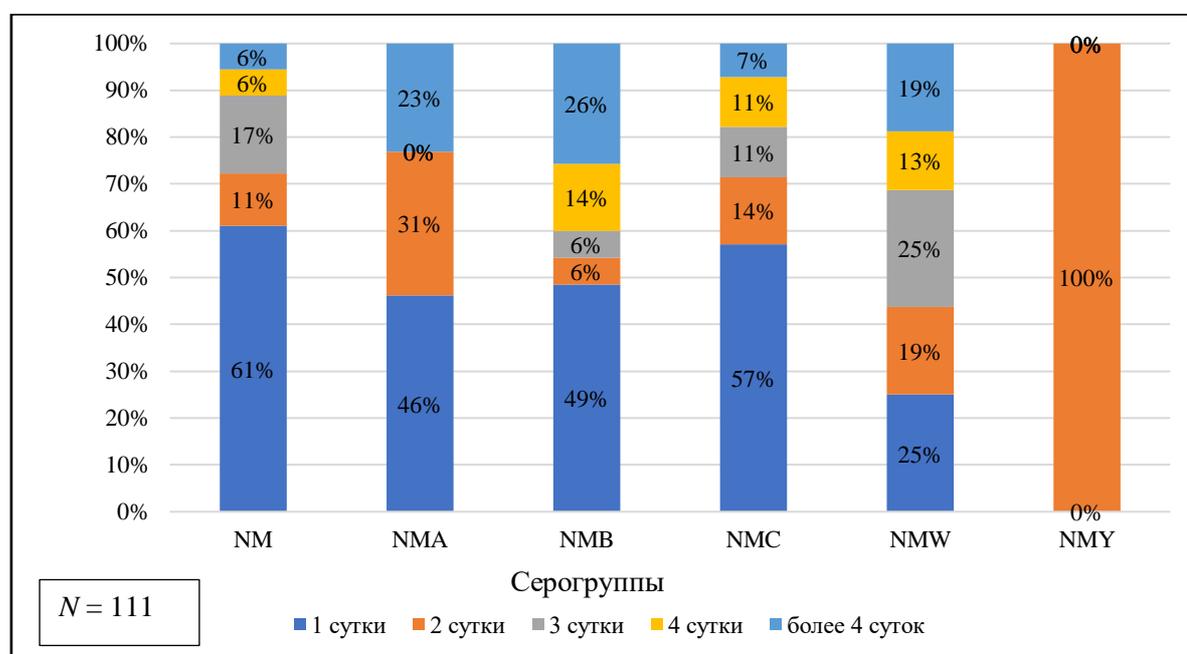


Рисунок 33. Промежуток времени констатации летального исхода от начала заболевания в зависимости от серогруппы менингококка за период 2016–2022 годов по данным донесений с территорий Российской Федерации

Сравнительный анализ времени наступления летального исхода от начала заболевания в зависимости от кратности обращения за медпомощью включал 125 случаев (26 случаев с неизвестной кратностью исключены). Выявлено, что 40% пациентов с МИ не были госпитализированы после первого обращения за медицинской помощью (рисунок 34).

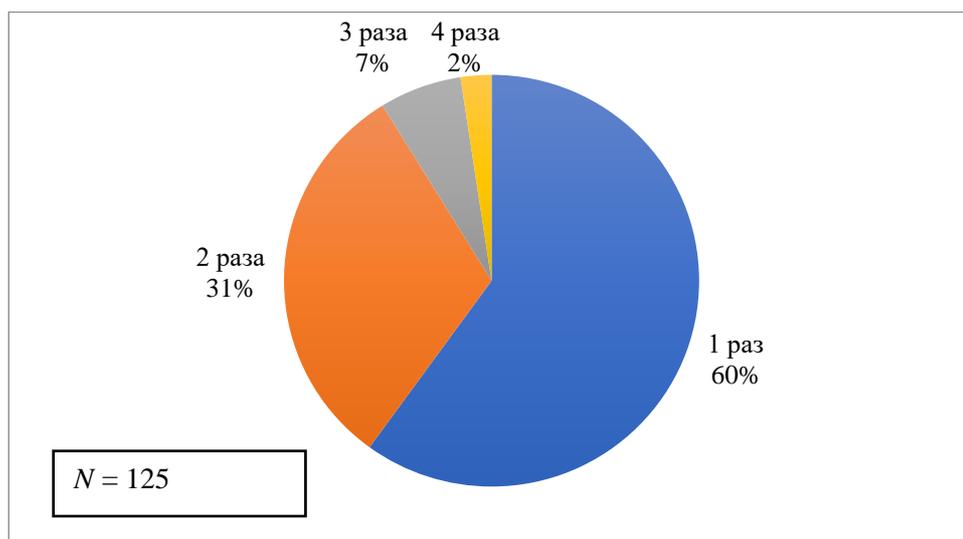


Рисунок 34. Кратность обращения за медицинской помощью среди больных менингококковой инфекции с летальным исходом в Российской Федерации за период 2016–2022 годов

Таким образом, для достоверного определения эпидемиологических проявлений ГФМИ беспрецедентную значимость представляет информация, получаемая в результате совместной работы региональных органов Роспотребнадзора с РЦБМ. Значительный объем информации, который поступает и анализируется, позволяет получить данные для выявления эпидемиологических проявлений ГФМИ и оценки эпидемической ситуации по МИ, что крайне важно для разработки и внедрения актуальных профилактических мероприятий, способных предотвратить новые случаи заболевания.

Для выявления эпидемиологических особенностей МИ были проанализированы базы данных РЦБМ с информацией за период 2010–2023 годы. Совместная работа региональных органов Роспотребнадзора с РЦБМ продемонстрировала положительную динамику в лабораторном подтверждении диагноза ГФМИ с 43 до 89% (увеличение в 2 раза). Наибольшую результативность лабораторного подтверждения ГФМИ за 14-летний период наблюдения продемонстрировал ЦФО (73%). Только высокий уровень лабораторной расшифровки диагноза позволяет получить достоверные эпидемиологические данные, что и удалось достигнуть в отношении ГФМИ на территории РФ.

Как известно, МИ обладает цикличностью. Подъем заболеваемости отмечается каждые 25–30 лет, и очередной его подъем прогнозировался на 2020 год, 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 года начал расти и достиг 0,44 на 100 тыс. населения в 2022 году и 0,43 на 100 тыс. населения в 2023 году.

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 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 смертности оказалась серогруппа В (22%), а на 3-м — серогруппа С (21%).

За период с 2010 по 2023 год средний уровень смертности от ГФМИ составил 0,09 на 100 тыс. населения. Показатель 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. Однако наши данные также 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 групп 15–19 лет и 20–24 года. МИ, закончившаяся летальным исходом в первые сутки заболевания, была вызвана серогруппами А, В, С. Все вышеперечисленное свидетельствуют 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 в следующей главе мы подробно рассмотрим структуру заболеваемости и летальности В-МИ на современном этапе для определения групп и территорий риска с целью формирования научного обоснования тактики проведения профилактических мероприятий.

ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *NEISSERIA MENINGITIDIS* СЕРОГРУППЫ В

При проведении исследования по выявлению эпидемиологических особенностей В-МИ было проанализировано 2853 случая в период с 2019 по 2023 год на территории РФ, из которых 434 случая установлены на основании клинической картины и не имели лабораторного подтверждения. После исключения 147 случаев без лабораторного подтверждения, 147 случаев с неизвестным исходом и 13 случаев без возрастного статуса, в анализ были включены 2275 достоверных случаев. Проведено исследование влияния различных факторов на частоту серогрупп менингококка: года заболевания, ФО, сезона и месяца, возрастной группы, социального статуса, пола, места жительства пациентов, а также исхода заболевания.

4.1. Исследование динамики изменения серогрупповой принадлежности менингококковых штаммов в Российской Федерации за различные годы

Анализ различий в частоте ГФМИ, вызванной различными серогруппами менингококка, в разные годы показало статистически значимые различия ($p < 0,001$). В 2022 году наблюдалась наибольшая доля А-МИ — 41%, что значительно превышало показатели других лет (2019 год — 30%, 2020 — 27%, 2021 — 29%, 2023 — 16%). Доля С-МИ была максимальной в 2020 году (19%) и оставалась на уровне 15–16% в 2019–2021 годах, снижаясь до 7% в 2023 году и до 6% в 2022 году. W-МИ преобладала в 2023 году (23%), тогда как в предыдущие годы ее доля варьировалась от 5% в 2019 году до 11% в 2022 году. Для В-МИ отмечался пик в 2019 году (18%), однако статистически значимой разницы между годами не выявлено (рисунок 35, таблица 6).

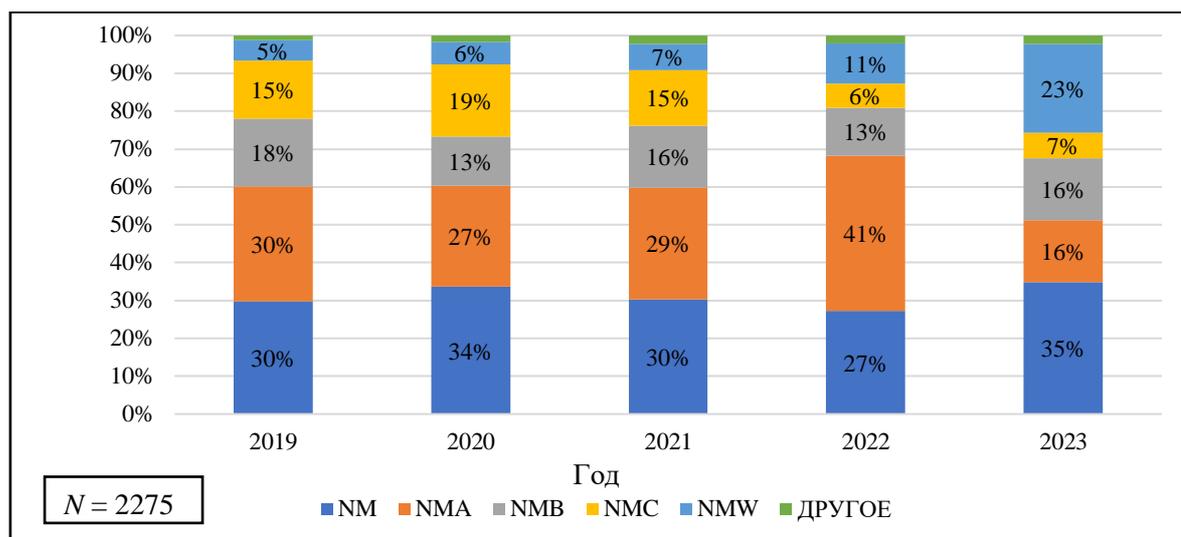


Рисунок 35. Анализ серогрупповой принадлежности штаммов менингококка у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации за период с 2019 по 2023 год с учетом временных изменений

Таблица 6. Исследование динамики частоты различных серогрупп менингококка среди пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации за период 2019–2023 годов с учетом временных изменений

		Сравнения пропорций по столбцам ^a				
		ГОД				
		2019 (A)	2020 (B)	2021 (C)	2022 (D)	2023 (E)
ВОЗБУДИТЕЛЬ	NM					
	NMA	E (,000)	E (,003)	E (,000)	A (,001) B (,000) C (,027) E (,000)	
	NMB					
	NMC	D (,000) E (,000)	D (,000) E (,000)	D (,002) E (,004)		
	NMW				A (,007)	A (,000) B (,000) C (,000) D (,000)
	ДРУГОЕ					

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

4.2. Исследование особенностей серогрупповой принадлежности менингококковых штаммов в разных федеральных округах Российской Федерации

В ходе исследования распространенности ГФМИ, вызванных различными серогруппами менингококка в ФО РФ, выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Наибольшая частота А-МИ зарегистрирована в СКФО (62%) и ЦФО (44%) по сравнению со всеми другими ФО (СФО — 25%, ДФО — 11%, ПФО — 7%, УФО — 7%, СЗФО — 5%, ЮФО — 5%), также доля А-МИ в СФО (25%) существенно преобладала по сравнению с ПФО (7%), УФО (7%), СЗФО (5%) и ЮФО (5%). Наибольшая доля В-МИ приходилась на регионы СФО (34%) по сравнению с тремя ФО: ПФО — 19%, ЮФО — 16%, ЦФО — 9%. В свою очередь в ЦФО наблюдается самая низкая частота В-МИ, а именно 9%, в сравнении с СФО — 34%, ДФО — 29%, СЗФО — 24%, ПФО — 19%, УФО — 19%. Наибольшая доля С-МИ приходилась на ПФО (20%) по сравнению с двумя ФО: ЦФО — 8% и ЮФО — 7%. Аналогично с В-МИ, в ЦФО наблюдается самая низкая частота С-МИ (8%) в сравнении с ПФО — 20%, УФО — 20%, ДФО — 19%, СФО — 16%. Наибольшая доля W-МИ приходилась на ЦФО — 15% (**рисунок 36, таблица 7**).

Для выявления регионов риска в СФО проанализированы показатели заболеваемости В-МИ по этим регионам в разные года наблюдаемого периода (2019–2023) с указанием среднего значения (**таблица 8**).

Анализ уровней заболеваемости В-МИ среди регионов ФО РФ продемонстрировал неравномерное распределение. Среднее значение по заболеваемости В-МИ в СФО составило 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. Кроме того, обращает на себя внимание Иркутская область, где заболеваемость В-МИ в последние два года изучаемого периода также превысила среднее значение по ФО в соответствующие годы.

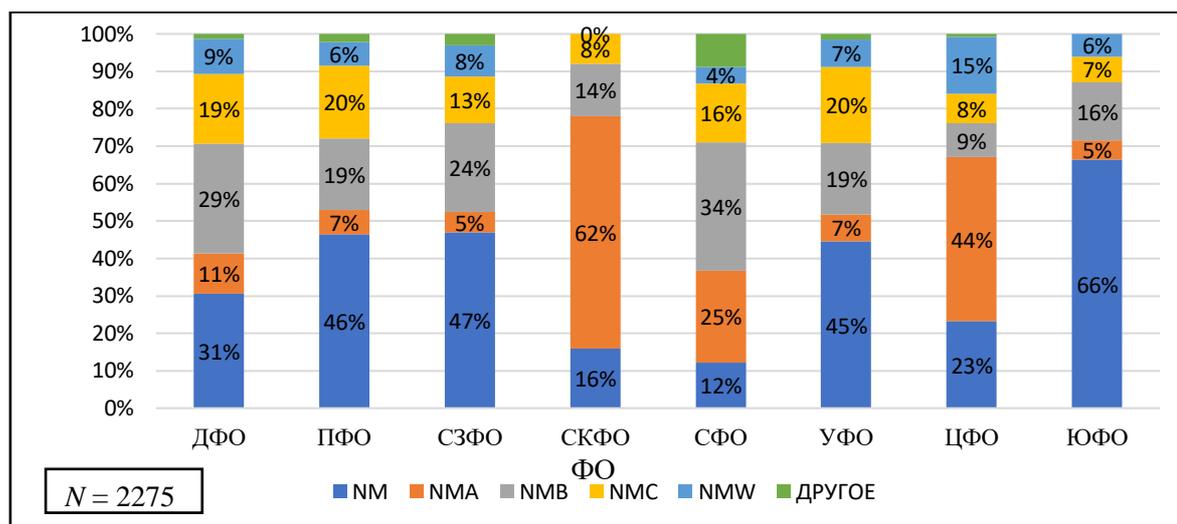


Рисунок 36. Анализ серогрупповой принадлежности менингококковых штаммов, выявленных у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в федеральных округах Российской Федерации за период с 2019 по 2023 год.

Таблица 7. Сравнительный анализ распространенности серогрупп менингококка среди пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в разных федеральных округах Российской Федерации за 2019–2023 годы

		Сравнения пропорций по столбцам ^б							
		ДФО (A)	ПФО (B)	СЗФО (C)	СКФО (D)	СФО (E)	УФО (F)	ЦФО (G)	ЮФО (H)
ВОЗБУДИТЕЛЬ	NM	E (,008)	D (,001) E (,000) G (,000)	D (,002) E (,000) G (,000)			D (,010) E (,000) G (,000)	E (,012)	A (,000) B (,006) C (,036) D (,000) E (,000) F (,014) G (,000)
	NMA				A (,000) B (,000) C (,000) E (,000) F (,000) H (,000)	B (,000) C (,000) F (,001) H (,000)		A (,000) B (,000) C (,000) E (,000) F (,000) H (,000)	
	NMB	G (,000)	G (,000)	G (,000)		B (,002) G (,000) H (,008)	G (,007)		
	NMC	G (,033)	G (,000) H (,041)			G (,009)	G (,000)		

Сравнения пропорций по столбцам ^б								
	ДФО	ПФО	СЗФО	СКФО	СФО	УФО	ЦФО	ЮФО
	(А)	(В)	(С)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)
DM W				. ^a			B (,000) E (,001)	
DM W				. ^a	B (,005) G (,000)			. ^a

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.
Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): ,05
а. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице
б. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони

Таблица 8. Заболеваемость В-менингококковой инфекцией в Сибирском федеральном округе Российской Федерации и его регионах за 2019–2023 годы

	Абсолютное число NMB	Численность населения	Заболеваемость (на 100 тыс. населения)
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
Иркутская область			
2019	3	2 397 763	0,13
2020	0	2 391 193	0
2021	1	2 370 102	0,04
2022	2	2 363 447	0,08
2023	3	2 344 360	0,13
среднее			0,08
Кемеровская область			
2019	3	2 674 256	0,11
2020	0	2 657 854	0
2021	0	2 600 923	0
2022	2	2 592 013	0,08
2023	0	2 568 238	0
среднее			0,04
Красноярский край			
2019	7	2 874 026	0,24
2020	0	2 866 255	0
2021	3	2 856 971	0,1
2022	0	2 856 326	0
2023	3	2 845 545	0,1
среднее			0,09

	Абсолютное число NMB	Численность населения	Заболеваемость (на 100 тыс. населения)
Новосибирская область			
2019	2	2 793 384	0,07
2020	0	2 798 170	0
2021	2	2 797 176	0,07
2022	2	2 797 492	0,07
2023	3	2 794 266	0,1
среднее			0,06
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
Республика Алтай			
2019	0	218 866	0
2020	0	220 181	0
2021	0	210 924	0
2022	0	210 808	0
2023	0	210 769	0
Республика Тыва			
2019	0	324 423	0
2020	0	327 383	0
2021	0	336 651	0
2022	0	336 251	0
2023	0	337 271	0
Республика Хакасия			
2019	0	536 167	0
2020	0	534 262	0
2021	0	534 795	0
2022	0	532 988	0
2023	0	530 233	0
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

4.3. Исследование серогрупповой характеристики штаммов менингококка по возрастным группам заболевших в Российской Федерации

Серогрупповая характеристика штаммов менингококка выявила статистически значимую зависимость частоты ГФМИ от возрастной группы пациентов ($p < 0,001$), что указывает на различную частоту встречаемости серогрупп в разных возрастных категориях. Частота встречаемости серогрупп значительно варьировала в зависимости от возраста. Максимальная частота А-МИ зарегистрирована в группе 20–24 лет (49%). Группа 25–44 лет достигла 39%, что существенно выше всех детских групп (0–14 лет). В возрастной категории 15–19 лет частота составила 37%, что выше, чем у детей 5–14 лет. Группа 45–64 лет имела 31%, что выше, чем у детей 0–4 лет. Частота А-МИ составила: 25% среди лиц старше 65 лет; 22% в возрастной группе 10–14 лет; 20% у детей 5–9 лет; 16% у детей 0–4 лет. Особую значимость представляет тот факт, что показатели в группе 25–44 лет существенно превышают все детские категории, а в возрастной группе 15–19 лет они выше, чем у детей 5–14 лет, и значительно превосходят младшую возрастную категорию (0–4 лет). При анализе В-МИ наибольшая доля выявлена у детей 0–4 лет (25%). Далее распределение по возрастам: 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. С-МИ существенно чаще поражала возрастную группу детей 10–14 лет — 23% по сравнению с пятью возрастными группами: дети 0–4 года — 12%, 20–24 года — 9%, 25–44 года — 9%, 45–64 года — 6%, старше 65 лет — 6%. Выявлено, что С-МИ чаще регистрировалась в возрастных категориях 5–9 лет (19%) и 15–19 лет (17%) по сравнению с группами 25–44 лет и 45–64 лет. Частота W-МИ значительно превышала показатели в группе 45–65 лет (19%) в сравнении с детскими и подростковыми группами: 0–4 года (9%), 15–19 лет (9%), 5–9 лет (5%) и 10–14 лет (5%) (рисунок 37, таблица 9).

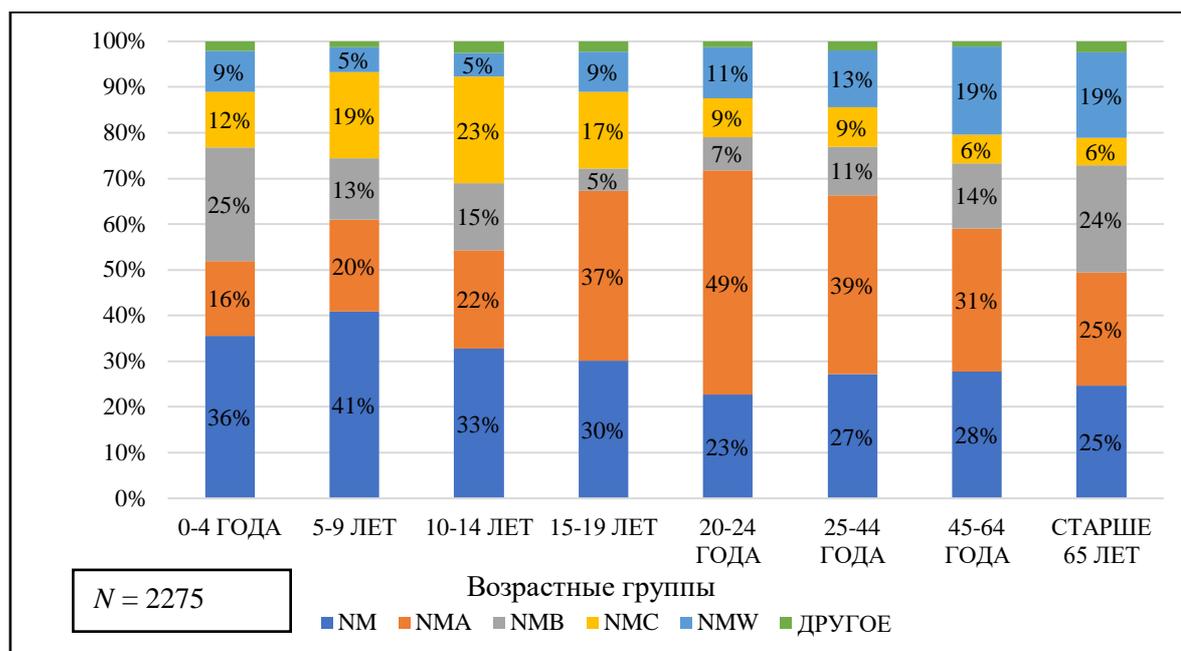


Рисунок 37. Серогрупповая характеристика штаммов менингококка, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции в различных возрастных группах в Российской Федерации за период 2019–2023 годов

Таблица 9. Результаты сравнения частоты серогрупповой характеристики штаммов менингококка, выделенных от больных генерализованными формами менингококковой инфекции в различных возрастных группах в Российской Федерации за период 2019–2023 годов

		Сравнения пропорций по столбцам ^a							
		возрастная группа							
		0–4 ГОДА (A)	5–9 ЛЕТ (B)	10–14 ЛЕТ (C)	15–19 ЛЕТ (D)	20–24 ГОДА (E)	25–44 ГОДА (F)	45–64 ГОДА (G)	СТАРШЕ 65 ЛЕТ (H)
ВОЗБУДИТЕЛЬ	NM	E (,006)	E (,003) F (,030)						
	NMA				A (,000) B (,008)	A (,000) B (,000) C (,000) G (,001) H (,003)	A (,000) B (,000) C (,011)	A (,000)	
	NMB	B (,043) D (,000) E (,000) F (,000) G (,011)		D (,050)				D (,015)	D (,000) E (,002) F (,026)

Сравнения пропорций по столбцам ^a									
		возрастная группа							
		0–4 ГОДА	5–9 ЛЕТ	10–14 ЛЕТ	15–19 ЛЕТ	20–24 ГОДА	25–44 ГОДА	45–64 ГОДА	СТАРШЕ 65 ЛЕТ
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)
ДРУГОЕ	NMC		F (,010) G (,001)	A (,038) E (,004) F (,000) G (,000) H (,024)	F (,040) G (,006)				
	NMW							A (,000) B (,002) C (,011) D (,030)	B (,025)
	ДРУГОЕ								

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

Для выявления возрастной группы риска среди детей до 5 лет проанализированы случаи В-МИ за период с 2019 по 2023 год. В ходе исследования продемонстрировано преобладание возрастной группы детей до 1 года — 47% (рисунок 38).

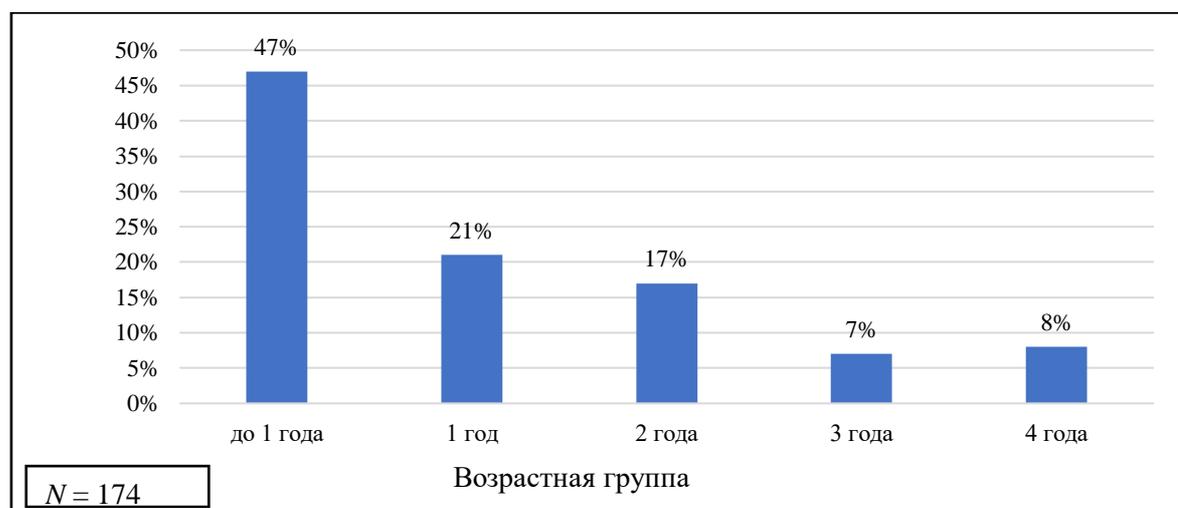


Рисунок 38. Доля В-менингококковой инфекции в возрастных группах детей до 5 лет в Российской Федерации за период 2019–2023 годов

4.4. Исследование серогрупповой характеристики штаммов менингококка в зависимости от сезона и месяца года возникновения заболевания в Российской Федерации

Серогрупповая характеристика менингококка в заболеваемости в период с 2019 по 2023 год свидетельствует о достоверных различиях в серогрупповой характеристике менингококка по сезонам года ($p < 0,001$). Для А-МИ: максимальный уровень заболеваемости наблюдался весной (38%) и летом (34%), тогда как зимой этот показатель составил 22%, а осенью — 21%. Для В-МИ: наибольшая частота отмечалась осенью (19%) в сравнении с летом (12%). Для С-МИ: пик заболеваемости приходился на зимний (15%) и осенний (13%) периоды по сравнению с весенним. В отношении W-МИ: значимых различий по сезонам не выявлено. Таким образом, для А- и С-МИ характерна сезонность с пиком в весенне-летний период, тогда как для В-МИ наиболее эпидемически опасным оказался осенний сезон (рисунок 39, таблица 10).

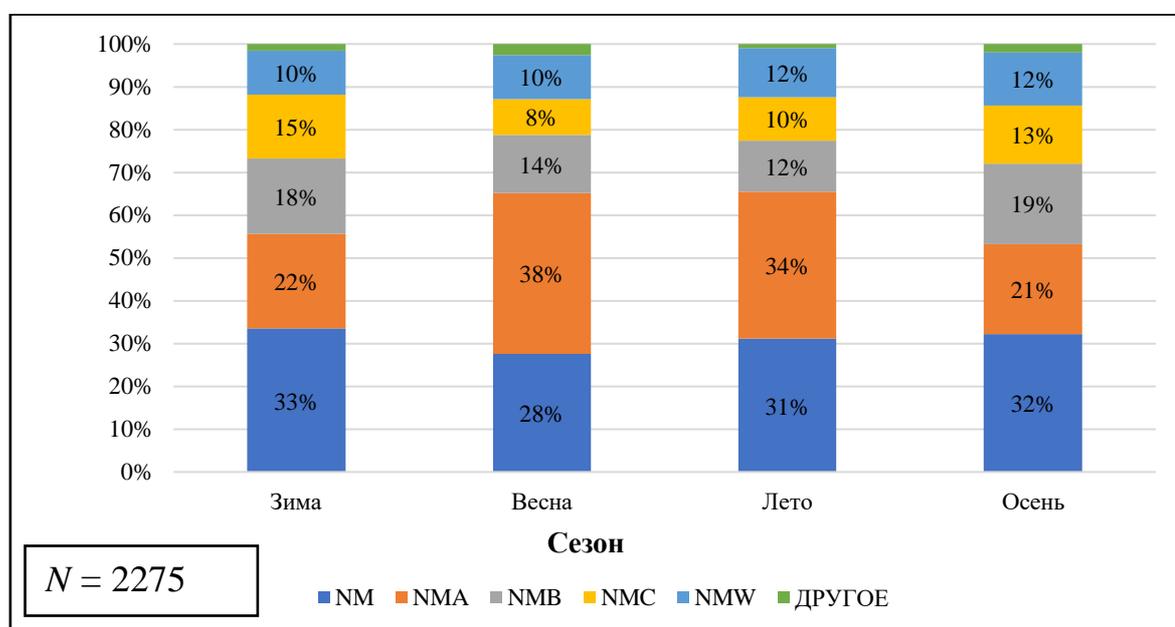


Рисунок 39. Серологическая характеристика штаммов менингококка, выделенных у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции, в зависимости от времени года в Российской Федерации за период с 2019 по 2023 год

Таблица 10. Сравнительный анализ сезонных изменений частоты серогрупповых характеристик менингококковых штаммов, выделенных у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в Российской Федерации с 2019 по 2023 год

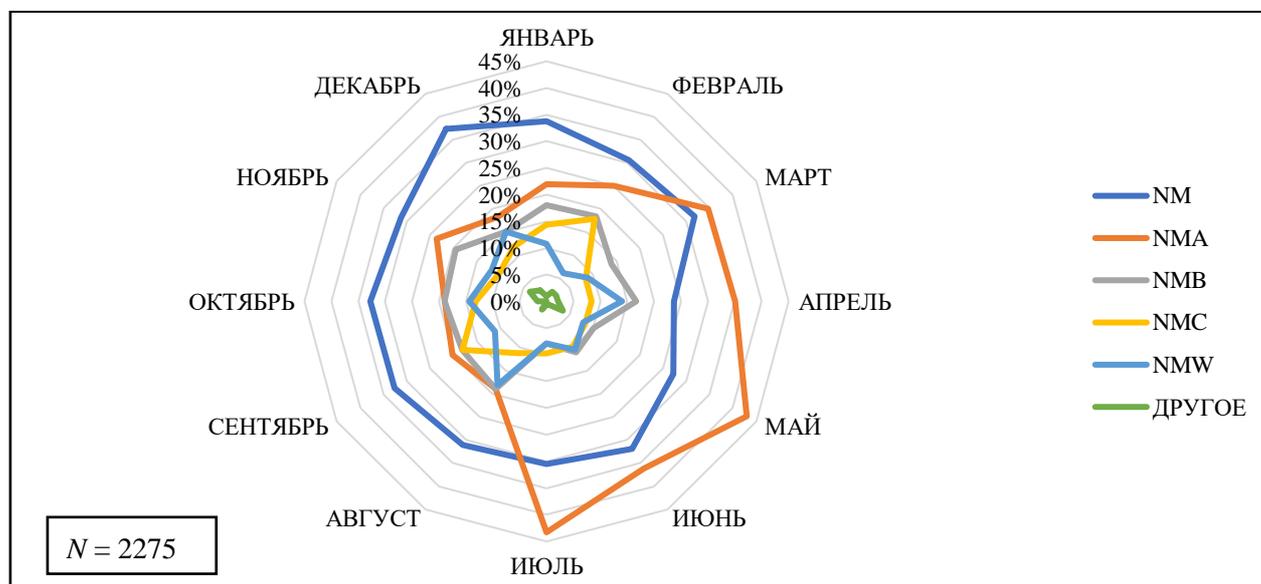
		Сравнения пропорций по столбцам ^б			
		зима (A)	весна (B)	лето (C)	осень (D)
ВОЗБУДИТЕЛЬ	NM				
	NMA		A (,000) D (,000)	A (,000) D (,000)	
	NMB				C (,019)
	NMC	B (,001)			B (,028)
	NMW				
	ДРУГОЕ				

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

а. Эта категория не используется в сравнениях, так как сумма весов наблюдений меньше, чем 2

б. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице

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



Установлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) в частоте ГФМИ, вызванных разными серогруппами, в зависимости от месяца заболевания. Существенные различия выявлены только для серогруппы А. Обнаружен пик заболеваемости А-МИ в мае (43%) и июле (43%), что значительно превышает показатели других месяцев: февраль — 25%, ноябрь — 24%, январь — 22%, сентябрь — 20%, август — 19%, октябрь — 19%, декабрь — 18% (рисунок 40, таблица 11).

Таблица 11. Сравнительный анализ сезонных колебаний частоты генерализованных форм менингококковой инфекции, вызванных разными серогруппами менингококка, в Российской Федерации с 2019 по 2023 год

Сравнения пропорций по столбцам ^б													
		январь	февраль	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	октябрь	ноябрь	декабрь
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	(I)	(J)	(K)	(L)
ВОЗБУДИТЕЛЬ	NM												
	NMA			J (,029)	J (,024)	A (,000) B (,007) H (,001) I (,000) J (,000) K (,002) L (,000)	J (,026)	A (,000) B (,016) H (,001) I (,001) J (,000) K (,005) L (,000)					
	NMB												
	NMC												
	NMW												
	ДРУГОЕ									. ^a			
	<p>Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца. Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): ,05 а. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице б. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони</p>												

4.5. Исследование особенностей серогрупповой принадлежности штаммов менингококка в зависимости от социального статуса заболевших в Российской Федерации

Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) в частоте ГФМИ, вызванных различными серогруппами менингококка, в зависимости от социального статуса пациентов. Наибольшая распространенность А-МИ выявлена среди неработающих (46%) по сравнению с другими категориями: пенсионеры — 30%; организованные дети — 18%; неорганизованные дети — 17%; учащиеся — 17%. Также значительно высокие показатели зафиксированы среди работающих (41%), что превышает уровень заболеваемости у неорганизованных и организованных детей, а также учащихся. В-МИ существенно чаще поражала категорию неорганизованных детей — 25% в сравнении с тремя категориями: учащимися — 11%, неработающими — 11% и работающими лицами — 8%; а также чаще поражала категорию организованных детей (19%) в сравнении с работающими лицами. Частота С-МИ оказалась существенно выше в группе учащихся (24%) и организованных детей (21%) в сравнении с четырьмя категориями: неорганизованные дети — 11%, работающие лица — 8%, пенсионеры — 7%, неработающие лица — 6%. Частота W-МИ значительно чаще отмечена в категории пенсионеров — 23% в сравнении с четырьмя категориями: работающие лица — 11%, неорганизованные дети — 9%, учащиеся — 8% и организованные дети — 6% (**рисунок 41, таблица 12**).

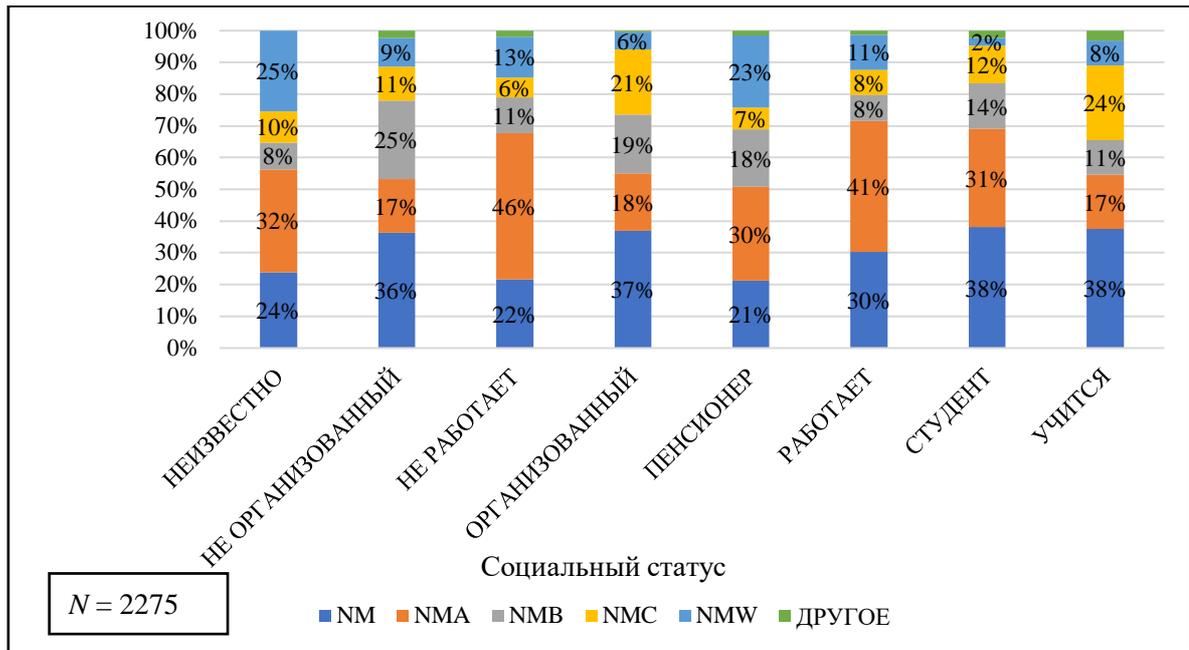


Рисунок 41. Анализ распределения серогрупп менингококка среди пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в зависимости от социального статуса заболевших в Российской Федерации за период с 2019 по 2023 год

Таблица 12. Сравнительный анализ распространенности серогрупп менингококка среди пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции в зависимости от их социального статуса в Российской Федерации за период с 2019 по 2023 год

Сравнения пропорций по столбцам ^б									
		неизвестно	не организованный	не работает	организованный	пенсионер	работает	студент	учится
		(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)
ВОЗБУДИТЕЛЬ	NM		C (,000) E (,022)		C (,001)				C (,000) E (,021)
	NMA	B (,038)		B (,000) D (,000) E (,017) H (,000)		B (,020)	B (,000) D (,000) H (,000)		
	NMB		C (,000) F (,000) H (,000)		F (,014)				

Сравнения пропорций по столбцам ^б								
	неизвестно	не организо- ванный	не работает	организо- ванный	пенсионер	работает	студент	учится
	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)
NMC				B (,009) C (,000) E (,018) F (,001)				B (,000) C (,000) E (,001) F (,000)
NMW	B (,001) D (,000) F (,040) G (,045) H (,001)				B (,000) D (,000) F (,035) H (,000)			
ДРУГОЕ	a							

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.

Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): ,05

а. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице

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

4.6. Исследование серогрупповой характеристики частоты генерализованных форм менингококковой инфекции в зависимости от пола в Российской Федерации

Проведен анализ гендерных различий в заболеваемости ГФМИ, вызванных различными серогруппами менингококка. Выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) только для серогруппы А: частота А-МИ у мужчин составила 34%, что существенно выше по сравнению с женщинами (22%) (рисунок 42, таблица 13).

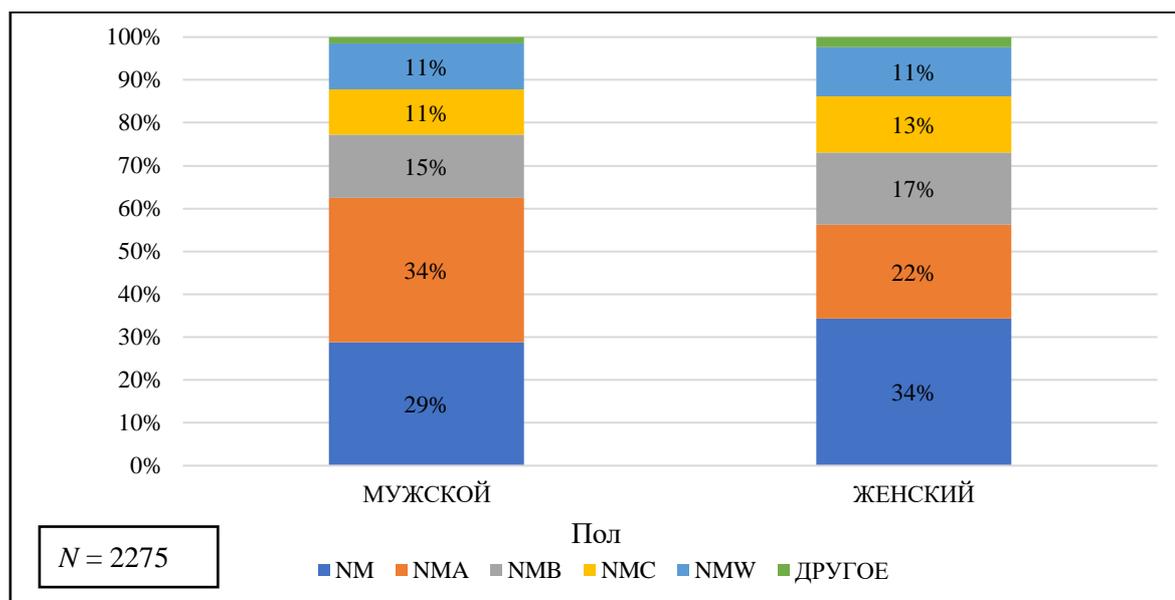


Рисунок 42. Исследование серогрупповой принадлежности штаммов менингококка, выделенных у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции обоих полов в Российской Федерации за период с 2019 по 2023 год

Таблица 13. Сравнительный анализ частоты встречаемости серогрупповой принадлежности штаммов менингококка, выделенных у пациентов с генерализованными формами менингококковой инфекции мужского и женского пола в Российской Федерации за период с 2019 по 2023 год

		ПОЛ		
		МУЖСКОЙ (A)	ЖЕНСКИЙ (B)	НЕИЗВЕСТНО (C)
ВОЗБУДИТЕЛЬ	NM		A (,006)	. ^a
	NMA	B (,000)		. ^a
	NMB			
	NMC			
	NMW			
	ДРУГОЕ			. ^a

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.
 Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): ,05
 а. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице
 б. Критерии скорректированы для всех парных сравнений в строке каждой внутренней подтаблицы при помощи поправки Бонферрони

4.7. Анализ серогрупповой принадлежности штаммов менингококка с учетом места проживания заболевших в Российской Федерации

Выполнен сравнительный анализ распространенности ГФМИ, вызванных разными серогруппами, с учетом места проживания пациентов. Обнаружены статистически достоверные различия в частоте встречаемости ($p < 0,001$), что указывает на зависимость от региона проживания. Установлена значимая связь между местом жительства пациентов и частотой развития различных серогрупповых форм ГФМИ. Установлено, что А-МИ чаще регистрировалась среди городского населения (31%) по сравнению с сельским (19%). В-МИ, напротив, чаще встречалась у сельских жителей (20%) в сравнении с городскими (14%). W-МИ преобладала у городского населения (12%) по сравнению с сельским (6%). Статистические различия в доле С-МИ в зависимости от места жительства больного отсутствуют (рисунок 43, таблица 14).

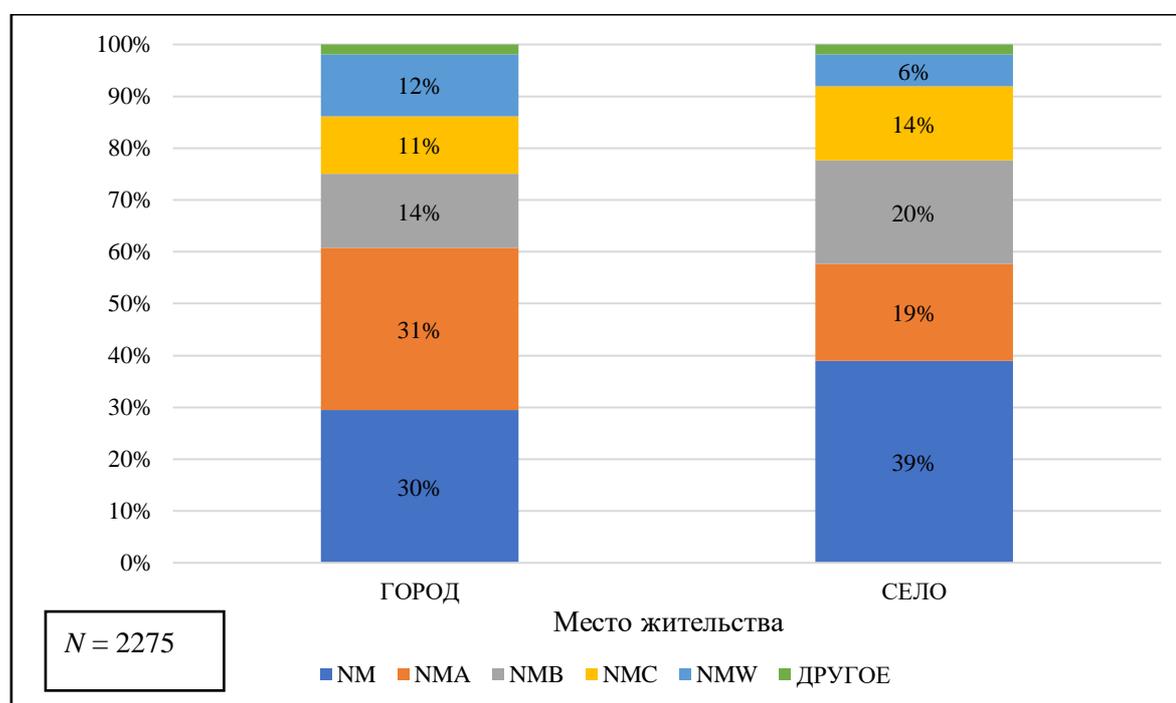


Рисунок 43. Анализ серогрупповой принадлежности генерализованных форм менингококковой инфекции, вызванных различными серогруппами менингококка, среди городского и сельского населения Российской Федерации за период с 2019 по 2023 год

Таблица 14. Сравнительный анализ частоты встречаемости серогрупповой характеристики генерализованных форм менингококковой инфекции, вызванных различными серогруппами менингококка, среди городского и сельского населения Российской Федерации за период 2019–2023 годов

		МЕСТО ЖИТЕЛЬСТВА		
		ГОРОД (А)	СЕЛО (В)	НЕИЗВЕСТНО (С)
ВОЗБУДИТЕЛЬ	NM		A (,001)	
	NMA	B (,000)		
	NMB		A (,021)	A (,000) B (,035)
	NMC			
	NMW	B (,004)		
	ДРУГОЕ			. ^a

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца. Уровень значимости для букв верхнего регистра (А, В, С): ,05

а. Эта категория не используется в сравнениях, так как ее пропорция столбца равна нулю или единице

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

4.8. Анализ серогрупповой принадлежности генерализованных форм менингококковой инфекции в зависимости от исхода заболевания на территории Российской Федерации

Выполнен сравнительный анализ частоты ГФМИ различных серогрупп с учетом исходов заболевания. Обнаружены статистически значимые различия ($p < 0,001$). Установлено, что самая высокая летальность наблюдается при W-МИ (33%), за ней следуют В-МИ (29%) и С-МИ (27%). Наименьшая смертность зафиксирована при А-МИ (9%). Эти результаты наглядно представлены на рисунке 44 и в таблице 15.

С целью определения эпидемиологической значимости носителей менингококка в очагах ГФМИ в г. Москве, а также оценки участия В-менингококка в скрытом звене эпидемического процесса МИ нами инициировано исследование. В ходе исследования обследовано 463 человека, контактировавших с больными

ГФМИ в 30 очагах. В 13 очагах выявлено 64 носителя возбудителя, что составило общий уровень носительства 14% (таблица 16).

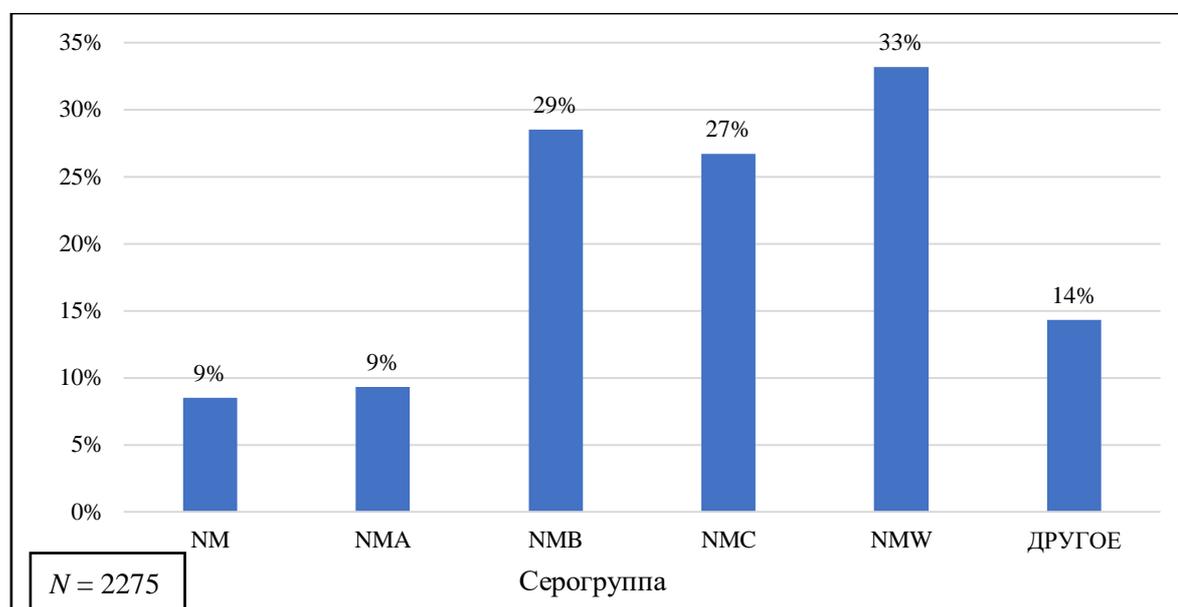


Рисунок 44. Анализ уровня летальности при генерализованных формах менингококковой инфекции, вызванных разными серогруппами возбудителя в Российской Федерации в период с 2019 по 2023 год

Таблица 15. Сравнительный анализ частоты летальных исходов при генерализованных формах менингококковой инфекции, вызванных разными серогруппами возбудителя в Российской Федерации за период 2019–2023 годов

		ИСХОД	
		ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ	СМЕРТЬ
		(A)	(B)
ВОЗБУДИТЕЛЬ	NM	B(,000)	
	NMA	B(,000)	
	NMB		A(,000)
	NMC		A(,000)
	NMW		A(,000)
	ДРУГОЕ		

Результаты основаны на двусторонних критериях. Для каждой значимой пары ключ категории с меньшей пропорцией столбца появляется в категории с большей пропорцией столбца.

Уровень значимости для букв верхнего регистра (A, B, C): ,05^a

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

Таблица 16. Результаты обследования контактных лиц в очагах с генерализованными формами менингококковой инфекции в различных коллективах (желтым цветом выделены очаги с установленным менингококковым носительством)

№ очага	Тип очага	Состав лиц в очаге	Всего обследованных лиц в очаге	Всего носителей		Серогруппа штамма от больного в очаге	Серогруппы штаммов от носителей			
				абс.	%		A	B	W	NM
1	Хостел	Мигранты	5	0	0	A				
2	Семейный	Местные	4	0	0	W				
3	Офис	Местные	7	0	0	A				
4	Дет. сад	Местные	32	0	0	ГФМИ клинически				
5	Пищ. производство	Мигранты	28	0	0	ГФМИ клинически				
6	Хостел	Мигранты	28	4	14	A	2		1	1
7	Семейный	Мигранты	4	1	25	W			1	
8	Школа	Местные	30	0	0	ГФМИ клинически				
9	Семейный	Местные	1	0	0	W				
10	Стройка	Мигранты	5	0	0	W				
11	Семейный	Местные	3	0	0	A				
12	Хостел	Мигранты	28	3	11	W		1	2	
13	Семейный	Местные	4	0	0	A				
14	Дет. сад	Местные	32	0	0	A				
15	Семейный	Мигранты	4	2	50	W			2	
16	Институт	Местные	13	0	0	A				
17	Хостел	Мигранты	4	1	25	W			1	
18	Хостел	Мигранты	50	12	24	A	1		2	9
19	Семейный	Мигранты	3	0	0	W				
20	Стройка	Мигранты	26	4	15	A				4
21	Хостел	Мигранты	8	1	13	W				1
22	Стройка	Мигранты	25	10	40	A		1	4	5
23	Дет. сад	Местные	15	0	0	ГФМИ клинически				
24	Офис	Местные	24	0	0	C				
25	Хостел	Мигранты	13	2	15	A		1	1	
26	Хостел	Мигранты	11	2	18	W			2	
27	Хостел	Мигранты	54	21	39	ГФМИ клинически			2	19
28	Школа	Местные	23	0	0	ГФМИ клинически				

№ очага	Тип очага	Состав лиц в очаге	Всего обследованных лиц в очаге	Всего носителей		Серогруппа штамма от больного в очаге	Серогруппы штаммов от носителей			
				абс.	%		A	B	W	NM –
29	Школа	Местные	25	0	0	W				
30	Хостел	Мигранты	5	1	20	W			1	
Всего			463	64	14		3	3	19	39

В ходе исследования серогрупповой принадлежности менингококковых штаммов, выделенных от носителей, установлено следующее распределение: преобладающей оказалась серогруппа W, составившая 29,7% (19 штаммов). Серогруппы A и B встречались с равной частотой — по 4,7% каждая (по 3 штамма). Оставшиеся 60,9% были представлены негруппируемыми штаммами (39 штаммов). Эти данные наглядно представлены на **рисунке 45**.

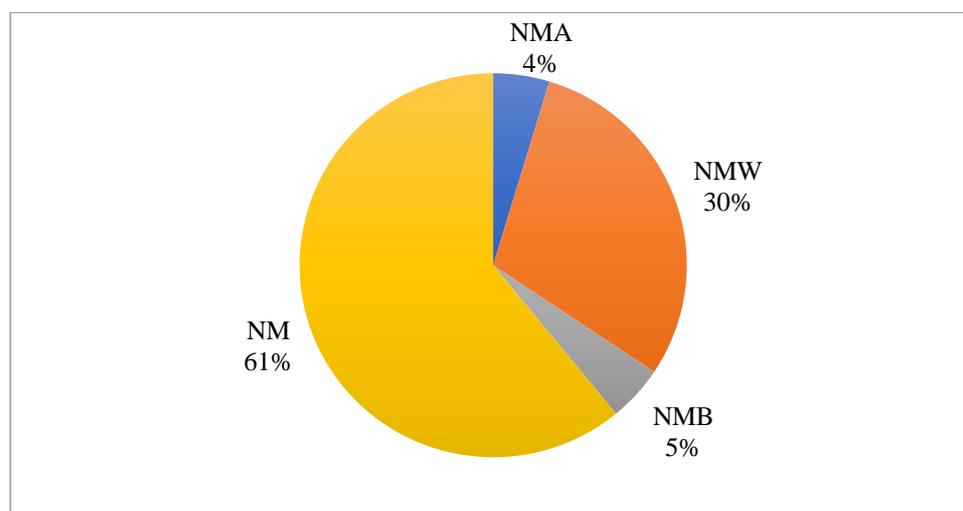


Рисунок 45. Распределение носительских штаммов менингококка различных серогрупп в очагах менингококковой инфекции

Исследование распространенности носительства в разных местах показало повышенную частоту выявления носителей на строительных объектах: среди 56 обследованных 25% (14 человек) оказались носителями. Аналогичный высокий уровень зафиксирован в хостелах, где при обследовании 206 человек выявлено 23% (47 носителей) (**рисунок 46**).

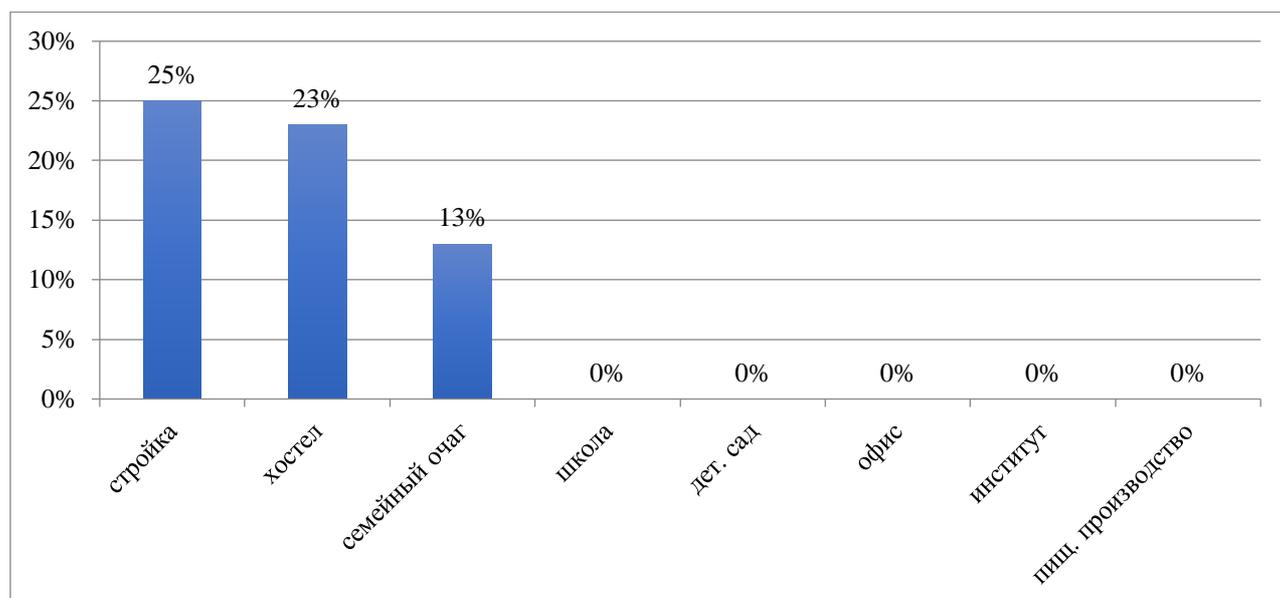


Рисунок 46. Распространенность носительства в различных очагах инфекции

Характерной чертой очагов инфекции в строительных бригадах и хостелах является их формирование среди лиц, прибывших в Москву как из ближнего зарубежья, так и из разных регионов РФ. Носительство инфекции среди приезжих составило 21%, тогда как среди жителей Москвы этот показатель оказался нулевым.

В рамках исследования обследовали 13 очагов инфекции среди приезжих, где было зафиксировано 13 случаев ГФМИ. Возбудителями в 6 очагах был менингококк серогруппы А, в 6 — серогруппы W, а в одном случае диагноз установили клинически. Обследовали 262 контактных лица, из которых 61 оказался носителем инфекции: 4 — граждане РФ, 57 — приезжие из других стран. Уровень носительства среди иностранных граждан составил 23%.

Среди выделенных от контактных штаммов менингококка были обнаружены следующие серогруппы: А (5%; 3 штамма), В (5%; 3 штамма), W (26%; 19 штаммов) и негруппируемые (64%; 39 штаммов). Выявлено, что штаммы серогруппы W преобладали у носителей-приезжих из других стран (90%) по сравнению с россиянами (11%) ($p = 0,001$). Штаммы серогрупп А и негруппируемые были обнаружены исключительно у приезжих из других стран.

Штаммы группы В чаще выделялись у носителей из РФ, но разница не была статистически значимой (рисунок 47).

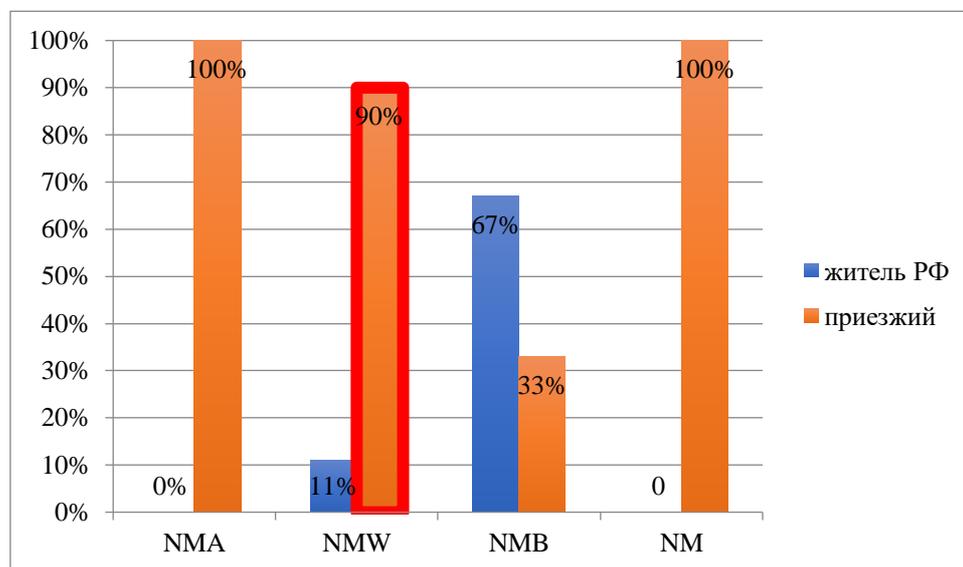


Рисунок 47. Распространенность носительства менингококковых штаммов разных серогрупп среди лиц, прибывших из разных регионов Российской Федерации и зарубежных стран, в эпидемических очагах инфекции

При детальном исследовании очагов инфекции среди мигрантов выявлены различия в частоте носительства менингококка и распределении серогрупп возбудителя, зависящие от региона происхождения приезжих. Анализ показал, что уровень носительства и состав серогрупп варьировались в зависимости от того, в каком регионе постоянно проживали мигранты. Так, было показано, что доля менингококка W среди носительских штаммов оказалась достоверно выше среди граждан Узбекистана (58%) и Таджикистана (16%) по сравнению с долей среди приезжих в Москву из других регионов РФ (11%) ($p = 0,016$ и $p = 0,09$ соответственно). Несмотря на то что доля штаммов серогруппы W выше среди носителей из Узбекистана по сравнению с носителями из Таджикистана, достоверной разницы между долями не установлено. Доля негруппируемых штаммов у носителей-приезжих из Узбекистана (92%) значительно превышала эту долю у приезжих-носителей из Таджикистана (2%) ($p = 0,046$), и при этом среди

выявленных носителей из других регионов РФ такие штаммы не обнаружены (рисунок 48).

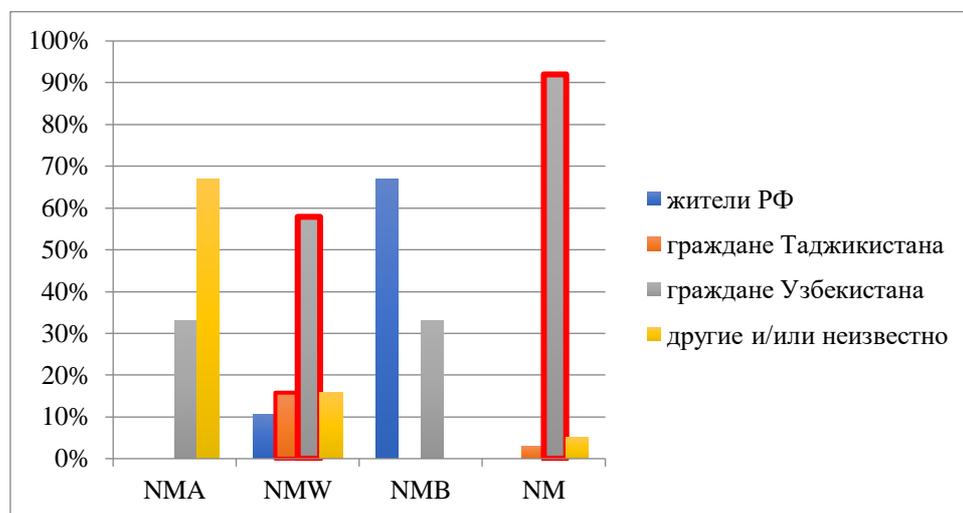


Рисунок 48. Доля носительских штаммов менингококка различных серогрупп в очагах приезжих из разных стран

Повышенный уровень носительства менингококка выявлен среди мигрантов из Узбекистана и Таджикистана в Москве. Это, вероятно, связано с неблагоприятными социально-бытовыми условиями и факторами, способствующими распространению инфекции. Заражение, возможно, происходит именно в Москве из-за отсутствия иммунитета к местным штаммам менингококка у приезжих.

Для установления связи между штаммами менингококка, выделенными из спинномозговой жидкости больных ГФМИ, и штаммами, найденными в носоглотке контактировавших лиц, был проведен анализ серогрупповой принадлежности в каждом очаге инфекции. Соответствие серогрупп менингококка, выделенных от больных и носителей, установлено в 8 из 13 очагов (очаги №№ 6,7,12,15, 17,18, 26, 30) (таблица 14).

Таким образом, из 30 проанализированных очагов 22 (73%) можно отнести к очагам с низкой активностью эпидемического процесса. Это объясняется отсутствием носителей среди контактных лиц или наличием носителей с

серогруппами менингококка, отличающимися от выделенного у больного. В 8 очагах (27%) выявлена высокая активность эпидемического процесса, что обусловлено совпадением серогрупп у носителей и больных. Однако для окончательного вывода требуется оценка генетического родства штаммов внутри одной серогруппы. Дополнительными критериями высокой активности очага являются социальные факторы, способствующие распространению инфекции: скученность, тесные и длительные контакты, низкий социально-экономический уровень.

Таким образом, в текущей главе мы исследовали особенности ГФМИ, вызванной различными серогруппами менингококка. Основные результаты обобщены в **таблице 17**.

Таблица 17. Характеристики генерализованных форм менингококковой инфекции, обусловленной различными серогруппами менингококка в Российской Федерации за период 2019–2023 годов

Параметр	А-МИ		В-МИ		С-МИ		W-МИ	
	категория	%	категория	%	категория	%	категория	%
Год	2022	41	–	–	2019 2020 2021	15 19 15	2023	23
ФО РФ	СКФО ЦФО	62 44	СФО	34	ПФО	2	ЦФО	15
Возрастные группы	20–24 года	49	0–4 года 65 лет и старше	25 24	10–14 лет	23	45–64 года	19
Пол	Мужской	34	–	–	–	–	–	–
Место жительства	Город	31	Село	20	–	–	Город	12
Сезон	Весна Лето	38 34	Осень	19	Зима Осень	15 13	–	–
Социальный статус	Неработающие лица Работающие лица	46 41	Неорганизованные дети	25	Учащиеся Организованные дети	24 21	Пенсионеры	23
Летальный исход (%)	–		29		27		33	

Менингококк серогруппы В, как следует из Главы 3, за период 2010–2023 годов продемонстрировал свою особую актуальность для РФ, что выразилось в его лидирующей позиции в этиологии МИ, преимущественным поражением маленьких детей, а также в том, что именно с этой серогруппой связан один из самых высоких показателей летальности. Показано, что в течение периода 2019–2023 годов В-менингококк занимал преимущественно 2-е место в этиологии МИ, следуя за серогруппами А или W, в зависимости от года наблюдаемого периода.

При сравнении доли В-МИ в разных ФО РФ выявлено ее значительное преобладание в СФО по сравнению с другими ФО.

При сравнении частоты В-МИ среди разных возрастных групп заболевших отмечено ее существенное превалирование в группе риска, среди детей 0–4 лет.

Летальность при В-МИ за период 2019–2023 годов занимает 2-е место после W-МИ и составляет 29%, то есть каждый третий заболевший погибает от этого заболевания.

С целью выявления роли В-менингококка в скрытом звене эпидемического процесса МИ (менингококковое носительство) проведено специальное исследование. При обследовании менингококкового носительства в очагах МИ в г. Москве в 2023 году общий уровень носительства составил 14%. Эпидемиологические характеристики менингококкового носительства различались в зависимости от типа очагов. Среди жителей Москвы (13 очагов) носительство менингококка не выявлено. Среди приезжих (17 очагов) общий уровень носительства составил 21%, причем этот показатель был выше у лиц, прибывших из Таджикистана и Узбекистана (23%). Эпидемиологически значимыми серогруппами менингококка в очагах, на основании изучения серогрупповой характеристики штаммов, выделенных от больных из очага, определены серогруппы А и W, доля которых среди штаммов, выделенных от носителей, составила 5 и 26% соответственно. Доля штаммов менингококка серогруппы W была значительно выше среди носителей из других стран (90%, преимущественно из Таджикистана и Узбекистана) по сравнению с приезжими из других регионов РФ (11%). Штаммы серогруппы А выявлялись у носителей из

других стран в 100% случаев. Эпидемические очаги ГФМИ демонстрировали различия в частоте носительства возбудителя и степени связи между штаммами, выделенными от больных и носителей. В разных очагах наблюдалась вариабельность как распространенности носительства, так и соответствия клинических и носительных штаммов менингококка. Выделены очаги с низкой (73%) и потенциально высокой (27%) активностью эпидемического процесса. Различия наблюдались в степени взаимосвязи между клиническими и носительными штаммами. Ни один из очагов не был связан с В-МИ, а менингококк серогруппы В выделен всего от трех носителей-мигрантов из трех разных очагов с А-МИ и W-МИ. **Все вышеперечисленное свидетельствует о несущественной роли В-менингококка в скрытом звене эпидемического процесса МИ на современном этапе.**

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 Bexsero при ее доступности для использования в практическом здравоохранении.

Для активного внедрения белковых вакцин, помимо эпидемиологических данных, чрезвычайно важно определение степени покрытия В-менингококковыми вакцинами циркулирующих на территории РФ В-менингококковых штаммов. В следующей главе представлены результаты анализа полногеномных характеристик российских В-менингококковых штаммов с использованием индекса MenDeVar на платформе PubMLST.

ГЛАВА 5. ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РОССИЙСКИХ ШТАММОВ *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Геномный надзор занимает важную позицию для выявления растущих и потенциальных угроз инфекции, вызванной *N. meningitidis* [53]. Кроме того, развитие вакцинопрофилактики путем открытия новых методов генетических исследований для выявления целевых мишеней иммунобиологических препаратов позволило сократить носительство и частоту инвазивных форм заболевания [52]. На сегодняшний день с изобретением МЛСТ определены новые генетически ассоциированные факторы патогенности, определяющие «гиперинвазивность» штаммов. МЛСТ используется для классификации бактериальных штаммов по различным типам в таксономических и эпидемиологических целях. Определенные генетические линии имеют большое эпидемиологическое значение [13, 79, 108]. Связывающий фактор Н (fHBP) является одним из факторов патогенности и вирулентности, экспрессируемый штаммами *N. meningitidis*. Данный пептид используется в качестве основного компонента белковых вакцин для обеспечения защиты от инвазивных штаммов [95].

Глубокий генетический анализ и наблюдение за клонами *N. meningitidis* необходимы для контроля эпидемической ситуации по МИ. Новые исследования демонстрируют постоянную замену клонов на клоны с различными генетическими вариациями, влияющими на инвазивность штаммов менингококка. Для решения возникших задач создана централизованная БД, в которой хранится информация о номенклатуре новых аллелей и типов последовательностей, синхронизированная по всему миру и требующая более интенсивного анализа [108].

За последние 20 лет возможности по сбору и анализу биологической информации значительно расширились. Значительный вклад вносят разработки высокопроизводительных методов секвенирования и информационных подходов, необходимых для интерпретации больших объемов данных, которые они генерируют. Для более эффективного анализа и сбора данных созданы БД, в которые импортируются штаммы со всего мира. Основной базой в работе над

генетическим анализом является БД PubMLST. Веб-сайт PubMLST.org является крупнейшей базой, коллекционирующей данные о популярных последовательностях с информацией о происхождении и фенотипе более 100 различных видов и родов микроорганизмов по всему миру. Система веб-сайта основана на анализе микробных генов, где каждая последовательность аннотирована и обработана для идентификации присутствующих генов и систематической каталогизации их вариаций. Первоначально БД была создана для характеристики изолятов с помощью схем типирования, синтеза последовательностей и записи генетических вариаций с указанием происхождения данных фенотипов, включая прогноз устойчивости к противомикробным препаратам, вероятную перекрестную реактивность с вакцинными антигенами, функциональную активность различных вариантов, которые приводят к ключевым фенотипам [42, 79]. Они связаны с широким распространением по всему миру и могут стать причиной эпидемий ГФМИ. Первоначально использовалось МЛСТ-секвенирование внутренних фрагментов семи генов «домашнего хозяйства» (*abcZ*, *adk*, *aroE*, *fumC*, *gdh*, *pdhC* и *pgm*), которые используются для идентифицирования типов последовательностей, их группировки в близкородственные КК. Со временем полногеномное секвенирование позволило определить, что *N. meningitidis* ранее был частью нормофлоры человеческой популяции, однако наличие частых рекомбинаций, мозаичная структура генома, возможность включения в геном чужеродной ДНК и др. могут привести к спонтанной мутации и приобретению инвазивных свойств. Множество из этих факторов способствуют эволюции менингококка. Также получены более глубокие данные о капсульном полисахариде менингококка, о его иммуногенности и патогенности, а также информация об отсутствии капсулы (*cnl*). Также определено, что некоторые локусы могут подвергаться горизонтальному генетическому обмену между штаммами менингококка. Благодаря глубокому генетическому анализу и активному использованию базы PubMLST установлено, что географическое распространение и продолжительность жизни клонов сохраняются несколько десятилетий, сохраняя антигенную разнообразность. Определены гены и штаммы, обладающие

гиперинвазивностью и способные к образованию спорадической заболеваемости [79].

Благодаря современным методам исследования и анализа, а также активного функционирования БД PubMLST, белковые антигены, такие как PorA, PorB, fHBP и fetA, легко идентифицируются фенотипически, используются при серотипировании и субсеротипировании, а также являются кандидатами при создании белковых вакцин. Данные гены важны в эпидемиологическом анализе не только из-за того, что являются кандидатами в конструировании эффективных вакцин, но и потому что требуют особого внимания из-за своей вариабельности и гетерогенности [79].

С 1998 года вспомогательным для БД PubMLST является программное обеспечение BIGSdb (Bacterial Isolate Genome Sequence Database/База данных последовательностей генома бактериальных изолятов) [42, 43]. BIGSdb является масштабной системой БД с открытым исходным кодом, доступная через Интернет, которая эффективно позволяет связывать данные о фенотипах и последовательностях. Анализ данных можно проводить от считывания отдельной последовательности до данных всего генома для неограниченного количества образцов бактерий. Изоляты и локусы могут быть проиндексированы по нескольким названиям, и может быть использовано неограниченное количество альтернативных схем, позволяющих использовать перекрестные ссылки на различные исследования и подходы. Данная программа позволяет проводить анализ на популяционно-геномном уровне [43]. Платформа BIGSdb способствует анализу потенциальных генов-кандидатов для создания вакцины и анализу покрытия этими вакцинами [42].

Таким образом, непрерывный эпидемиологический надзор за штаммами менингококка для мониторинга генетического разнообразия с целью разработки вакцин является одной из приоритетных целей современной эпидемиологии.

БД, используемой при анализе данных, представленных ниже, являлась база данных PubMLST.

На момент настоящего исследования (07.09.2024) в БД Pubmlst была доступна информация о **656** российских штаммах.

5.1. Анализ штаммов *N. meningitidis* в Российской Федерации

Генотипирование штаммов осуществляется путем определения последовательностей аминокислотных поринов PcrA и FetA. При анализе гена варибельного участка 1 (VR1) белка PcrA из общего числа штаммов (656) исключены 36 с неизвестными результатами типирования, в исследование вошли 620 штаммов. Получены 25 вариантов варибельного участка 1 белка PcrA, преобладали варианты: 5-2 — 43% (266 штаммов), 5 — 13% (80 штаммов), 17 — 9% (56 штаммов), далее следовали 5-3 — 9% (53 штамма), 5-1 — 6% (39 штаммов), 22 — 4% (23 штамма), другие — 16% (103 штамма) (**рисунок 49**).

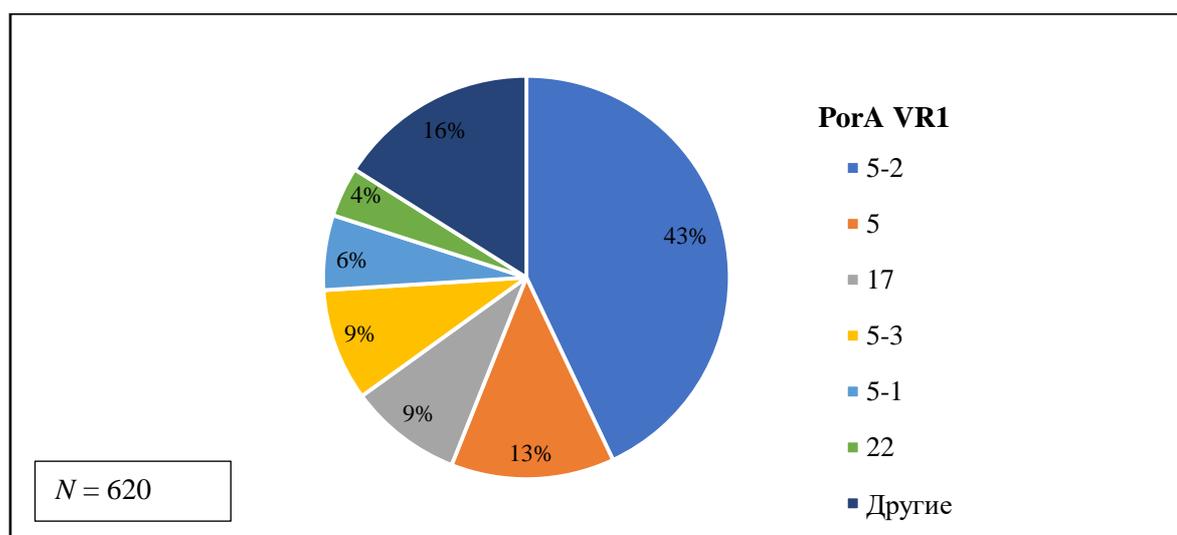


Рисунок 49. Варианты VR1 порина PcrA штаммов менингококка в Российской Федерации за период 1969–2021 годов

При анализе гена варибельного участка 2 белка (VR2) PcrA общего числа штаммов исключены 15 с неизвестными результатами типирования. В исследование вошел 641 штамм, был получен 41 вариант варибельного участка 2 белка PcrA, преобладали варианты: 10 — 43% (277 штаммов), 2 — 10% (67 штаммов), 16-4 — 9% (58 штаммов), далее следовали 2-16 — 5% (32 штамма), 10-

1 — 4% (25 штаммов), 10-4 — 4% (25 штаммов), другое — 25% (157 штаммов) (рисунок 50).

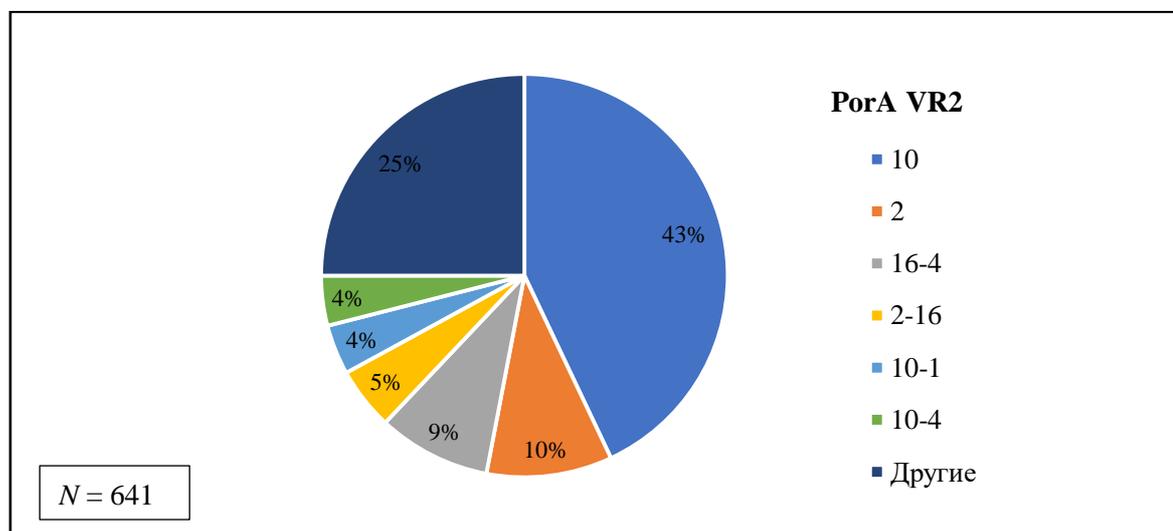


Рисунок 50. Варианты VR2 порина PorA штаммов менингококка в Российской Федерации за период 1969–2021 годов

При анализе гена белка FetA из общего числа штаммов исключены 80 с неизвестными результатами типирования. В исследование вошли 576 штаммов, был получен 51 вариант вариабельного участка белка FetA, преобладали варианты: F3-5 — 40% (231 штамм), F1-1 — 11% (64 штамма), F3-9 — 8% (46 штаммов), F1-5 — 5% (28 штаммов), F3-6 — 5% (31 штамм), F1-7 — 4% (25 штаммов), другие — 27% (151 штамм) (рисунок 51).

Исследование комбинаций 7 генов «домашнего хозяйства» в популяции менингококка выявило 184 различных сиквенс-типа (из исследования исключены 10 штаммов с неизвестными результатами ST, в анализ исследования вошли 646 штаммов), из которых преобладали варианты: 75 — 25% (161 штамм), 3349 — 10% (64 штамма), 11 — 9% (58 штаммов), 3346 — 6% (36 штаммов), 2 — 5% (33 штамма), другое — 45% (294 штамма) (рисунок 52).

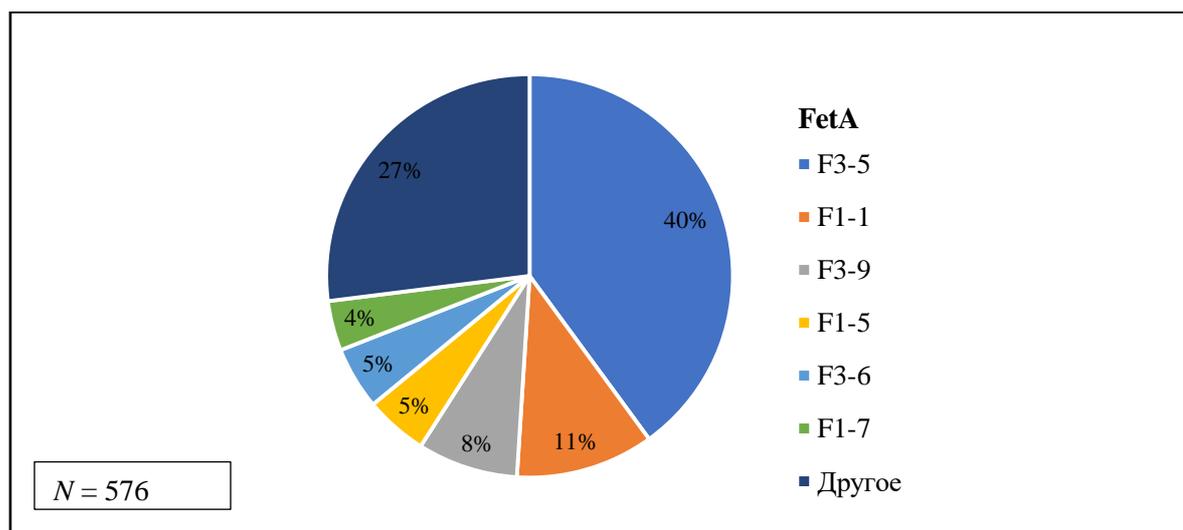


Рисунок 51. Варианты белка FetA штаммов менингококка в Российской Федерации за период 1969–2021 годов

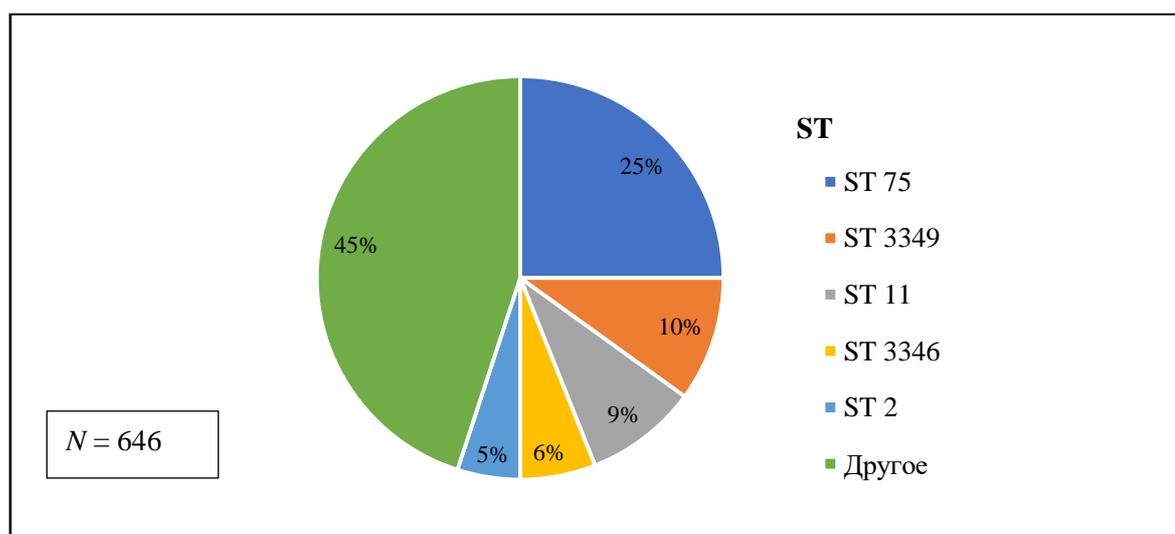


Рисунок 52. Сиквенс-типы штаммов менингококка в Российской Федерации за период 1969–2021 годов

Сиквенс-типы, отличающиеся аллелями специфического «домашнего» гена, относятся к определенным КК. Идентифицированные штаммы были отнесены к 18 известным КК, из которых преобладали: ST-1 complex — 56% (279 штаммов), ST-11 complex — 13% (64 штамма), ST-41/44 complex — 13% (65 штаммов), ST-18 complex — 5% (23 штамма), другое — 13% (64 штамма) (**рисунок 53**).

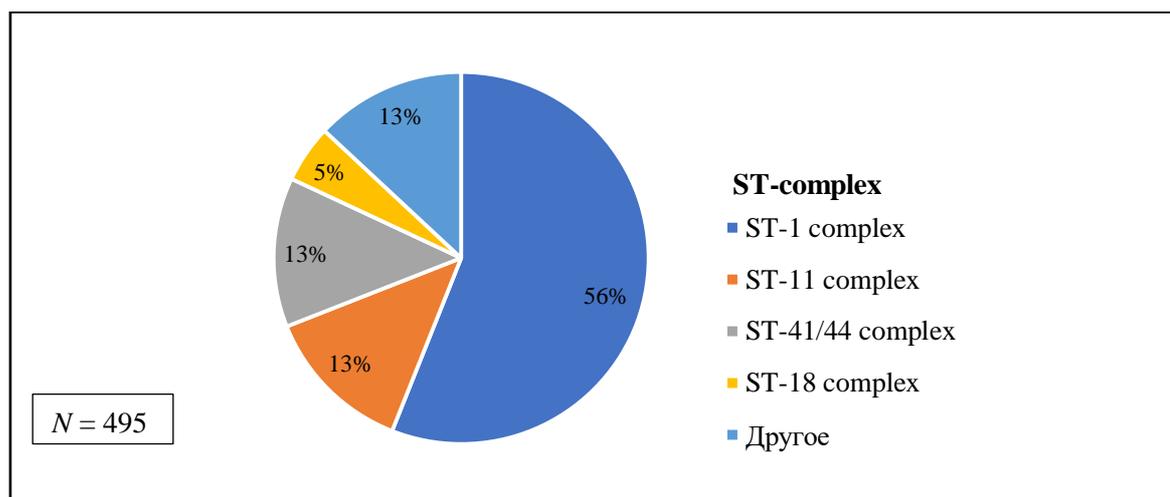


Рисунок 53. Эволюция клональных комплексов российских менингококковых штаммов за временной промежуток с 1969 по 2021 год

5.2. Исследование разнообразия штаммов менингококка группы В на территории Российской Федерации

Определены преобладающие геносубтипы, сиквенс-типы и КК на основании изучения 122 штаммов менингококка серогруппы В. При генотипировании 118 штаммов (из исследования исключены 4 штамма с неизвестными результатами типирования) получены 18 вариантов VR1 белка PorA. Преобладали следующие варианты: 5-1 — 27% (32 штамма), 5-3 — 19% (23 штамма), 17 — 13% (15 штаммов), 22 — 11% (13 штаммов), другое — 30% (35 штаммов) (**рисунок 54**).

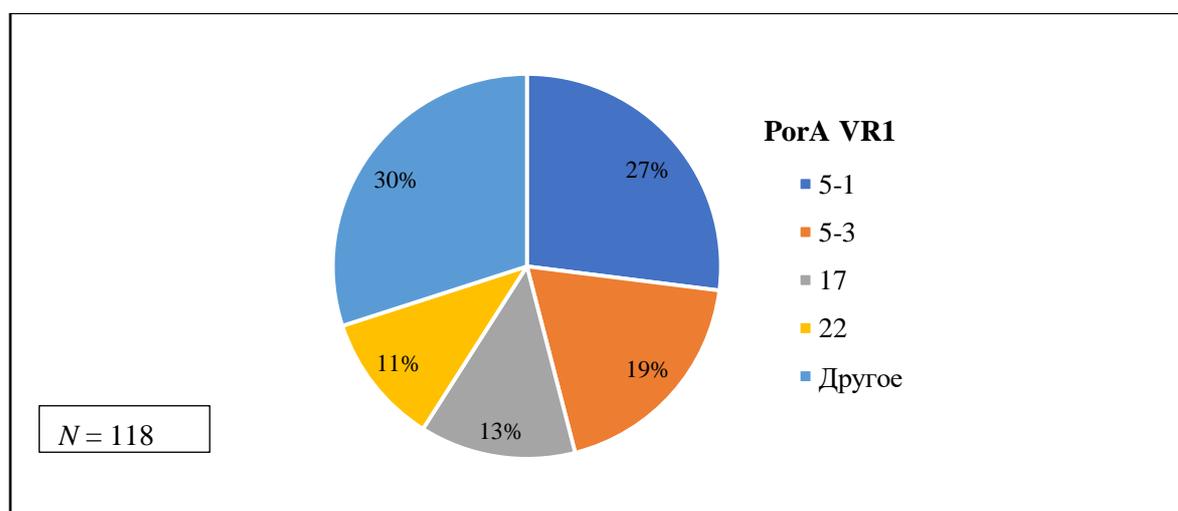


Рисунок 54. Варианты VR1 порина PorA штаммов В-менингококка в Российской Федерации за период 1988–2020 годов

При генотипировании 118 штаммов (из исследования исключены 4 штамма с неизвестными результатами типирования) получены 23 варианта VR2 белка PorA. Преобладали варианты: 2-16 — 19% (23 штамма), 16-4 — 13% (15 штаммов), 2-90 — 9% (11 штаммов), 2-2 — 7% (8 штаммов), 10-1 — 6% (7 штаммов), 10-4 — 6% (7 штаммов), другое — 40% (47 штаммов) (**рисунок 55**).

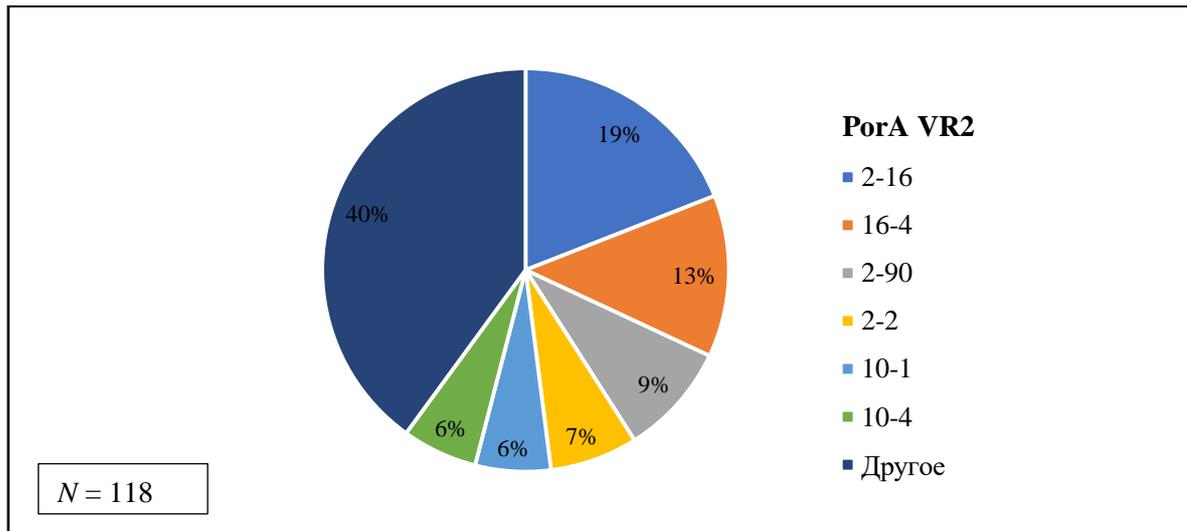


Рисунок 55. Варианты VR2 порина PorA штаммов В-менингококка в Российской Федерации за период 1988–2020 годов

При анализе гена белка FetA из общего числа штаммов исключены 4 штамма с неизвестными результатами типирования. В исследование вошли 118 штаммов, были получены 34 варианта варибельного участка белка FetA, преобладали варианты: F3-9 — 20% (24 штамма), F5-2 — 10% (12 штаммов), F3-6 — 9% (11 штаммов), F1-5 — 6% (7 штаммов), F5-5 — 5% (6 штаммов), F4-21 — 4% (5 штаммов), F1-7 — 4% (5 штаммов), другие — 42% (48 штаммов) (**рисунок 56**).

При генотипировании 119 штаммов (из исследования исключены 3 штамма с неизвестными результатами типирования) получены 85 вариантов сиквенс-типов, из них преобладали: 9300 — 8% (9 штаммов), 3346 — 7% (8 штаммов), 8499 — 6% (7 штаммов), 18 — 5% (6 штаммов), другое — 74% (89 штаммов) (**рисунок 57**).

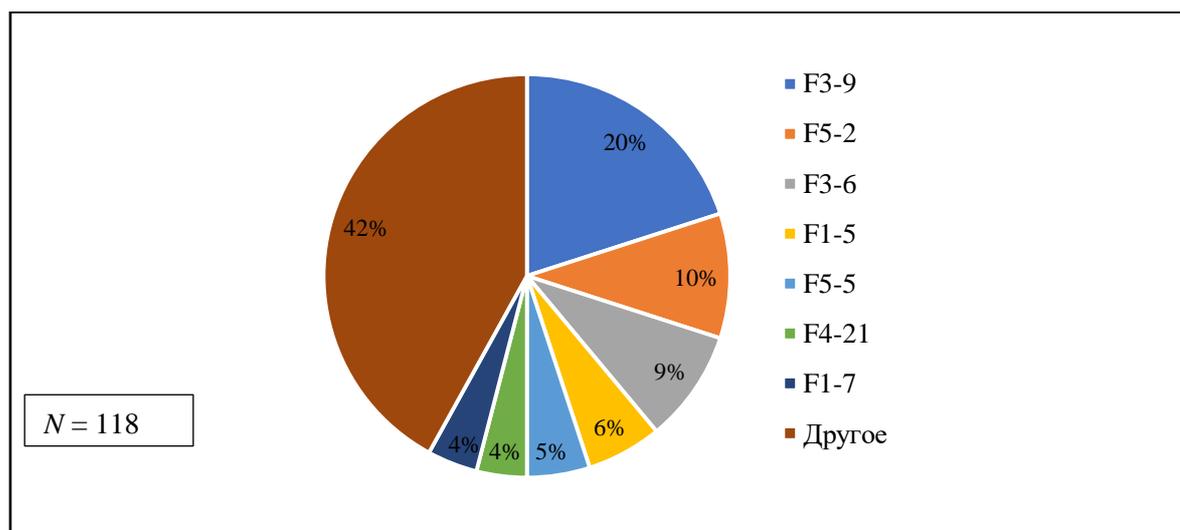


Рисунок 56. Варианты белка FetA штаммов В-менингококка в Российской Федерации за период 1988–2020 годов

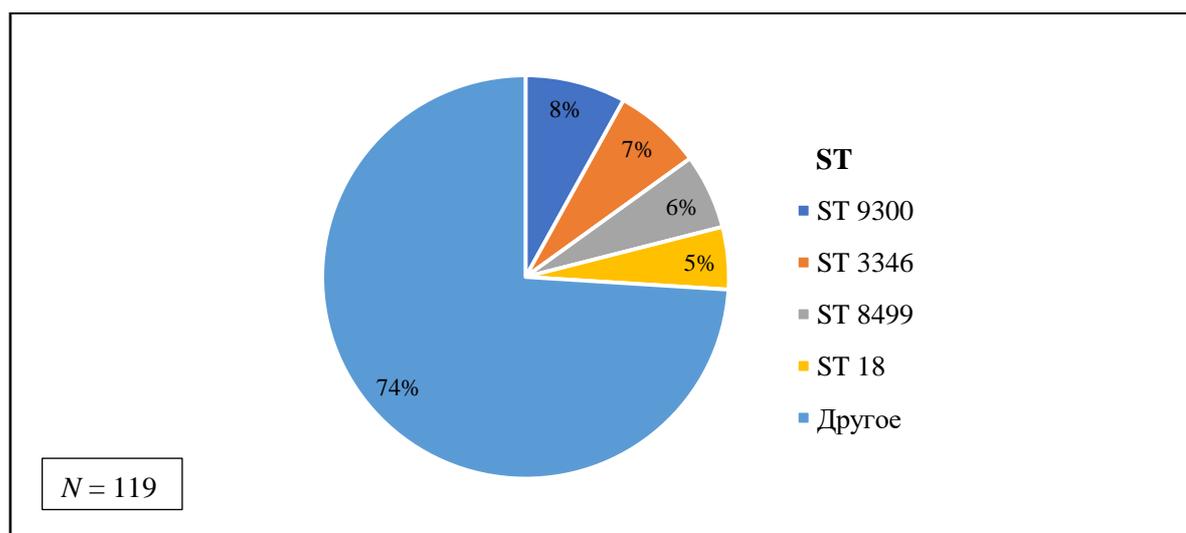


Рисунок 57. Сиквенс-типы штаммов В-менингококка в Российской Федерации за период 1988–2020 годов

Всего 57 штаммов с установленным ST объединены в 9 известных КК, из которых преобладали: ST-18 complex — 37% (21 штамм), ST-41/44 complex — 28% (16 штаммов), ST-103 complex — 19% (11 штаммов), другое — 16% (9 штаммов) (рисунок 58).

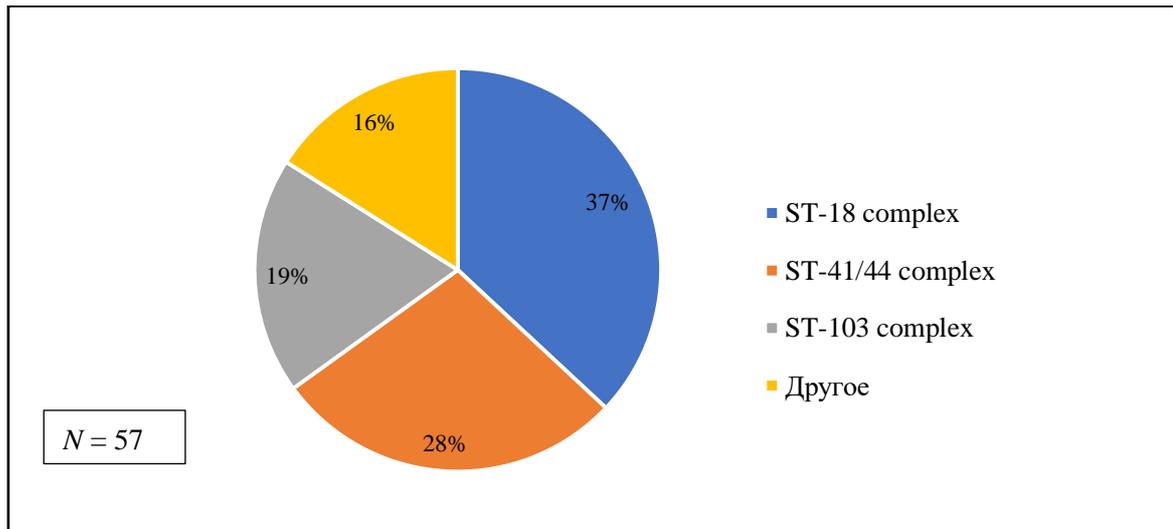


Рисунок 58. Клональные комплексы российских штаммов В-менингококка за период 1988–2020 годов

Таким образом, генетика стала одним из основных вспомогательных инструментов эпидемиологии. Анализ генома возбудителей позволяет определить дополнительные факторы риска, ассоциированные с участками генов, а также определить целевые гены для создания белковых вакцин.

В первую очередь получена генетическая характеристика всех выгруженных в БД российских штаммов менингококка. Было выявлено преобладание различных вариантов генов, характерных для территории РФ, а именно: вариабельный участок 1 белка PorA типа 5-2 преобладает у 43%, участок 2 белка PorA — у 10–43%, белка FetA F3-5 — у 40%, сиквенс-типов 75 — у 25% и 3349 — у 10%, КК ST-1 complex — у 56% и ST-11 complex — у 13% (**таблица 18**).

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 комплексов ST, позволяют сформировать более точные представления о циркулирующих штаммах и их эпидемиологических характеристиках.

Таблица 18. Наиболее встречаемые генетические характеристики штаммов менингококка в Российской Федерации

	Все штаммы	В-штаммы
PorA VR1	5-2	5-1
PorA VR2	10	2-16
FetA	F3-5	F3-9
ST	75	9300
ST-complex	ST-1 complex	ST-18 complex

Далее был проведен анализ, ориентированный на серогруппу В менингококка. Было выявлено следующее: преобладание среди переменных участков белка PorA тип 5-1 встречается у 27%, тип 5-3 — у 19%; для переменного участка 2 PorA- 2-16 — у 19% и 16-4 — у 13%, белка FetA F3-9 — у 20% и F5-2 — у 10%, ST 9300 — у 8%, ST-complex 18 — у 37%.

Достижения в области генетического анализа открывают новые перспективы для совершенствования системы эпидемиологического надзора, оптимизации вакцинопрофилактики и разработки инновационных стратегий борьбы с МИ. Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований и практических мероприятий по снижению заболеваемости в регионах с высоким риском распространения инфекции.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА СООТВЕТСТВИЯ ШТАММОВ АНТИГЕННОМУ СОСТАВУ СОВРЕМЕННЫХ В-МЕНИНГОКОККОВЫХ ВАКЦИН

Обширные данные подтверждают высокую эффективность В-менингококковых вакцин в Европейских странах. В соответствии с мировыми рекомендациями и практикой, помимо оценки эпидемических проявлений МИ, в частности В-МИ, возможность применения В-менингококковых вакцин на территории РФ необходимо подтвердить предварительным анализом пептидных антигенов отечественных штаммов менингококка серогруппы В.

Генетический аспект применения вакцин возможно проанализировать с помощью индекса MenDeVar (Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity/ Менингококковая выведенная реактивность вакцинного антигена). MenDeVar является индексом реактивности антигена менингококковой вакцины, который находится в открытом доступе на сайте PubMLST. Индекс создан специально для анализа белковых В-менингококковых вакцин, при консультации разработчиков данных вакцин. MenDeVar представляет быстрый анализ фактических данных о присутствии и возможности перекрестной иммунологической реакции различных вариантов менингококковых антигенов вакцины. Для практикующих специалистов, которые не являются специалистами в области геномики, MenDeVar позволяет легко и в режиме реального времени оценивать вероятную реактивность вакцин для отдельных случаев, при возникновении вспышек или оценки текущих или планируемых программ вакцинации [82].

Белковые вакцины Bexsero и Trumenba включают белок, связывающий фактор Н (fHBP): один вариант рекомбинантного пептида в Bexsero (пептид 1) и два варианта нативного липидированного пептида в Trumenba (пептиды 45 и 55). Вакцина Bexsero дополнительно содержит рекомбинантные белки нейссерияльный гепаринсвязывающий антиген (NHBA, пептид 2) и нейссерияльный адгезин А (NadA, пептид 8), а также PorA-содержащий пузырек внешней мембраны (вариабельная область 2, VR2, пептид 4) из вакцины MeNZB [82]. BAST (Basic

Local Alignment Search Tool/Базовый инструмент поиска локального выравнивания) в MenDeVar каталогизирует наличие/отсутствие пептидов и вариации, используя выведенные пептидные последовательности, но не может определить экспрессию белка или перекрестную реактивность. Лабораторный анализ системы типирования менингококковых антигенов MATS (Multivariate Analysis of Transcript Splicing/система типирования менингококкового антигена) был разработан для оценки доли различных штаммов серогруппы В, покрываемых Вexsero, путем оценки экспрессии белка и перекрестной реактивности. Однако MATS в связи с длительностью исследования и количеством затрачиваемых ресурсов является недоступным в общей клинической практике [82].

Таблица 19 содержит перечень антигенных вариантов для белковых менингококковых вакцин Вexsero и Trumenba, маркированных согласно индексу MenDeVAR.

Варианты антигенов вакцин против менингококка на основе белка Вexsero и Trumenba обозначаются цветом в соответствии с индексом MenDeVAR следующим образом: зеленый — точное соответствие вариантам последовательности; оранжевый — перекрестная реактивность в экспериментальных исследованиях; красный — отсутствие перекрестной реактивности в экспериментальных исследованиях; серый — недостаточное количество данных [82].

Штаммы маркировались следующим образом: «зеленый» — при наличии ≥ 1 точного совпадения с антигенными вариантами вакцин. В случае Вexsero таковыми являлись пептид fHbp 1, NHBA 2, NadA 8 и PorA VR2 4 [23, 82]. Для Trumenba — пептиды fHbp 45 или 55 [41, 82]; «желтый» — если менингококк имел антигенные варианты с перекрестной реактивностью с пептидами fHbp, NHBA или NadA (исключая PorA) [96, 82]; «красный» — для штаммов без совпадений с вакцинными антигенами и отсутствием перекрестной реактивности с вырабатываемыми вакцинами антителами [82].

Для регистрации В-вакцин необходимо установить генетические особенности циркулирующих штаммов, чтобы оценить их охват существующими вакцинами. В 2022 году в РФ была зарегистрирована вакцина Вexsero. Сейчас появились

первые данные о возможности применения вакцин Bexsero и Trumenba в РФ, поскольку они эффективно охватывают циркулирующие на территории штаммы [7].

Таблица 19. Антигенные варианты менингококковых белковых вакцин Bexsero и Trumenba, отмеченные индексом MenDeVAR

Индекс MenDeVAR	Кол-во и наименование	fHbp	NHBA	NadA	PorA VR2
Bexsero					
Зеленый (полное совпадение)	≥ 1	1	2	8	4
Оранжевый (перекрестная реактивность)	≥ 1	4, 10, 12, 14, 15, 37, 110, 144, 215, 232	1, 5, 10, 113, 243, 607	3, 6	нет
Красный (не совпадает)	Все 4	16, 19, 21, 22, 24, 25, 29, 30, 31, 45, 47, 59, 76, 109, 119	6, 9, 17, 18, 25, 30, 31, 43, 47, 63, 112, 120, 160, 187, 197	1,21, 100	не 4
Серый (недостаточно данных)	Ни один	13, 321 и другие антигены, которые пока не были протестированы	3, 20, 21, 24, 29, 115, 118, 130 и другие антигены, которые пока не были протестированы	Антигены, которые пока не были протестированы	нет
Trumenba					
Зеленый (полное совпадение)	fHbp	45, 55			
Оранжевый (перекрестная реактивность)	fHbp	1, 4, 13, 14, 15, 16, 19, 21, 23, 25, 30, 47, 49, 76, 87, 180, 187, 252, 276, 510			
Красный (не совпадает)	fHbp	Нет			
Серый (недостаточно данных)	Ни один	13, 24 и другие антигены, которые пока не были протестированы			

Полногеномное секвенирование *N. meningitidis* проводилось по этапам, а именно: извлечение ДНК из образцов, последующая подготовка и секвенирование Illumina MiSeq; по завершении секвенирования получены исходные файлы fastq, содержащие информацию об аминокислотной

последовательности генов изучаемых штаммов; после подготовки файла fastq проводилась оценка полученной информации в программе FastQC; полученные данные генома редактируются Trimmomatic; отредактированные данные собираются и аннотируются в SPAdes и Prokka; выгруженные данные в базу PubMLST проходили оценку прогноза охвата существующими В-менингококковыми вакцинами [10].

В нашем исследовании проводилась работа с БД PubMLST, а также исследование покрытия вакцин с помощью программы MenDeVar.

Мы проанализировали геномы российских штаммов В-менингококка с помощью платформы BIGSdb, размещенной на PubMLST.org, и спрогнозировали охват вакцинацией с помощью инструментов MenDeVAR и gMATS. Штаммы были выделены в 16 регионах РФ и охватывали 6 ФО РФ (рисунок 59).

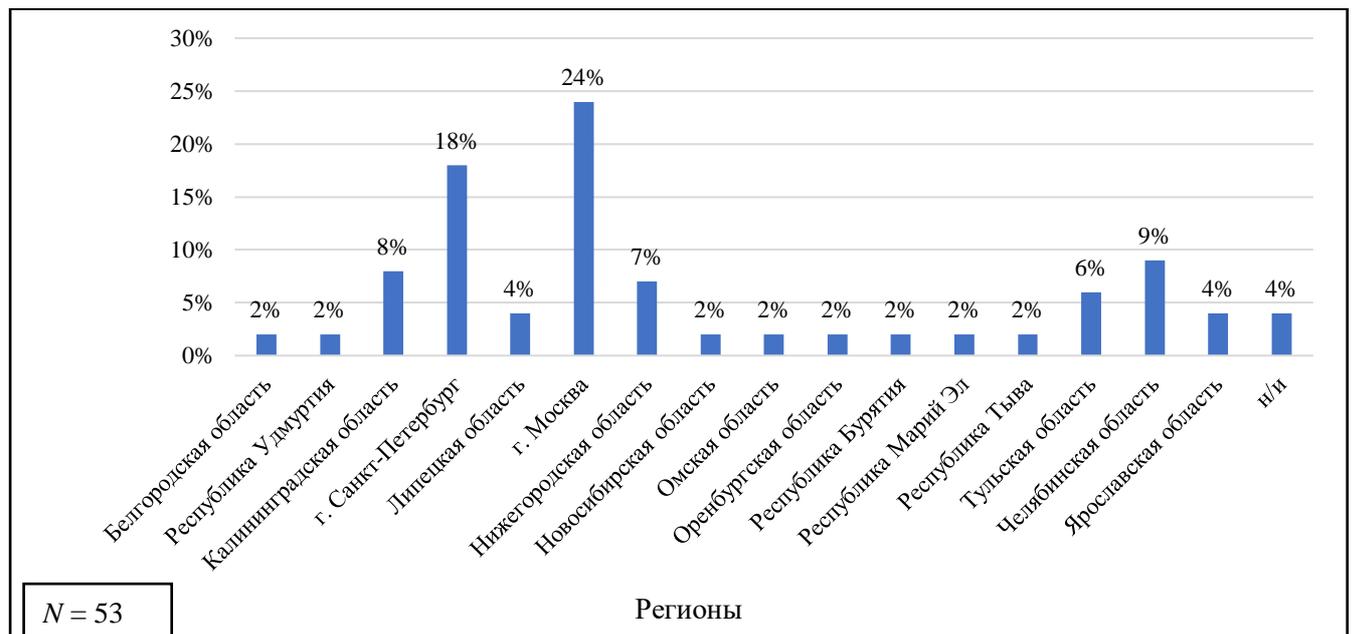


Рисунок 59. Штаммы В-менингококка, выделенные из регионов Российской Федерации за период 1988–2020 годов, с полными геномами

В результате из 53 штаммов 21 содержал пептиды, с которыми 4-валентная вакцина Vexsero была бы активна напрямую (1 штамм со статусом «зеленый») или перекрестно (20 штаммов со статусом «оранжевый»). Три штамма оказались

полностью невосприимчивы к действию вакцины (статус «красный»). У 29 штаммов данных оказалось недостаточно для оценки их покрытия вакциной.

Из 53 штаммов 20 содержали пептиды, с которыми вакцина Trumenba проявляла бы активность: напрямую (1 штамм, статус «зеленый»); перекрестно (19 штаммов, статус «оранжевый»). Примечательно, что штаммов, нечувствительных к вакцине Trumenba (статус «красный») не обнаружено. Статус «недостаточно данных» для оценки покрытия вакциной был у 29 штаммов. У 4 штаммов отсутствует информация о возможности покрытия вакциной Trumenba (таблица 20).

Таблица 20. Анализ эффективности В-вакцин в отношении российских штаммов с использованием индекса MenDeVAR

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Трименба активность	Трименба примечания
445	н/и	1989	Инвазивный	37	0	6	18	ST-18 complex	22	14	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	—
446	н/и	1988	Инвазивный	25	0	6	20	ST-18 complex	5-1	10-4	Отсутствует	fHbr_peptide: 25 не обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26950303, PMID:28366725, PMID:29152576);	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID: 28566335, PMID: 29236639)

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Truменba активность	Truменba примечания
												NHBA_peptide: 6 не обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:23588089, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27355628, PMID:28366725); NadA_peptide отсутствует; PorA_VR2 не является вариантом 4		
19173	Ленинградская область	2011	Менингококк-цефия			6	9390		7-1	1	Недостаточно данных	–	–	–

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Трименба активность	Трименба примечания
19201	Челябинск	2010	Менингит	14	0	188	9404	ST-41/44 complex	17	16-4	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27083425, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:29152576, PMID:30135218, PMID:30592763)	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные, полученные в результате количественных анализов (PMID:29535195), and SBA assays (PMID:22569484, PMID:22718089, PMID:27846061, PMID:28196734, PMID:29236639)
26685	Белгород	2012	Менингококкцемия	333	0	81	10434		5-2	10	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Трименба активность	Трименба примечания
76612	Москва	2020	Носитель	24	0	10	15497		5-1	10-1	Перекрестная реактивность	Nhba_пептид: 10 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:27083425, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:29152576, PMID:30592763)	Недостаточно данных	—
105729	Москва	2018	Носитель	405	0	357	5863		22	23-6	Недостаточно данных	—	Недостаточно данных	—
105730	Москва	2018	Носитель	18	0	945	15552		12-14	13-20	Недостаточно данных	—	Недостаточно данных	—

1057 32	Москва	2018	Носитель	45	0	1 8	21 3	ST-213 complex	22	14	Отсутствует	fHbp_peptide: 45 не обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:25630407, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725, PMID:30592763); NHBA_peptide: 18 не обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:25630407, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:30135218, PMID:30592763); NadA_peptide отсутствует; PorA_VR2 не является вариантом 4	Полное совпадение	fHbp_peptide: 45 точно соответствует варианту вакцины — пептидная последовательность совпадает (PMID:20619376)
1057 33	Москва	2018	Носитель	25	0	2 4	93 00	ST-103 complex	5-1	2- 90	Недостаточно данных	–	Перекрестная реактивность	fHbp_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с вариантом

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вexsero активность	Вexsero примечания	Trumenba активность	Trumenba примечания
														вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID:28566335, PMID:29236639)
105734	Москва	2018	Носитель	609	0				18	34	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–
105736	Москва	2019	Носитель	18	0	945	1552		12-14	13-20	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–
106293	Тульская область	2020	Менингит	37	0	180	1667		21-2	28	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	–
106380	Калининградская область	2019	Менингококкцемия	321	0		75	ST-1 complex	5-2	10	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Trumenba активность	Trumenba примечания
106381	Липецкая область	2019	Менингококкцемия	539	0	180	16684		5-3	2-16	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–
106382	Липецкая область	2019	Менингит	110	0	188	3346	ST-41/44 complex	17	16-4	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 110 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:26950303, PMID:28366725, PMID:29152576)	Недостаточно данных	–
106385	Нижегородская область	2019	Менингит	13	0	1298	16685		12-3	4	Полное совпадение	PorA_VR2: 4 точно соответствует варианту вакцины — пептидная последовательность совпадает (PMID:27521232)	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 13 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные, полученные в результате количественных анализов (PMID:29535195)

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Трименба активность	Трименба примечания
106387	Оренбургская область	2019	Менингококк-цефия	649	0		8416		5-2	10-1	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–
106395	Тульская область	2019	Менингит	37	0	180	16686		5-3	2-16	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	–
106396	Тульская область	2019	Менингит		0	180	16687		5-3	2-16	Недостаточно данных	–	–	–
118272	Санкт-Петербург	2009	Инвазивный	25	0		9300	ST-103 complex	5-1	2-90	Недостаточно данных	–	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID:28566335, PMID:29236639)

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вexsero активность	Вexsero примечания	Trumenba активность	Trumenba примечания
118273	Санкт-Петербург	2013	Менингококк-цефия	25	0	24	9300	ST-103 complex	5-1	2-90	Недостаточно данных	–	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID:28566335, PMID:29236639)
118274	Санкт-Петербург	2014	Инвазивный	37	0	180	7926		5-3	2-16	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	–
118275	Санкт-Петербург	2015	Менингококк-цефия	18	0		16962		7-1	1	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вexsero активность	Вexsero примечания	Trumenba активность	Trumenba примечания
118276	Санкт-Петербург	2017	Менингококк-цефия	25	0		9300	ST-103 complex	5-1	2-90	Недостаточно данных	–	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID:28566335, PMID:29236639)
118277	Санкт-Петербург	2017	Инвазивный	37	0	180	16831		5-3	2-16	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	–
118278	Санкт-Петербург	2018	Инвазивный		0	180	16859		5-3	2-16	Недостаточно данных	–	–	–
139456	Ярославская область	2014	Менингит	333	0	63	18040		22	26	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсего активность	Вехсего примечания	Трименба активность	Трименба примечания
139457	Московская область	2014	Менингококк-цефия	37	0		18041		5-1	10-4	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	—
139458	Р. Тыва	2014	Менингит	18	0	945	1552		12-14	13-20	Недостаточно данных	—	Недостаточно данных	—

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вexsero активность	Вexsero примечания	Truменba активность	Truменba примечания
139459	Омская область	2014	Менингококк-цефия	14	0	1888	18042	ST-41/44 complex	17	16-4	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27083425, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:29152576, PMID:30135218, PMID:30592763)	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные, полученные в результате количественных анализов (PMID:29535195), and SBA assays (PMID:22569484, PMID:22718089, PMID:27846061, PMID:28196734, PMID:29236639)
139461	Калининградская область	2015	Менингококк-цефия	37	0	54	18043		5-1	2-2	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	—

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Trumenba активность	Trumenba примечания
139463	Новосибирская область	2015	Септицемия	25	0	24	9300	ST-103 complex	5-1	2-90	Недостаточно данных	–	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID:28566335, PMID:29236639)
139464	Калининградская область	2015	Септицемия	14	0	188			17	16-4	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27083425, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:29152576, PMID:30135218, PMID:30592763)	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные, полученные в результате количественных анализов (PMID:29535195), and SBA assays (PMID:22569484, PMID:22718089, PMID:27846061, PMID:28196734, PMID:29236639)

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	ННВА пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Трименба активность	Трименба примечания
139465	Челябинская область	2015	Септицемия	14	0	188	3346	ST-41/44 complex	17	16-4	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27083425, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:29152576, PMID:30135218, PMID:30592763)	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные, полученные в результате количественных анализов (PMID:29535195), and SBA assays (PMID:22569484, PMID:22718089, PMID:27846061, PMID:28196734, PMID:29236639)

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	ННВА пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Truменба активность	Truменба примечания
139467	Калининградская область	2015	Менингококк-цефия	37	0	54	18043		5-1	2-2	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	—
139468	Нижегородская область	2015	Менингококк-цефия	25	0		18045	ST-103 complex	5-1	2-90	Недостаточно данных	—	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID:28566335, PMID:29236639)
139469	Республика Бурятия	2015	Менингит	18	0	945	15552		12-14	13-20	Недостаточно данных	—	Недостаточно данных	—
139470	Нижегородская область	2015	Менингококк-цефия		0	180	13189		5-3	2-16	Недостаточно данных	—	—	—

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Truменба активность	Truменба примечания
139471	Московская область	2017	Менингококк-цефия	539	0	6	18046	ST-18 complex	22	14	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–
139992	Ижевск	2010	Менингококк-цефия	14	0	1888	18047	ST-41/44 complex	17	16-4	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27083425, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:29152576, PMID:30135218, PMID:30592763)	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные, полученные в результате количественных анализов (PMID:29535195), и анализы SBA (PMID:22569484, PMID:22718089, PMID:27846061, PMID:28196734, PMID:29236639)

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсего активность	Вехсего примечания	Трименба активность	Трименба примечания
139993	Челябинск	2010	Менингококк-цефия	37	0	1808	18048		5-3	2-16	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	—
139995	Челябинск	2011	Менингококк-цефия	37	0	6	9402	ST-18 complex	5-1	2-2	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	—

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	ННВА пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Trumenba активность	Trumenba примечания
139996	Санкт-Петербург	2011	Менингококк-цефия	25	0	24	9300	ST-103 complex	5-1	2-90	Недостаточно данных	–	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID:28566335, PMID:29236639)
139998	Республика Марий Эл	2011	Менингит	14	0	188	3346	ST-41/44 complex	17	16-4	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27083425, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:29152576, PMID:30135218, PMID:30592763)	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные, полученные в результате количественных анализов (PMID:29535195), и анализы SBA (PMID:22569484, PMID:22718089, PMID:27846061, PMID:28196734, PMID:29236639)

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Трименба активность	Трименба примечания
1400-02	Санкт-Петербург	2012	Менингококк-цефия	25	0	24	9300	ST-103 complex	5-1	2-90	Недостаточно данных	–	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID:28566335, PMID:29236639)
1400-04	Челябинск	2013	Менингококк-цефия	24	0	20	18050		18-1	34	Недостаточно данных	–	Недостаточно данных	–

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вexsero активность	Вexsero примечания	Trumenba активность	Trumenba примечания
140006	Нижний Новгород	2013	Менингококк-цефия	14	0	180	8499		22	26	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27083425, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:29152576, PMID:30135218, PMID:30592763)	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 14 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные, полученные в результате количественных анализов (PMID:29535195), и анализы SBA (PMID:22569484, PMID:22718089, PMID:27846061, PMID:28196734, PMID:29236639)
140010	Ярославль	2014	Менингококк-цефия	24	0		8499		5-3	2-16	Недостаточно данных	—	Недостаточно данных	—

1407 72	Москва	2019	Менин- гит	19	0	6 3	85 41		5-1	2-2	Отсутст- вует	fHbp_peptide: 19 не обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:23588089, PMID:25630407, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:27083425, PMID:27355628, PMID:28366725, PMID:29152576, PMID:30135218, PMID:30592763, PMID:31770063); NHBA_peptide: 63 не обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:26686998); NadA_peptide отсутствует; PorA_VR2 не является вариантом 4	Пере- крест- ная реак- тив- ность	fHbp_peptide: 19 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные, полученные в результате количественных анализов (PMID:29535195), и анализа SBA (PMID:22569484, PMID:22718089, PMID:22871351, PMID:23114369, PMID:23352429, PMID:26407272, PMID:26707218, PMID:26803328, PMID:26835974, PMID:26974889, PMID:27745812, PMID:27846061, PMID:28196734, PMID:28566335, PMID:29236639)
1407 79	Москва	2019	Менин- гит	25	0		93 00	ST-103 complex	5-1	2- 90	Недо- статочно данных	—	Пере- крест- ная реак-	fHbp_peptide: 25 обладает перекрестной реакцией с

Pubmlst id	Регион РФ	Год	Диагноз	fHbr пептид	NadA пептид	NHBA пептид	ST (MLST)	Клональный комплекс (MLST)	PorA_VR1	PorA_VR2	Вехсеро активность	Вехсеро примечания	Trumenba активность	Trumenba примечания
													тив-ность	вариантом вакцины — данные получены из анализов SBA (PMID:28566335, PMID:29236639)
140795	Москва	2019	Менингококк-цефия	37	0	58	7926		5-3	2-16	Перекрестная реактивность	fHbr_peptide: 37 обладает перекрестной реакцией с вариантом вакцины — данные получены из анализа MATS (PMID:23414709, PMID:26686998, PMID:26950303, PMID:28366725)	Недостаточно данных	—
140798	Москва	2019	Менингококк-цефия	34	0	6			7-1	1	Недостаточно данных	—	Недостаточно данных	—

Таким образом, 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 (рисунок 60). 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.

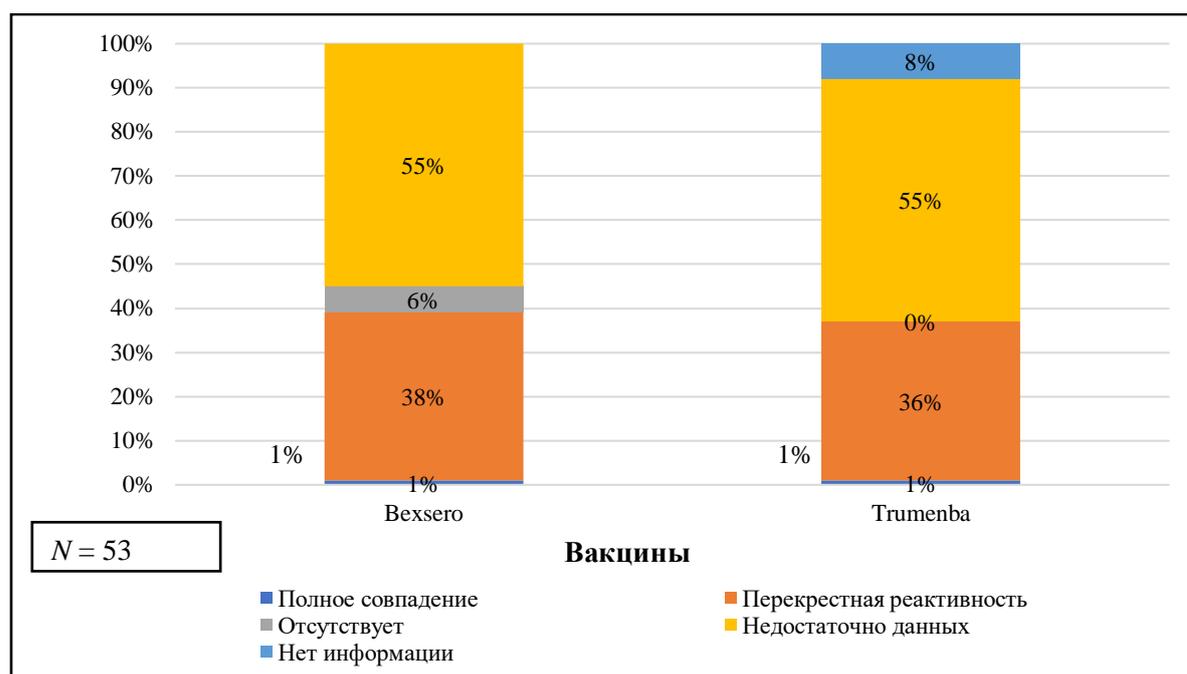


Рисунок 60. Соответствие охвата российских В-штаммов белковыми вакцинами

Таким образом, геномные исследования и анализ генома менингококка значительно повлияли на создание эффективных иммунобиологических препаратов. Создание общей генетической БД PubMLST позволяет собрать

информацию о циркулирующих штаммах по всему миру. Основными методами получения сиквенсов является МЛСТ и полногеномное исследование. БД PubMLST собрала и определила целевые гены, оказывающие влияние на инвазивность, течение и исход МИ. В своем составе PubMLST обладает биоинформационной возможностью — индексом MenDeVar, который, в свою очередь, позволяет проанализировать покрытие штаммов существующими В-менингококковыми вакцинами.

Для активного использования белковых менингококковых вакцин, помимо эпидемиологических данных по заболеваемости МИ в стране, необходимо проанализировать покрытие местных штаммов В-менингококка данными 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, что подчеркивает перспективность их возможного применения для существенного снижения заболеваемости данным патогеном на территории страны.. Полученные данные демонстрируют возможность активного использования белковых менингококковых вакцин на территории нашей страны.

ГЛАВА 7. РАЗРАБОТКА НАУЧНО ОБОСНОВАННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ С АКЦЕНТОМ НА БОРЬБУ С В-МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Информационная система глобального эпидемиологического надзора показывает, что В-МИ является основной причиной МИ в Европе, Северной Америке, Северной Африке, Австралии и других странах Азиатско-Тихоокеанского региона. В этой связи внедрение 10 лет назад вакцины *Вехсеро* (4СMenВ), первой белковой вакцины с широкой эффективностью против штаммов менингококка серогруппы В, стало важным достижением в борьбе с В-МИ. Широкомасштабное использование вакцины *Вехсеро* за последнее десятилетие в разных странах дает множество реальных данных о влиянии вакцинации на МИ в группах риска. Более того, защитный эффект выходит за рамки В-МИ. Так, реальные данные указывают на эффективность вакцины против W-МИ (Великобритания, Ladhani S.N. и соавт., 2021). За последние 10 лет число стран, внедривших программы иммунизации младенцев и подростков, возросло. Однако есть возможности для расширения программ иммунизации в отношении лиц пожилого возраста из-за высокого уровня летальности. По данным мировой статистики, к настоящему времени введено более 100 млн доз вакцины *Вехсеро*, что позволило сделать важный вывод о приемлемом профиле переносимости вакцины без каких-либо проблем с безопасностью, в том числе при одновременном введении нескольких детских вакцин. Кроме того, краткосрочный риск смертности и последствий, связанных с менингококковой инфекцией, можно надежно оценить, но долгосрочные последствия в значительной степени недооцениваются — будь то неврологические, ортопедические, психологические, связанные с поражением нервной системы или семейные последствия, которые могут оказать отрицательное влияние на качество жизни заболевшего менингококковой инфекцией и его

родственников. Чрезвычайно важной и ответственной вехой является регистрация вакцины и внедрение ее в практику здравоохранения как на государственном, так и на региональном уровнях для доступного использования на проблемных территориях и в возрастных группах наибольшего риска. Важными факторами, влияющими на решение о внедрении вакцин в практику здравоохранения, являются достоверные эпидемиологические данные о заболеваемости в стране и информация о циркулирующих в стране изолятах *N. meningitidis* серогруппы В, включая (1) наличие определенных вариантов вакцинного антигена, (2) экспрессию вакцинных антигенов и (3) вероятную восприимчивость вариантов антигена к антителозависимому бактерицидному уничтожению.

В РФ для эффективной профилактики МИ используется несколько вакцинных препаратов, каждый из которых обладает уникальными характеристиками и направленностью действия. Одним из основных средств защиты является полисахаридная вакцина менингококковая серогруппы А, производимая российским предприятием НПО «Микроген». Этот монокомпонентный препарат специально разработан для борьбы с серогруппой А, которая считается одним из наиболее значимых возбудителей МИ. Расширенным спектром действия обладает МенингоВакА+С — комбинированная полисахаридная вакцина отечественного производства. Благодаря включению компонентов против серогрупп А и С, этот препарат обеспечивает более широкую защиту от различных штаммов менингококка, что существенно повышает эффективность профилактических мероприятий. Особого внимания заслуживает вакцина Менактра, разработанная компанией Sanofi Pasteur (США). Это инновационный конъюгированный препарат, в котором полисахаридные компоненты соединены с дифтерийным анатоксином. Уникальность данной вакцины заключается в ее способности защищать организм от четырех наиболее распространенных серогрупп менингококка — А, С, Y и W, что делает ее самым широким по спектру действия препаратом в РФ. Разнообразие представленных вакцин позволяет формировать гибкую и эффективную стратегию иммунизации населения. При выборе конкретного препарата учитываются как общая эпидемиологическая ситуация в регионе, так и индивидуальные показания

каждого пациента, что обеспечивает максимальную результативность профилактических мероприятий против МИ.

На территории РФ зарегистрирована вакцина Вexsero (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 годов 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 годов 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 риска, среди **детей 0–4 года**. Также обратила на себя внимание высокая доля В-МИ среди лиц от 65 лет и старше, которые болели чаще, чем лица среднего возраста и лица от 15 до 44 лет. 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**. В-МИ регистрировалась в течение всех сезонов года, с достоверным **преимуществом в осенний период времени** в сравнении с летним. При сравнении частоты В-МИ в зависимости от места проживания больного, установлено, что **значительно чаще заболевало сельское население** по сравнению с городским. Летальность при В-МИ за период 2019–2023 годов

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 первую очередь получена генетическая характеристика всех выгруженных в БД российских штаммов менингококка. Было выявлено преобладание различных вариантов генов, характерных для территории РФ, а именно: преобладание среди вариантов вариабельного участка 1 белка PorA 5-2 — 43%, вариабельного участка 2 белка PorA 10 — 43%, белка FetA F3-5 — 40%, сиквенс-типов 75 — 25% и 3349 — 10%, КК ST-1 complex — 56% и ST-11 complex — 13%. Далее был проведен анализ, ориентированный на серогруппу В менингококка. Было выявлено преобладание среди вариантов вариабельного участка 1 белка PorA 5-1 — 27% и 5-3 — 19%, вариабельного участка 2 белка PorA 2-16 — 19% и 16-4 — 13%, белка FetA F3-9 — 20% и F5-2 — 10%, ST 9300 — 8%, ST-complex 18 — 37%. В результате проведенного анализа установлено, что вакцины Вexsero 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.

Таким образом, разработаны предложения по улучшению эпидемиологического надзора и профилактики МИ, направленные на борьбу с В-МИ.

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.

Схема-рекомендация по оптимизации эпидемиологического надзора и профилактике В-МИ представлена на **рисунке 61**.

В современной медицинской практике, кроме вакцинопрофилактики, используется также антибактериальная терапия при МИ, которая реализуется по двум ключевым направлениям. Первое направление — химиопрофилактика, которая проводится в эпидемических очагах для предотвращения распространения инфекции. Второе направление — этиотропное лечение, являющееся неотъемлемой частью комплексной терапии заболевания и направленное на устранение непосредственной причины болезни. Ежегодные исследования, проведенные РЦБМ, демонстрируют обнадеживающую картину в отношении чувствительности МИ к антибиотикам — не выявлено ни одного резистентного штамма среди исследуемых популяций. Особая значимость антибиотикотерапии при МИ определяется несколькими важными факторами. Прежде всего, это высокая эффективность антибактериальных препаратов в лечении заболевания, что подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями. Не менее важным аспектом является профилактическое применение антибиотиков, которое играет существенную роль в предотвращении распространения инфекции. Кроме того, постоянный мониторинг чувствительности возбудителя к антибиотикам позволяет своевременно выявлять возможные изменения в резистентности штаммов и корректировать терапевтические подходы. Сохранение чувствительности возбудителя к основным группам антибиотиков требует

непрерывного наблюдения и регулярного мониторинга, что позволяет своевременно выявлять и реагировать на возможные изменения в резистентности штаммов.



Рисунок 61. Рекомендованная схема оптимизации эпидемиологического надзора и профилактики В-менингококковой инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менингококковая инфекция является тяжелым бременем среди инфекционных заболеваний, за счет ряда тяжелых осложнений и высокой летальности [54, 104]. МИ может поражать любые возрастные группы, но наиболее уязвимыми являются младенцы, дети младшего возраста и пожилые люди. В описанных группах отмечаются высокие показатели летальности [73].

Вакцинопрофилактика является единственным эффективным средством по борьбе с МИ. Для понимания местной эпидемиологии МИ и актуальных мер борьбы с заболеванием важно грамотно и своевременно оценивать тенденцию заболеваемости во времени, а также в зависимости от действующих на территории программ по профилактике инфекции [40].

МИ в мире в период с 2010 по 2019 год охарактеризована низким уровнем заболеваемости [62, 72]. Многие страны демонстрировали тенденцию к снижению заболеваемости, однако в отдельных регионах отмечались подъемы и спады. Шесть из 12 известных на сегодняшний день серогрупп ответственны почти за все случаи заболевания [27]. Серогрупповая характеристика штаммов менингококка зависит от региона, местных программ профилактики и доступности вакцин. В ряде развитых стран наблюдается высокая заболеваемость, вызванная менингококком группы В. В РФ, согласно как зарубежным, так и отечественным исследованиям, менингококк группы В занимает 1–2-е место среди серогрупп, вызывающих генерализованные формы инфекции, что соответствует данным в работе Н.Н. Костюковой, В.А. Бехало, Т.Ф. Чернышовой [5].

Региональные особенности и программы профилактики влияют на распределение серогрупп. Координационным документом, определяющим направление работы в ликвидации МИ в мире, является Глобальная дорожная карта, в которой описаны цели и ключевые мероприятия, направленные на профилактику и ликвидацию инфекции [102].

Наличие пробелов в проведении эпидемиологического надзора в связи с низким экономическим уровнем, эпидемией COVID-19 в настоящее время не позволяет

давать надежных оценок глобального бремени МИ, что приводит к затруднению внедрения вакцин [12].

Для предотвращения распространения МИ применяется химио- и вакцинопрофилактика. Начиная с 1970-х годов разработаны и внедрены полисахаридные вакцины против серогрупп А, С, W, Y [8, 54]. Дальнейшее развитие вакцинопрофилактики и потребности мирового медицинского сообщества в эффективных и безопасных иммунобиологических препаратах привело к созданию ряда вакцин: конъюгированных и белковых. Серогруппа В-менингококка вносит значительный вклад в глобальную заболеваемость МИ. Несмотря на то что со временем число случаев В-МИ сократилось, в некоторых европейских странах заболеваемость оставалась на стабильном уровне. В период с 2017 по 2019 год серогруппа В была причиной наибольшего числа случаев МИ почти во всех странах мира [72].

Возникшие сложности при разработке В-менингококковой вакцины привели к почти 80-летней задержке в создании эффективного и безопасного иммунобиологического препарата [104]. Благодаря появлению новых генетических технологий произошел прорыв в создании белковых вакцин, определены целевые гены-мишени, а также расширились и стали более доступны методы анализа покрытия ими штаммов, циркулирующих на искомым территориях. В 2013 году в США сконструировали эффективную и безопасную вакцину Bexsero (4CMenB). Вакцина Bexsero нашла применение во многих странах мира, применялась в ликвидации вспышек, а также была включена в национальные программы по борьбе с инфекцией. Вторая вакцина Trumenba (MenB-fHBP) одобрена Европейским агентством по лекарственным средствам в 2017 году, но пока не нашла активного применения в мире [15, 17, 40, 70].

Актуальной проблемой остается разработка менингококковых вакцин широкого спектра действия вследствие высокой вариабельности антигена. Ряд генетических факторов влияет на распространенность менингококковых серогрупп и их способность уклоняться от иммунитета [18].

Вакцина 4СMenВ легла в основу создания пентавалентной вакцины против А, В, С, W и Y-МИ. От пентавалентной вакцины ожидается возможность упрощения графика иммунизации и больший охват серогрупп циркулирующих штаммов [100].

Первая информация о серогруппировании в нашей стране датируется серединой 1920-х годов. Серогрупповой пейзаж на территории нашей страны гетерогенен. Основное преобладание серогрупп А, С, В отмечалось на протяжении продолжительного периода в истории нашей страны. В период 2002–2012 годов серогруппа В являлась основным этиологическим агентом, занимая 2-е место после серогруппы А. Также серогруппа В преобладала в период с 2014 по 2018 год [2, 5].

Полное отсутствие применения В-менингококковых вакцин в практике здравоохранения в сочетании с высоким уровнем В-МИ, особенно среди детей до года, требует особого внимания отечественного здравоохранения и научного сообщества [72].

Таким образом, описанное выше демонстрирует значимость В-МИ в мире и в РФ. Особая обремененность детей до года, высокие показатели летальности, а также активная циркуляция В-менингококковых штаммов определяют значимость исследования эпидемиологии В-МИ и возможности применения В-менингококковых вакцин на территории РФ [8, 40].

На территории РФ в 2022 году зарегистрирована вакцина против В-МИ. Однако она до сих пор не применяется [2, 3]. Для определения тактики ее применения на территории РФ и подготовки рекомендаций по ее активному внедрению необходимо оценить степень покрытия данной вакциной отечественных В-штаммов, а также определить возрастные и территориальные группы риска. Для достоверного определения эпидемиологических проявлений ГФМИ беспрецедентную значимость представляет информация, получаемая в результате совместной работы регионов РФ и РЦБМ. Значительный объем информации, который поступает и анализируется, позволяет получить ценные данные для выявления эпидемиологических проявлений ГФМИ и оценки эпидемической ситуации по МИ, что крайне важно для разработки и внедрения актуальных

профилактических мероприятий, способных предотвратить новые случаи заболевания.

Для выявления эпидемиологических особенностей МИ были проанализированы БД РЦБМ с информацией за период 2010–2023 годов. Коллективная работа региональных органов Роспотребнадзора с РЦБМ продемонстрировала положительные результаты в лабораторном подтверждении, диагноза ГФМИ с повышением расшифровки диагноза с 43 до 89% (увеличение в 2 раза). Наибольшую результативность лабораторного подтверждения ГФМИ за 14-летний период наблюдения продемонстрировал ЦФО (73%). Только высокий уровень лабораторной расшифровки диагноза позволяет получить достоверные эпидемиологические данные, что и удалось достигнуть в отношении ГФМИ на территории РФ, что соответствует данным в работах Н.Н. Костюковой и И.С. Королевой [2, 3, 5].

Как известно, МИ обладает цикличностью. Подъем заболеваемости отмечается каждые 25–30 лет, и очередной его подъем прогнозировался на 2020 год, однако, по всей вероятности, на фоне пандемии COVID-19 и мероприятий, направленных на борьбу с ней, установлено резкое снижения числа случаев ГФМИ и числа случаев (0,21 на 100 тыс. населения в 2021 году). После снятия ограничений в 2022 году заболеваемость ГФМИ начала постепенно расти, достигнув показателей 0,44 на 100 тыс. населения в 2022 году и 0,43 на 100 тыс. населения в 2023 году.

За 14-летний период ЦФО внес наибольший вклад в заболеваемость ГФМИ (0,78 на 100 тыс. населения). Значительная скученность 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 гораздо чаще поражает детей младше 14 лет, с частотой 2,32 на 100 тыс. детского населения. Особую опасность представляет возрастная группа от 0 до 4 лет, где заболеваемость достигает 4,98 на 100 тыс. детского населения. В группе маленьких детей 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 серогруппы А, С, W. В динамическом аспекте лидирующие позиции серогрупп менингококка неоднократно менялись.

Средний показатель летальности при МИ составил 16%. Самый высокий показатель отмечен в СКФО — 25%, ЮФО — 24% и ПФО — 18%. В возрастном аспекте группой риска по летальности определена возрастная группа лиц старше 65 лет — 31%. Самая высокая летальность регистрировалась при ГФМИ, вызванной менингококком серогруппы W (30%), на 2-м месте — серогруппа В (22%), на 3-м — серогруппа С (21%).

В период с 2010 по 2023 год общий уровень смертности от ГФМИ составил 0,09 на 100 тыс. населения. ДФО внес значительный вклад в этот показатель с уровнем смертности 0,18 на 100 тыс. населения. Особую тревогу вызывает высокая смертность среди детей до 5 лет, где этот показатель превышал средний уровень в 6 раз, что свидетельствует о наибольшей уязвимости данной возрастной группы.

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, количестве обращений за медицинской помощью, структуре 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. Однако, наши данные также продемонстрировали, что в 40% случаев медицинская помощь при МИ в виде госпитализации в следствии неспецифического симптомокомплекса оказывается только при 2, 3, 4-кратных обращениях, 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 групп 15–19 лет и 20–24 года. МИ, закончившаяся летальным исходом в первые сутки заболевания, была вызвана серогруппами А, В, С. Все вышеперечисленное свидетельствуют о приоритете борьбы с МИ посредством упреждающей вакцинопрофилактики.

Для формирования групп и категорий риска, подлежащих вакцинации, важно представить современный портрет лиц, подверженных ГФМИ. Учитывая серогруппоспецифичность вакцин против МИ, прежде всего, наши данные демонстрируют, что серогруппа В менингококка играет огромную роль в структуре ГФМИ, занимая лидирующую позицию в 6 из 8 ФО РФ, и чаще, чем другие серогруппы, поражает лиц группы риска, маленьких детей до 5 лет, а также отождествляется с одним из самых высоких показателей летальности при ГФМИ — 22%. При этом, несмотря на регистрацию белковой вакцины против В-МИ в РФ, вакцинопрофилактика с ее использованием не проводится. Последующие направления исследования посвящены углубленному изучению особенностей В-МИ. В период с 2010 по 2023 год менингококк серогруппы В проявил особую значимость для РФ, став ведущим возбудителем МИ. Эта серогруппа преимущественно поражала детей младшего возраста и характеризовалась одним из самых высоких уровней летальности. Полученные данные стали основанием для проведения детального анализа эпидемиологической ситуации за период с 2019 по 2023 год с использованием статистических методов. Целью исследования было изучение особенностей В-МИ и определение групп риска.

Показано, что в течение периода 2019–2023 годов менингококк В занимал преимущественно 2-е место в 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. При сравнении частоты В-МИ среди различных возрастных групп заболевших, отмечено ее существенное превалирование в группе риска, среди детей 0–4 года. Летальность при В-МИ за период 2019–2023 годов занимает 2-е

место после W-МИ и составляет 22%, то есть каждый третий заболевший погибает от этого заболевания.

С целью выявления роли В-менингококка в скрытом звене эпидемического процесса МИ (менингококковое носительство) проведено специальное исследование. При обследовании менингококкового носительства в очагах МИ в г. Москве в 2023 общий уровень носительства составил 14%. Эпидемиологические характеристики менингококкового носительства различались в зависимости от типа очагов. Среди жителей Москвы (13 очагов) носительство менингококка не выявлено. Среди приезжих (17 очагов) общий уровень носительства составил 21%, причем наибольшие показатели зафиксированы среди мигрантов из Таджикистана и Узбекистана (23%).

Эпидемиологически значимыми серогруппами менингококка в очагах, на основании изучения серогрупповой характеристики штаммов, выделенных от больных из очага, определены серогруппы А и W, доля которых среди штаммов, выделенных от носителей, составила 5 и 26% соответственно. Среди носителей менингококка, прибывших из других стран (преимущественно Таджикистана и Узбекистана), доля штаммов серогруппы W достигала 90%, тогда как среди мигрантов из других регионов РФ этот показатель составил лишь 11%.

Штаммы серогруппы А были обнаружены у всех носителей из других стран. Очаги ГФМИ различались по уровню распространения носительства и связи между клиническими и носительными штаммами.

Выделены очаги с низкой (73%) и потенциально высокой (27%) активностью эпидемического процесса. Ни один из очагов не был связан с В-МИ, а менингококк серогруппы В выделен всего от трех носителей-мигрантов из трех разных очагов А-МИ и W-МИ. Все вышеперечисленное свидетельствует о несущественной роли В-менингококка в скрытом звене эпидемического процесса МИ на современном этапе.

Итак, 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 изменения в региональных

календарях профилактических прививок по части введения вакцинопрофилактики среди детей до 1 года вакциной Vexsero при ее доступности для использования в практическом здравоохранении.

Для активного внедрения белковых вакцин помимо эпидемиологических данных чрезвычайно важно определение степени покрытия В-менингококковыми вакцинами циркулирующих штаммов на территории страны В-штаммов. В этой связи важными являются результаты анализа полногеномных характеристик российских В-штаммов с использованием индекса MenDeVar на платформе PubMLST. Молекулярно-генетический профиль штаммов менингококка является одним из основных вспомогательных инструментов в эпидемиологии МИ. Анализ генома возбудителей позволяет определить дополнительные факторы риска, ассоциированные с участками генов, а также определить целевые гены для создания белковых вакцин [40, 76, 91].

Геномные исследования и анализ генома менингококка значительно повлияли на создание эффективных иммунобиологических препаратов. Создание общей генетической БД PubMLST позволяет собрать информацию о циркулирующих штаммах по всему миру. Основными методами секвенирования является МЛСТ и полногеномное исследование. БД PubMLST собрала и определила целевые гены, оказывающие влияние на инвазивность, течение и исход МИ. В своем составе PubMLST обладает биоинформационной возможностью — индексом MenDeVar, который, в свою очередь, позволяет проанализировать покрытие штаммов существующими В-менингококковыми вакцинами [40, 81, 104].

В первую очередь получена генетическая характеристика всех выгруженных в БД российских штаммов менингококка. Было выявлено преобладание различных вариантов генов, характерных для территории РФ, а именно: преобладание среди вариантов вариабельного участка 1 белка PorA 5-2 — 43%, вариабельного участка 2 белка PorA 10 — 43%, белка FetA F3-5 — 40%, сиквенс -типов 75 — 25% и 3349 — 10%, КК ST-1 complex — 56% и ST-11 complex — 13%.

Далее был проведен анализ, ориентированный на серогруппу В менингококка. Было выявлено преобладание среди вариантов вариабельного участка 1 белка PorA

5-1 — 27% и 5-3 — 19%, варибельного участка 2 белка PorA 2-16 — 19% и 16-4 — 13%, белка FetA F3-9 — 20% и F5-2 — 10%, ST 9300 — 8%, ST-complex 18 — 37%.

Для активного использования белковых менингококковых вакцин, помимо эпидемиологических данных по заболеваемости МИ в стране, необходимо проанализировать покрытие местных штаммов В-менингококка данными вакцинами.

В результате проведенного анализа установлено, что вакцины Bexsero и Trumenba могли бы быть активны как минимум в отношении 39 и 37% соответственно российских штаммах менингококка серогруппы В. Полученные данные демонстрируют возможность активного использования белковых менингококковых вакцин на территории нашей страны.

Таким образом, проведенные исследования стали основой для разработки рекомендаций по улучшению эпидемиологического надзора и профилактики МИ, с акцентом на борьбу с менингококком серогруппы В.

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: преобладание среди варибельного участка 1 белка PorA 5-2 — 43%, варибельного участка 2 белка PorA 10 — 43%, белка FetA F3-5 — 40%, сиквенс-типов 75 — 25% и 3349 — 10%, КК ST-1 complex — 56% и ST-11 complex — 13%. Среди серогруппы В менингококка определяется преобладание среди варибельного участка 1 белка PorA 5-1 — 27% и 5-3 — 19%, варибельного участка 2 белка PorA 2-16 — 19% и 16-4 — 13%, белка FetA F3-9 — 20% и F5-2 — 10%, ST 9300 — 8%, 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 Вexsero 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, а также по обоснованию применения вакцины против В-менингококковой инфекции в Российской Федерации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МИ — менингококковая инфекция

ГФМИ — генерализованная форма менингококковой инфекции

КК — клональные комплексы

РФ — Российская Федерация

США — Соединенные Штаты Америки

ДМС — дополнительное медицинское страхование

ФО — федеральный округ

ЦФО — Центральный федеральный округ

СЗФО — Северо-Западный федеральный округ

ЮФО — Южный федеральный округ

СКФО — Северо-Кавказский федеральный округ

ПФО — Приволжский федеральный округ

УФО — Уральский 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 А

NMB — *Neisseria meningitidis* серогруппы В

NMY — *Neisseria meningitidis* серогруппы Y

NMW — *Neisseria meningitidis* серогруппы W

NMX — *Neisseria meningitidis* серогруппы X

NMC — *Neisseria meningitidis* серогруппы C

ГБМ — гнойные бактериальные менингиты

ГБМНМиНЭ — гнойные бактериальные менингиты неменингококковой и неясной этиологии

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

ИФА — иммунофлуоресцентный анализ

Ig — иммуноглобулин

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Жданов К. В. [и др.]**. К вопросу о клинико-морфологической характеристике генерализованных форм менингококковой инфекции у лиц молодого возраста // Известия Российской военно-медицинской академии. — 2021. — Т. 40. — №. S1. — С. 22-25.
2. **Королева И. С., Королева М. А., Белошицкий Г. В.** Современная эпидемическая ситуация по менингококковой инфекции в Российской Федерации и возможности вакцинопрофилактики // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 1. — №. 6. — С. 15–18.
3. **Королева И. С. [и др.]**. Менингококковая инфекция в Российской Федерации // Медицинский алфавит. — 2015. — Т. 1, № 6. — С. 27–28. — EDN UCMAUF.
4. **Королева М. А., Миронов К. О., Королева И. С.** Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria Meningitidis* серогруппы W, в Мире и в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2018. — № 3. — С. 16–23.
5. **Костюкова Н. Н., Бехало В. А., Чернышова Т. Ф.** Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 2. — С. 73–79.
6. **Лобзин Ю. В. [и др.]**. Менингококковая инфекция у детей как медико-социальная проблема // Поликлиника. — 2020. — № 3. — С. 43–46.
7. **Мартенс, Э.А.** Фенотипическая и генотипическая характеристика *Neisseria meningitidis*, выделенных от больных генерализованными формами инфекции и носителей : дис. ... канд. мед. наук : 1.5.11 / Мартенс Э.А. — Москва, 2022. — 25 с.

8. **Abu Raya B., Sadarangani M.** Meningococcal vaccination in pregnancy. // *Hum Vaccin Immunother.* 2018. Vol. 14, № 5. P. 1188–1196. DOI: 10.1080/21645515.2018.1445447
9. **Agarwal S. [et al.]**. Inhibition of the classical pathway of complement by meningococcal capsular polysaccharides // *J Immunol.* 2014. Vol. 193, № 4. P. 1855–1863. DOI: 10.4049/jimmunol.1303177
10. **Arteta-Acosta C. [et al.]**. Whole-genome sequencing of *Neisseria meningitidis* collected in Chile from pediatric patients during 2016–2019 and coverage vaccine prediction // *Vaccine.* 2024. Vol. 42, № 26. P. 126311. DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.126311
11. Australian Government Department of Health. Meningococcal — Australian Meningococcal Surveillance Programme Annual Reports. URL: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-pubs-annlrpt-menganrep.htm> (дата обращения: 21.03.2023).
12. **Balmer P. [et al.]**. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature // *Hum Vaccin Immunother.* 2018. Vol. 14, № 5. P. 1118–1130. DOI: 10.1080/21645515.2018.1454570
13. **Barnes G. K. [et al.]**. Whole genome sequencing reveals within-host genetic changes in paired meningococcal carriage isolates from Ethiopia // *BMC Genomics.* 2017. Vol. 18. P. 1–14.
14. **Bartley S. N. [et al.]**. Acquisition of the capsule locus by horizontal gene transfer in *Neisseria meningitidis* is often accompanied by the loss of UDP-GalNAc synthesis // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 44442. DOI: 10.1038/srep44442
15. **Beeslaar J. [et al.]**. MenB-FHbp Vaccine Protects Against Diverse Meningococcal Strains in Adolescents and Young Adults: Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Studies // *Infect Dis Ther.* 2020. Vol. 9, № 3. P. 641–656. DOI: 10.1007/s40121-020-00319-0
16. **Bekkat-Berkani R. [et al.]**. Public health perspective of a pentavalent meningococcal vaccine combining antigens of MenACWY-CRM and 4CMenB // *J Infect.* 2022. Vol. 85, № 5. P. 481–491. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.09.001

17. **Bennett D. E., Cafferkey M. T.** Consecutive use of two multiplex PCR-based assays for simultaneous identification and determination of capsular status of nine common *Neisseria meningitidis* serogroups associated with invasive disease // *J Clin Microbiol.* 2006. Vol. 44, № 3. P. 1127–1131. DOI: 10.1128/JCM.44.3.1127-1131.2006
18. **Bernet E. [et al.]**. Sodium Tetrphenylborate Displays Selective Bactericidal Activity against *Neisseria meningitidis* and *N. gonorrhoeae* and Is Effective at Reducing Bacterial Infection Load // *Antimicrob Agents Chemother.* 2021. Vol. 65, № 2. P. e00254-20. DOI: 10.1128/AAC.00254-20
19. **Berti F. [et al.]**. Carbohydrate based meningococcal vaccines: past and present overview // *Glycoconj J.* 2021. Vol. 38, № 4. P. 401–409. DOI: 10.1007/s10719-021-09990-y
20. **Bolgiano B. [et al.]**. Evaluation of Critical Quality Attributes of a Pentavalent (A, C, Y, W, X) Meningococcal Conjugate Vaccine for Global Use // *Pathogens.* 2021. Vol. 10, № 8. P. 928. DOI: 10.3390/pathogens10080928
21. **Booy R. [et al.]**. Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies // *Hum Vaccin Immunother.* 2019. Vol. 15, № 2. P. 470–480. DOI: 10.1080/21645515.2018.1532248
22. **Borkowski J. [et al.]**. *Neisseria meningitidis* elicits a pro-inflammatory response involving $\text{I}\kappa\text{B}\zeta$ in a human blood-cerebrospinal fluid barrier model // *J Neuroinflammation.* 2014. Vol. 11. P. 163. DOI: 10.1186/s12974-014-0163-x
23. **Brehony C. [et al.]**. 2016. Distribution of Bexsero antigen sequence types (BASTs) in invasive meningococcal disease isolates: implications for immunisation // *Vaccine.* 2016. Vol. 34. P. 4690–4697. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.08.015
24. **Carr J. [et al.]**. ‘Be on the TEAM’ Study (Teenagers Against Meningitis): protocol for a controlled clinical trial evaluating the impact of 4CMenB or MenB-fHbp vaccination on the pharyngeal carriage of meningococci in adolescents // *BMJ Open.* 2020. Vol. 10, № 10. P. e037358. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037358

25. Centers for Disease Control and Prevention. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Reports. URL: <https://diseases.canada.ca/notifiable/charts-list> (дата обращения: 21.03.2023).
26. Centers for Disease Control and Prevention. Enhanced Meningococcal Disease Surveillance Reports // URL: <https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html#enhanced-reports> (дата обращения: 21.03.2023).
27. **Christensen H. [et al.]**. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis*. 2010. Vol. 10, № 12. P. 853–861. DOI: 10.1016/S1473-3099(10)70251-6
28. **Clark S. A., Borrow R.** Herd Protection against Meningococcal Disease through Vaccination // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, № 11. P. 1675. DOI: 10.3390/microorganisms8111675
29. **Crum-Cianflone N, Sullivan E.** Meningococcal Vaccinations // *Infect Dis Ther*. 2016. Vol. 5, № 2. P. 89–112. DOI: 10.1007/s40121-016-0107-0
30. **Diallo K. [et al.]**. Development of a PCR algorithm to detect and characterize *Neisseria meningitidis* carriage isolates in the African meningitis belt // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, № 12. P. e0206453. DOI: 10.1371/journal.pone.0206453
31. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases // URL: <https://atlas.ecdc.europa.eu> (дата обращения: 21.03.2023).
32. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. State Reports // URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/documents.php?back_url_admin=%2Fbitrix%2Fadmin%2Fiblock_admin.php%3Ftype%3Ddocuments%26lang%3Drussian%26admin%3DY&arrFilter_ff%5BNAME%5D=&arrFilter_pf%5BVID_DOC%5D=97&arrFilter_pf%5BNUM_DOC%5D=&arrFilter_pf%5BDAT_DOC%5D=&arrFilter_pf%5BGOD%5D%5BLEFT%5D=&arrFilter_pf%5BGOD%5D%5BRIGHT%5D=&set_filter=Y (дата обращения: 21.03.2023)

33. **Ganesh K. [et al.]**. Molecular characterization of invasive capsule null *Neisseria meningitidis* in South Africa // *BMC Microbiol.* 2017. Vol. 17, № 1. P. 40. DOI: 10.1186/s12866-017-0942-5
34. GBD 2019 Meningitis Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis and its aetiologies, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet Neurol.* 2023. Vol. 22, № 8. P. 685–711. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00195-3
35. **Gentile A. [et al.]**. Oropharyngeal meningococcal carriage in children and adolescents, a single center study in Buenos Aires, Argentina // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, № 3. P. e0247991. DOI: 10.1371/journal.pone.0247991.
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases // URL: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (дата обращения: 21.03.2023).
37. WHO. Defeating meningitis by 2035: roadmap // URL: <https://www.who.int/docs/default-source/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap-ru.pdf>
38. **Huang L. [et al.]**. A database study of clinical and economic burden of invasive meningococcal disease in France // *PLoS One.* 2022. Vol. 17, № 4. P. e0267786. DOI: 10.1371/journal.pone.0267786
39. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio Enfermedad Invasora *Neisseria meningitidis* // URL: <https://www.ispch.cl> (дата обращения: 21.03.2023).
40. **Isitt C. [et al.]**. Success of 4CMenB in preventing meningococcal disease: evidence from real-world experience // *Arch Dis Child.* 2020. Vol. 105, № 8. P. 784–790. DOI: 10.1136/archdischild-2019-318047
41. **Jiang H-Q. [et al.]**. 2010. Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease // *Vaccine.* 2010. Vol. 28. P. 6086-6093. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.06.083

42. **Jolley K. A., Bray J. E., Maiden M. C. J.** Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C.J. Open-access bacterial population genomics: BIGSdb software, the PubMLST.org website and their applications // Wellcome Open Res. 2018. Vol. 3. P. 124. DOI: 10.12688/wellcomeopenres.14826.1
43. **Jolley K. A., Maiden M. C.** BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level // BMC Bioinformatics. 2010. Vol. 11. P. 595. DOI: 10.1186/1471-2105-11-595
44. **Joseph B. [et al.].** Virulence evolution of the human pathogen *Neisseria meningitidis* by recombination in the core and accessory genome // PLoS One. 2011. Vol. 6, № 4. P. e18441. DOI: 10.1371/journal.pone.0018441
45. **Kimura A. [et al.].** Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine and a quadrivalent meningococcal CRM197 conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135, and Y in adults who are at increased risk for occupational exposure to meningococcal isolates // Clin Vaccine Immunol. 2011. Vol. 18, № 3. P. 483-486. DOI: 10.1128/CVI.00304-10
46. Kingdom of Saudi Arabia Digital Government Authority. Reported Cases and Incidence Rates of Certain Notifiable Communicable Diseases in the Last Five Years // URL: <https://data.sa.gov.au/> (дата обращения: 11.11.2021).
47. **Ladhani S. N. [et al.].** Invasive meningococcal capsular group Y disease, England and Wales, 2007-2009 // Emerg Infect Dis. 2012. Vol. 18, № 1. P. 63–70. DOI: 10.3201/eid1801.110901
48. **Lappann M. [et al.].** Meningococcal biofilm formation: structure, development and phenotypes in a standardized continuous flow system // Mol Microbiol. 2006. Vol. 62, № 5. P. 1292–1309. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05448.x
49. **Lavitola A. [et al.].** Intracistronic transcription termination in polysialyltransferase gene (*siaD*) affects phase variation in *Neisseria meningitidis* // Mol Microbiol. 1999. Vol. 33, № 1. P. 119–127. DOI: 10.1046/j.1365-2958.1999.01454.x
50. **Leduc I. [et al.].** The serogroup B meningococcal outer membrane vesicle-based vaccine 4CMenB induces cross-species protection against *Neisseria gonorrhoeae*

// PLoS Pathog. 2020. Vol. 16, № 12. P. e1008602. DOI: 10.1371/journal.ppat.1008602

51. **Leeds I. L. [et al.]**. Cost Effectiveness of Meningococcal Serogroup B Vaccination in College-Aged Young Adults // *Am J Prev Med.* 2019. Vol. 56, № 2. P. 196–204. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.09.02
52. **Leong L. E. X. [et al.]**. The genomic epidemiology of *Neisseria meningitidis* carriage from a randomised controlled trial of 4CMenB vaccination in an asymptomatic adolescent population // *Lancet Reg Health West Pac.* 2023. Vol. 43. P. 100966. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100966
53. **Loud E. [et al.]**. Serogroup B Invasive Meningococcal Disease in Older Adults Identified by Genomic Surveillance, England, 2022–2023 // *Emerg Infect Dis.* 2024. Vol. 30, № 5. P. 1009–1012. DOI: 10.3201/eid3005.231714
54. **MacAlasdair N. [et al.]**. The effect of recombination on the evolution of a population of *Neisseria meningitidis* // *Genome Res.* 2021. Vol. 31, № 7. P. 1258–1268. DOI: 10.1101/gr.264465.120.
55. **Marri P. R. [et al.]**. Genome sequencing reveals widespread virulence gene exchange among human *Neisseria* species // *PLoS One.* 2010. Vol. 5, № 7. P. e11835. DOI: 10.1371/journal.pone.0011835
56. **Marshall G. S. [et al.]**. Rationale for the Development of a Pentavalent Meningococcal Vaccine: A US-Focused Review // *Infect Dis Ther.* 2022. Vol. 11, № 3. P. 937–951. DOI: 10.1007/s40121-022-00609-9
57. **Martinón-Torres F. [et al.]**. Recent advances in meningococcal B disease prevention: real-world evidence from 4CMenB vaccination // *J Infect.* 2021. Vol. 83, № 1. P. 17–26. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.04.031
58. **Masforrol Y. [et al.]**. A deeper mining on the protein composition of VA-MENGOC-BC®: An OMV-based vaccine against *N. meningitidis* serogroup B and C // *Hum Vaccin Immunother.* 2017. Vol. 13, № 11. P. 2548–2560. DOI: 10.1080/21645515.2017.1356961

59. **Masignani V., Pizza M., Moxon E. R.** The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 751. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00751
60. **McMillan M. [et al.].** B Part of It School Leaver Study: A Repeat Cross-Sectional Study to Assess the Impact of Increasing Coverage With Meningococcal B (4CMenB) Vaccine on Carriage of *Neisseria meningitidis* // *J Infect Dis.* 2022. Vol. 225, № 4. P. 637–649. DOI: 10.1093/infdis/jiab444
61. **McMillan M., Marshall H. S., Richmond P.** 4CMenB vaccine and its role in preventing transmission and inducing herd immunity // *Expert Rev Vaccines.* 2022. Vol. 21, № 1. P. 103–114. DOI: 10.1080/14760584.2022.2003708
62. Ministério da Saúde do Brasil. Casos Confirmados, Óbitos, Incidência (por 100.000 Habitantes) e Letalidade (%) por Tipo de Meningite. Brasil, 2010 a 2018 // URL: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite-1> (дата обращения: 21.03.2023).
63. **Mueller J. E. [et al.].** Association of respiratory tract infection symptoms and air humidity with meningococcal carriage in Burkina Faso // *Trop Med Int Health.* 2008. Vol. 13, № 12. P. 1543–1552. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2008.02165.x
64. **Nakamura T. [et al.].** The Global Landscape of Pediatric Bacterial Meningitis Data Reported to the World Health Organization-Coordinated Invasive Bacterial Vaccine-Preventable Disease Surveillance Network, 2014-2019 // *J Infect Dis.* 2021. Vol. 224, Suppl 2. P. S161–S173. DOI: 10.1093/infdis/jiab217
65. National Institute for Communicable Diseases. GERMS Annual Reports // URL: <https://www.nicd.ac.za/archives/> (дата обращения: 21.03.2023).
66. New Zealand Ministry of Health. Meningococcal Disease Reports // URL: <https://surv.esr.cri.nz> (дата обращения: 21.03.2023).
67. New Zealand Ministry of Health. Meningococcal Disease Reports // URL: <https://www.esr.cri.nz/digital-library/meningococcal-disease-report-jan-dec-2023/> (дата обращения: 21.03.2023).

68. **Neyro S. [et al.]**. Meningococcal burden of disease in Argentina: 10 years epidemiologic review // *Hum Vaccin Immunother*. 2023. Vol. 19, № 2. P. 2237391. DOI: 10.1080/21645515.2023.2237391
69. **Obando-Pacheco P. [et al.]**. New perspectives for hexavalent vaccines // *Vaccine*. 2018. Vol. 36, № 36. P. 5485–5494. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.06.063
70. **Obergfell K. P., Seifert H. S.** Mobile DNA in the Pathogenic *Neisseria* // *Microbiol Spectr*. 2015. Vol. 3, № 1. P. MDNA3-0015-2014. DOI: 10.1128/microbiolspec.MDNA3-0015-2014
71. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II // URL: <https://www.paho.org> (дата обращения: 21.03.2023).
72. **Pardo de Santayana C. [et al.]**. Epidemiology of invasive meningococcal disease worldwide from 2010-2019: a literature review // *Epidemiol Infect*. 2023. Vol. 151. P. e57. DOI: 10.1017/S0950268823000328
73. **Parikh S. R. [et al.]**. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination // *J Infect*. 2020. Vol. 81, № 4. P. 483–498. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.079
74. **Petousis-Harris H. [et al.]**. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study // *Lancet*. 2017. Vol. 390, № 10102. P. 1603–1610. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31449-6
75. **Petousis-Harris H., Radcliff F. J.** Exploitation of *Neisseria meningitidis* Group B OMV Vaccines Against *N. gonorrhoeae* to Inform the Development and Deployment of Effective Gonorrhoea Vaccines // *Front Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 683. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00683
76. **Petousis-Harris H.** Impact of meningococcal group B OMV vaccines, beyond their brief // *Hum Vaccin Immunother*. 2018. Vol. 14, № 5. P. 1058–1063. DOI: 10.1080/21645515.2017.1381810
77. **Pizza M., Bekkat-Berkani R., Rappuoli R.** Vaccines against Meningococcal Diseases // *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, № 10. P. 1521. DOI: 10.3390/microorganisms8101521

78. **Rampakakis E. [et al.]**. Healthcare Resource Utilization and Cost of Invasive Meningococcal Disease in Ontario, Canada // *Pediatr Infect Dis J*. 2019. Vol. 38, № 3. P. 253–257. DOI: 10.1097/INF.0000000000002251
79. **Read R. C.** *Neisseria meningitidis*; clones, carriage, and disease // *Clin Microbiol Infect*. 2014. Vol. 20, № 5. P. 391–395. DOI: 10.1111/1469-0691.12647
80. **Retchless A. C. [et al.]**. Using *Neisseria meningitidis* genomic diversity to inform outbreak strain identification // *PLoS Pathog*. 2021. Vol. 17, № 5. P. e1009586. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009586
81. **Rodgers E. [et al.]**. The global meningitis genome partnership // *J Infect*. 2020. Vol. 81, № 4. P. 510–520. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.064
82. **Rodrigues C. M. C. [et al.]**. Meningococcal Deduced Vaccine Antigen Reactivity (MenDeVAR) Index: a Rapid and Accessible Tool That Exploits Genomic Data in Public Health and Clinical Microbiology Applications // *J Clin Microbiol*. 2020. Vol. 59, № 1. P. e02161-20. DOI: 10.1128/JCM.02161-20.
83. **Sadler F. [et al.]**. Genetic analysis of capsular status of meningococcal carrier isolates // *Epidemiol Infect*. 2003. Vol. 130, № 1. P. 59–70. DOI: 10.1017/s0950268802007987
84. **Saez-Llorens X. [et al.]**. Persistence of Meningococcal Antibodies and Response to a Third Dose After a Two-dose Vaccination Series with Investigational MenABCWY Vaccine Formulations in Adolescents // *Pediatr Infect Dis J*. 2015. Vol. 34, № 10. P. e264–e278. DOI: 10.1097/INF.0000000000000822
85. **Sáez-Llorens X. [et al.]**. Four-year antibody persistence and response to a booster dose of a pentavalent MenABCWY vaccine administered to healthy adolescents and young adults // *Hum Vaccin Immunother*. 2018. Vol. 14, № 5. P. 1161–1174. DOI: 10.1080/21645515.2018.1457595
86. **Schaffer DeRoo S., Torres R. G., Fu L. Y.** Meningococcal disease and vaccination in college students // *Hum Vaccin Immunother*. 2021. Vol. 17, № 11. P. 4675–4688. DOI: 10.1080/21645515.2021.1973881
87. **Schoen C. [et al.]**. Whole-genome comparison of disease and carriage strains provides insights into virulence evolution in *Neisseria meningitidis* // *Proc Natl*

- Acad Sci U S A. 2008. Vol. 105, № 9. P. 3473–3478. DOI: 10.1073/pnas.0800151105
88. **Schoen C. [et al.]**. Genome flexibility in *Neisseria meningitidis* // *Vaccine*. 2009. Vol. 27, Suppl. 2. P. B103–B111. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.04.064
89. Secretaria De Estado Da Saúde, Coordenadoria De Controle De Doenças, Instituto Adolfo Lutz. Informação da Vigilância das Pneumonias e Meningites Bacterianas // URL: <http://www.ial.sp.gov.br> (дата обращения: 21.03.2023).
90. **Shaker R., Fayad D., Dbaibo G.** Challenges and opportunities for meningococcal vaccination in the developing world // *Hum Vaccin Immunother*. 2018. Vol. 14, № 5. P. 1084–1097. DOI: 10.1080/21645515.2018.1434463
91. **Sierra-González V. G.** Cuban Meningococcal Vaccine VA-MENGOC-BC: 30 Years of Use and Future Potential // *MEDICC Rev*. 2019. Vol. 21, № 4. P. 19–27. DOI: 10.37757/MR2019.V21.N4.4
92. **Sridhar S. [et al.]**. Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review // *Lancet Infect Dis*. 2015. Vol. 15, № 11. P. 1334–1346. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00217-0
93. **Stephens D. S., Greenwood B., Brandtzaeg P.** Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis* // *Lancet*. 2007. Vol. 369, № 9580. P. 2196–2210. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61016-2
94. **Szenborn L. [et al.]**. Immune Responses to Booster Vaccination With Meningococcal ABCWY Vaccine After Primary Vaccination With Either Investigational or Licensed Vaccines: A Phase 2 Randomized Study // *Pediatr Infect Dis J*. 2018. Vol. 37, № 5. P. 475–482. DOI: 10.1097/INF.0000000000001896
95. **Tan Z. [et al.]**. Extensive Genetic Diversity and Epidemiological Patterns of Factor H-Binding Protein Variants among *Neisseria meningitidis* in China // *Microorganisms*. 2024. Vol. 12, № 3. P. 481. DOI: 10.3390/microorganisms12030481

96. **Tappero J. W. [et al.]**. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile // *JAMA*. 1999. Vol. 281. P. 1520–1527. DOI: 10.1001/jama.281.16.1520
97. **Topaz N. [et al.]**. Phylogenetic relationships and regional spread of meningococcal strains in the meningitis belt, 2011-2016 // *EBioMedicine*. 2019. Vol. 41. P. 488–496. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.02.054
98. **Toros B. [et al.]**. Genome-Based Characterization of Emergent Invasive *Neisseria meningitidis* Serogroup Y Isolates in Sweden from 1995 to 2012 // *J Clin Microbiol*. 2015. Vol. 53, № 7. P. 2154–2162. DOI: 10.1128/JCM
99. U.S. National Library of Medicine. Find a GSK Clinical Study // URL: <https://www.gsk-studyregister.com/en/trial-details/?id=5786&oldId=true> (дата обращения: 21.03.2023).
100. **Vesikari T. [et al.]**. Immunogenicity and safety of different schedules of the meningococcal ABCWY vaccine, with assessment of long-term antibody persistence and booster responses - results from two phase 2b randomized trials in adolescents // *Hum Vaccin Immunother*. 2021. Vol. 17, № 11. P. 4689–4700. DOI: 10.1080/21645515.2021.1968214
101. **Vogel U. [et al.]**. Bacteremia in an immunocompromised patient caused by a commensal *Neisseria meningitidis* strain harboring the capsule null locus (cni) // *J Clin Microbiol*. 2004. Vol. 42, № 7. P. 2898–2901. DOI: 10.1128/JCM.42.7.2898-2901.2004
102. **Vuocolo S. [et al.]**. Vaccination strategies for the prevention of meningococcal disease // *Hum Vaccin Immunother*. 2018. Vol. 14, № 5. P. 1203–1215. DOI: 10.1080/21645515.2018.1451287
103. **Walter S. [et al.]**. Hospitalizations related to meningococcal infection in Spain from 1997 to 2018 // *BMC Infect Dis*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 1215. DOI: 10.1186/s12879-021-06916-9.
104. **Wang N. Y., Pollard A. J.** The next chapter for group B meningococcal vaccines // *Crit Rev Microbiol*. 2018. Vol. 44, № 1. P. 95–111. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1329276

105. **Watkins E. R., Maiden M. C.** Persistence of hyperinvasive meningococcal strain types during global spread as recorded in the PubMLST database // PLoS One. 2012. Vol. 7, № 9. P. e45349. DOI: 10.1371/journal.pone.0045349
106. World Health Organization. Meningitis Weekly Bulletin Week 49–52, 2019 // URL: <https://www.who.int/publications/m/item/meningitis-weekly-bulleint-29-december-2019> (дата обращения: 21.03.2023).
107. **Wright C. [et al.]**. The Global Burden of Meningitis in Children: Challenges with Interpreting Global Health Estimates // Microorganisms. 2021. Vol. 9, № 2. P. 377. DOI: 10.3390/microorganisms9020377
108. **Zhong L. [et al.]**. Distributed genotyping and clustering of Neisseria strains reveal continual emergence of epidemic meningococcus over a century // Nat Commun. 2023. Vol. 14, № 1. P. 7706. DOI: 10.1038/s41467-023-43528-0