

На правах рукописи

ГРИЦАЙ

Мария Игоревна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

3.2.2. Эпидемиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2022

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

Научный руководитель:

Королева Ирина Станиславовна – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Миндлина Алла Яковлевна – заместитель директора (руководитель образовательного департамента) Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана, доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Костюкова Наталья Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте: www.cgie.ru.

Автореферат разослан: «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Международное экспертное сообщество по надзору за менингококковой инфекцией (МИ) отмечает возникновение вспышек и эпидемий МИ во многих регионах мира (Wongrow R., 2018). Так, за последние годы зафиксированы вспышки W-менингококковой инфекции в нескольких университетах Соединенных Штатов Америки, С-менингококковой инфекции в Нигерии, Нигере, Либерии и Китае, W-менингококковой инфекции в Саудовской Аравии, Буркина-Фасо, Бразилии. К числу важнейших проявлений МИ международное экспертное общество относит повсеместное распространение и нарастание значимости W-менингококковой инфекции. В этой связи внимание к МИ на глобальном уровне не снижается и остаются актуальными вопросы совершенствования надзора и профилактики.

Специально проведенными исследованиями показано, что число менингитов за период с 1990 г. по 2016 г. в мире возрастает, число случаев смертельного исхода заболеваний снизилось всего на 21%, показатель заболеваемости в некоторых странах достигает более 200 на 100 тыс. населения (Kassebaum N., 2018). В связи с этим ВОЗ провозгласила воззвание «Победить менингиты к 2030 году» и утвердила дорожную карту действий, которая призвана снизить бремя менингита путем достижения более широкого охвата населения существующими вакцинами, обеспечения своевременного подтверждения случаев менингита, совершенствования глобального эпидемиологического надзора на базе эффективных национальных систем, раннего выявления случаев заболеваний, повышения эффективности работы с последствиями менингита, обеспечения высокого уровня осведомленности населения о менингите и его последствиях (Defeating Meningitis by 2030: a global roadmap, 2021).

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

Степень разработанности темы исследования

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

Сообщается о появлении резистентных штаммов менингококка к различным антибактериальным препаратам. Данные по антибиотикорезистентности штаммов

N. meningitidis, выделенных от больных ГФМИ на территории Москвы весьма ограничены и требуют изучения.

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

Цель исследования

Оценка современных эпидемиологических проявлений менингококковой инфекции для совершенствования системы эпидемиологического надзора.

Задачи исследования

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

Научная новизна исследования

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

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

Теоретическая и практическая значимость

Сформирован пакет эпидемиологических данных, свидетельствующий об осложнении эпидемиологической ситуации по менингококковой инфекции в современных условиях на территории крупного мегаполиса и указывающий на начало эпидемического подъема заболеваемости менингококковой инфекции.

Предложены рекомендации по определению активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции путем выявления уровня назофарингеального менингококкового носительства в индикаторных группах риска и изучения свойств выделенных от носителей штаммов менингококка.

Разработаны предложения по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией, которые включают выявление признаков эпидемиологического неблагополучия, определение активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в индикаторных группах риска и поиск новых и опасных клонов в популяции носительских и инвазивных штаммов менингококка.

Методология и методы исследования

Методология исследования была построена в соответствии с поставленной целью и с учетом результатов обзора литературы по теме диссертационной работы. Дизайн исследования построен с применением общенаучных подходов и специальных методов, адекватных поставленным задачам, разработана программа исследования, включающая эпидемиологические методы (описательно-оценочные, аналитические), лабораторные и статистические методы. Полученные данные проанализированы, систематизированы и изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, предложены практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. С 2016 года в Москве прерван этап устойчивого снижения заболеваемости. Выявлены признаки осложнения эпидемиологической ситуации. Несмотря на преобладание заболеваемости среди детей в возрасте 0-4 года, в группе подростков и молодых взрослых зарегистрирован рост заболеваемости. В 2018 году заболеваемость взрослых в возрастной группе 20-24 года превысила заболеваемость детей.
2. Уровень носительства в группе трудовых мигрантов составил 5,7% и был выше уровня носительства в когорте школьников в 2,2 раза, а в когорте студентов – в 5 раз. Выявление в группе трудовых мигрантов высокого уровня носительства и значительной доли штаммов серогруппы Y (25%) указывает на наличие повышенного потенциала для возникновения случаев заболеваний генерализованными формами менингококковой инфекции.

3. Доля нечувствительных к бензинпенициллину инвазивных штаммов менингококка составили 3,8%, а носительских – 19,5%. Уровень резистентных к ципрофлоксацину носительских штаммов оказался высоким и составил 19%. Неагглютинирующиеся носительские штаммы менингококка принадлежали к сиквенс-типу 175 (ST-175), которые, на основании данных литературы, имеют инвазивный потенциал.
4. Научно обоснованы меры по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией, включающие выявление признаков эпидемиологического неблагополучия, определение уровня носительства в индикаторных группах риска и поиск новых и опасных клонов в популяции носительских и инвазивных штаммов менингококка.

Внедрение результатов исследования

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

Публикации

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

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов обусловлена репрезентативностью и достаточным объемом выборки, применением современных методов статистического и эпидемиологического анализа. Материалы диссертации представлены и обсуждены на XXII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 21-23 февраля 2020 г.); на XII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (г. Москва, 7-9 сентября 2020 г.); на XI Всероссийском Ежегодном Конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 12-13 октября 2020 г.); на Всероссийской научно-практической интернет-конференции с международным участием «Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы» (г. Москва, 19-20 октября 2020 г.); на Российской научно-практической онлайн-конференции «Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 3-4 февраля 2021 г.); на VII Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (г. Москва, 20-21 мая 2021 г.); на XIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по

инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (г. Москва, 24-26 мая 2021 г.).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

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

Личное участие автора

Автором лично и в полном объеме выполнены все этапы диссертационного исследования, включая планирование, организацию, сбор и систематизацию данных, статистическую обработку данных и анализ. Автором лично проведен анализ заболеваемости менингококковой инфекцией в Москве, разработаны анкеты для исследований по определению уровня носительства *N. meningitidis* среди различных групп населения, обобщены, статистически обработаны и проанализированы данные анкетирования. Автор лично принимал участие в отборе материала для исследований по определению уровня носительства *N. meningitidis* и дальнейшей идентификации штаммов, включая применение бактериологических и бактериоскопических методов, серологических методов, идентификацию с применением метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-рв), а также выполнял подготовку штаммов для проведения мультилокусного секвенирования-типирования (МЛСТ) и полногеномных исследований. Доля личного участия автора в сборе, получении и накоплении научной информации составляет 100%, в анализе обобщенных результатов исследования и формулировании направлений по совершенствованию эпидемиологического надзора – 100%, при оформлении публикаций по теме диссертации – 80%.

Структура и объем диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами Федерального бюджетного учреждения науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора в рамках двух тем НИР института «Выявление эпидемиологических особенностей менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитам на основе комплексной этиологической диагностики для совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий» и

«Динамическое наблюдение за лекарственной чувствительностью основных возбудителей гнойных бактериальных менингитов»

Исследование имело комплексный многоэтапный характер с применением описательных и аналитических эпидемиологических приемов, проведением ретроспективного эпидемиологического анализа, а также трех поперечных (одномоментных) исследований по определению уровня носительства среди различных групп населения. Необходимое число исследуемых проводили согласно таблице К.А. Отдельновой для определения минимального объема выборки (таблица 1).

Таблица 1 – Определение объема выборки по методике К.А. Отдельновой

Уровень значимости (p)	Уровень точности		
	ориентировочное знакомство	исследование средней точности	исследование повышенной точности
0,05	44	100	400

Обобщенные данные по материалам и объему проведенных исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Материалы исследования

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

<i>N. meningitidis</i> , изученных на чувствительность к антибиотикам		
-----------------------------------------------------------------------	--	--

На каждого больного ГФМИ, материал которого поступал в РЦБМ, заполнялась форма учета больного ГФМИ, представленная в таблице 3.

Таблица 3 – Форма учета больного ГФМИ

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

При проведении исследований по определению уровня носительства среди различных групп населения, на каждого участника заполнялась анкета (таблицы 4-6).

Таблица 4 – Анкета для участника исследования по определению уровня носительства (исследование школьников, февраль-март 2018 г.)

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

Примечание	
------------	--

Таблица 5 – Анкета для участника исследования по определению уровня носительства (исследование студентов, декабрь 2019 г.)

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

Таблица 6 – Анкета для участника исследования по определению уровня носительства (исследование мигрантов, март 2020)

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

Отбор носоглоточной слизи для определения носоглоточного носительства проводили натошак или через 3-4 часа после еды стерильным ватным тампоном, который затем помещали в готовую транспортную среду (Amies, Био Мерье,

Франция). Материал для исследования доставляли в бактериологическую лабораторию в течение 4 часов с поддержанием температуры 37 °С. Посев материала производили на шоколадный агар со смесью факторов роста PolyViteX и смесью VCAT3 для селективного выделения *Neisseria gonorrhoeae* и *N. meningitidis* (Био Мерье, Франция). Чашки инкубировали в условиях термостата при 37 °С в присутствии 5% CO₂. Окончательное заключение по росту культур составляли через 48 часов после посева.

При обнаружении колоний, визуально сходных с ростом менингококка, материал подвергали бактериоскопическому изучению. Биохимическую активность культуры изучали с помощью API NH производства компании «БиоМерье» (Франция). Серогрупповую идентификацию осуществляли в два этапа: с использованием менингококковых группоспецифических сывороток «Менгрувид» (производство Санкт-Петербургского научно-исследовательского института вакцин и сывороток, Россия) и с помощью ПЦР тест-системы. Для идентификации специфичных для *N. meningitidis* участков ДНК в культурах или отделяемом из носоглотки, для ПЦР-рв использовали тест-систему с гибридационно-флуоресцентной детекцией «Амплиценс® *N. meningitidis*/*H. influenzae*/*S. pneumoniae*-FL». Определение серогруппы *N. meningitidis* проводили при одновременной амплификации и гибридационно-флуоресцентной детекции с использованием «NmABCW-FL». С целью изучения и сравнения генетических свойств штаммов, выделенных от больных ГФМИ и носителей, было проведено исследование 15 штаммов менингококка с использованием метода МЛСТ и 26 штаммом с использованием метода полногеномного секвенирования. Исследования выполнялись совместно с сотрудниками Отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора (д.м.н. Миронов К.О., к.б.н. Михайлова Ю.В.).

Для определения антимикробной резистентности штаммов менингококка, выделенных от больных ГФМИ (n=52) и здоровых носителей (n=42), использовали метод E-тестов с определением чувствительности к бензилпеницилину, цефтриаксону, рифампицину, тетрациклину, ципрофлоксацину и хлорамфениколу. Исследование выполнялось совместно с сотрудником лаборатории эпидемиологии МИ и ГБМ ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, к.м.н. М.А. Королевой.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ современной ситуации по ГФМИ в г. Москве

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ГФМИ в Москве за период с 2014 по 2019 год. За указанный период было зарегистрировано 767 случаев ГФМИ. Показатели заболеваемости были подвержены значительным колебаниям и превышали общероссийские показатели. Так, в 2018 показатель заболеваемости ГФМИ в Москве превышал общероссийский вдвое, а в 2019 – в 2,7 раза. Общероссийские показатели заболеваемости ГФМИ за

шестилетний период существенно не изменялись, в то время как в Москве наблюдался рост показателя заболеваемости (рисунок 1).

За указанный период на территории Москвы не было зарегистрировано групповой или вспышечной заболеваемости ГФМИ.

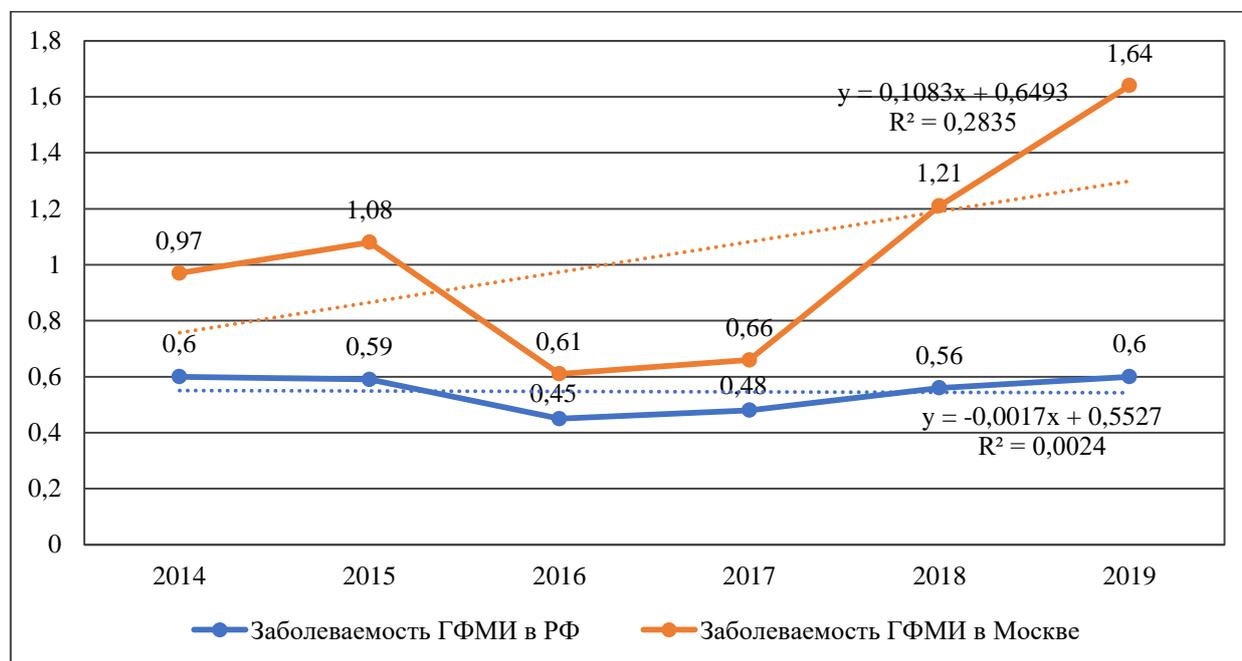


Рисунок 1 – Динамика показателей заболеваемости ГФМИ в г. Москве и РФ, 2014-2019 гг.

Годовые показатели заболеваемости распределялись с относительной равномерностью. Цикличность заболеваемости ГФМИ в Москве не была выражена. Случаи ГФМИ регистрировались на протяжении всего года, наблюдалась выраженная неравномерность распределения месячных показателей заболеваемости. Внутригодовое распределение месячных показателей заболеваемости ГФМИ в Москве и РФ не имеет различий и указывает на их сходные сезонные изменения. Выраженной сезонности ГФМИ в Москве в динамическом аспекте по годам за период с 2014 по 2019 годы не наблюдалось.

Наблюдался рост процента лабораторно подтвержденных случаев ГФМИ: за 5 лет показатель увеличился с 75% в 2014 до 94% в 2018.

Показатели заболеваемости ГФМИ различались по возрастным группам, при этом наивысший уровень заболеваемости определен в возрастной группе детей до 4 лет (заболеваемость колебалась от 2,77 до 6,42 на 100 тыс. контингента). В 2018 году неожиданно резко возросла заболеваемость в возрастной группе подростков (15-19 лет), достигнув показателя 4,21 на 100 тыс. контингента, и далее, в 2019 году рост показателя заболеваемости продолжился (до 5,71 на 100 тыс. контингента) с одновременным резким ростом показателя заболеваемости в возрастной группе молодых взрослых (20-24 года) до уровня 5,66 на 100 тыс. контингента (рисунок 2).

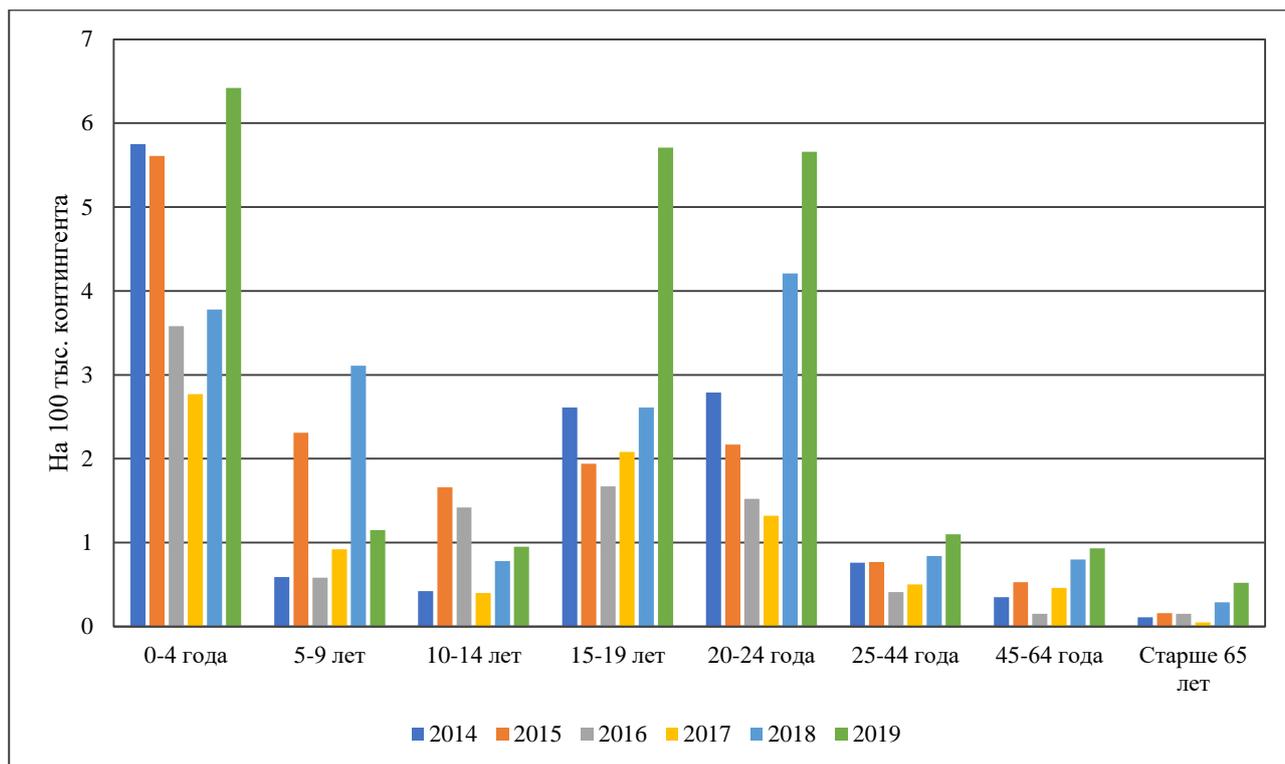


Рисунок 2 – Возрастное распределение заболеваемости ГФМИ в Москве за 2014-2019 гг.

Инвазивные формы ГФМИ чаще регистрировались у мужчин, чем у женщин, однако в 2018 заболеваемость находилась на одном уровне, а в 2019 показатель заболеваемости среди лиц мужского пола был вдвое выше, чем среди женщин. Мужское население вносит больший вклад в формирование заболеваемости ГФМИ в Москве; за шестилетний период заболеваемость мужского населения выросла в 1,6 раза (до 2,3 на 100 тыс. населения), женского – в 1,8 раза (до 1,1 на 100 тыс. населения).

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

Данные лабораторных исследований изолятов от больных ГФМИ показали, что серогрупповое распределение штаммов изменялось. Так, если в 2014-2015 годах доминировала серогруппа А, вызывая 32-34% случаев инвазивных форм, то в 2016 году произошла смена доминирующего штамма и преобладающей серогруппой определена серогруппа W с долей в 2016, 2017 и 2018 годах 27,8%, 29,4% и 31,9% соответственно. В 2018 г. серогруппы А и W вызывали 32,8% и 31,9% ГФМИ соответственно, а в 2019 г. доля серогруппы А возросла почти вдвое, составив 60,2%, при этом доля серогруппы W, напротив, снизилась и составила 10,7%.

Данные эпидемиологического надзора за ГФМИ в Москве показывают, что коэффициент летальности в течение изучаемого периода был подвержен изменениям,

при этом минимальный уровень был зарегистрирован в 2015 г. (4,6%), а максимальный – в 2018 г. (21,4%). Средний уровень летальности за изучаемый период составил 12,5%.

Корреляционная связь между показателем летальности и частотой выделения от больных менингококка серогруппы W оказалась статистически значимой ($p=0,01$), при этом определена прямая и весьма сильная связь (коэффициент корреляции составил 0,943) (рисунок 3).

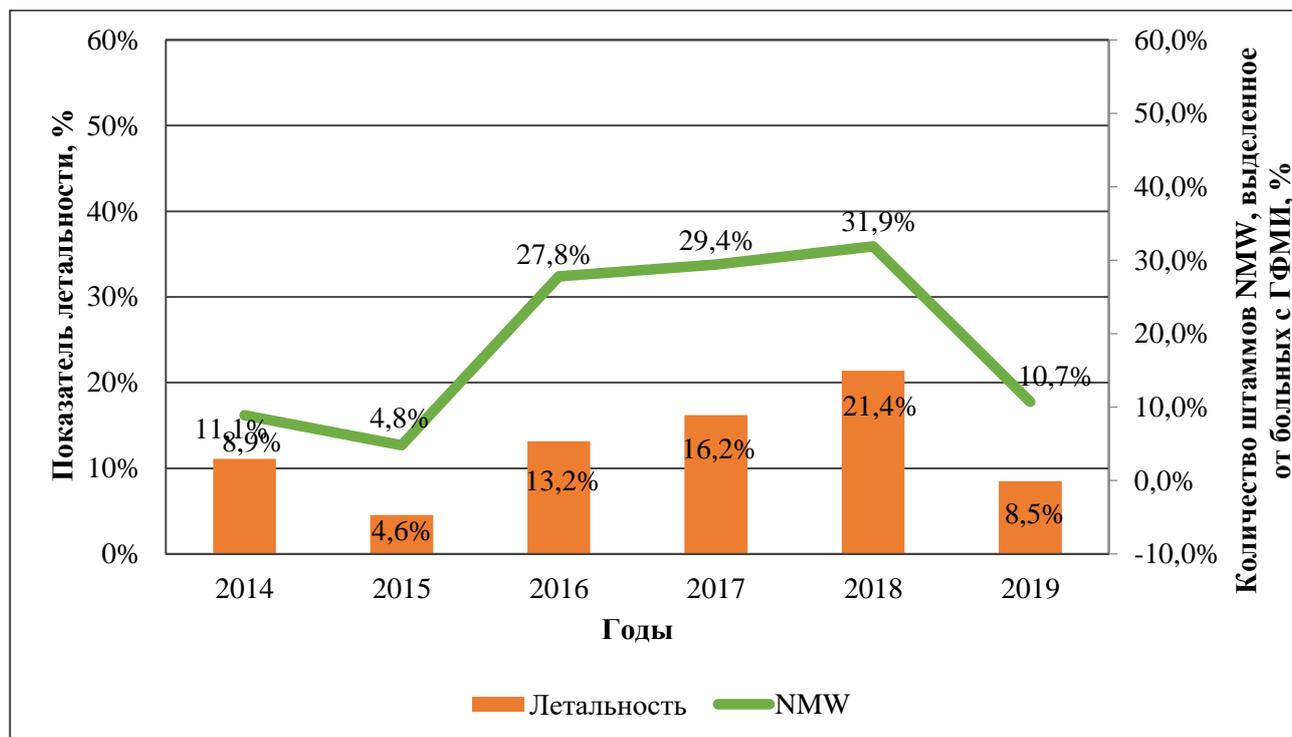


Рисунок 3 – Совмещенный график показателей летальности и серогрупповой доли штаммов менингококка серогруппы W, выделенных от больных ГФМИ в Москве за 2014-2019 гг.

Серогруппа W ассоциировалась с высоким уровнем летальности. За изучаемый период доля случаев, которые закончились летально, среди NMW составила 27,8%, NMВ – 19,4%, NMC – 15,4%, NMA – 7,6% и один случай *N. meningitidis* серогруппы Y (NMY) из пяти зарегистрированных за 6 лет наблюдения. Показатель летальности от серогруппы Y, равный 20%, не является достоверным ($p>0,05$) из-за малого числа наблюдений. Показатель летальности, обусловленный W-менингококковой инфекцией, был статистически значимо выше, чем при A-менингококковой инфекции и при заболеваниях, которые были вызваны негруппируемыми штаммами менингококка. Рост серогруппы A в структуре штаммов, выделенных от больных ГФМИ в 2019 г., наряду с одновременным уменьшением доли серогруппы W, привели к снижению показателя летальности в 2019 г.

Среди различных клинических форм ГФМИ самые низкие показатели летальности наблюдались при сочетанной форме ГФМИ, то есть среди больных с диагнозами менингококкового менингита и менингококцемии.

Анализ широты распространения носительства в индикаторных группах населения г. Москвы

В условиях роста заболеваемости ГФМИ среди подростков и молодых взрослых отсутствовали данные о распространенности носительства *N. meningitidis* среди этих актуальных возрастных групп и о серогрупповом пейзаже носительских штаммов. Кроме того, приток молодых мигрантов в Москву с целью получения трудового патента и возможность заноса ГФМИ из неблагополучных стран позволяют отнести трудовых мигрантов к проблемным коллективам риска по возникновению менингококковой инфекции. Данное обстоятельство указывает на необходимость их обследования на носительство менингококка, для выявления активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции.

В этой связи были организованы и проведены специальные исследования на выявление широты распространения носительства менингококка в трех индикаторных группах: школьники, студенты и приезжие трудовые мигранты. Согласно методике К.А. Отдельновой, исследование школьников и студентов можно отнести к исследованиям повышенной точности (количество исследованных более 400 человек), а исследование мигрантов – к исследованию средней точности (более 100, но менее 400 человек).

На первом этапе, в феврале 2018 года, было обследовано 448 учащихся из двух школ Восточного административного округа г. Москвы. В ходе исследования было выявлено 11 здоровых носителей, общий уровень носительства в двух школах составил 2,4%. Выделенные от школьников культуры менингококка относились к серогруппам В, W, Y, часть штаммов относилась к неагглютинирующимся штаммам менингококка. Уровень носительства менингококка серогруппы В составил 1,1%, серогруппы W – 0,5%, серогруппы Y – 0,2% и неагглютинирующимися штаммами – 0,7%. Средний возраст носителей составил 15,5 лет; 54,5% носителей имели мужской пол и 45,5% – женский.

На втором этапе, в декабре 2019 года, было обследовано 566 студентов одного из московских медицинских университетов. В ходе проведенных исследований было обнаружено 6 носителей, среди которых: 1) *N.meningitidis* неагглютинирующий (студентка 4 курса стоматологического факультета, группа 18 – 21 год); 2) *N.meningitidis* неагглютинирующий (студентка 4 курса стоматологического факультета, группа 33 – 21 год); 3) *N.meningitidis* серогруппы С (студентка 3 курса стоматологического факультета, группа 29, 20 лет); 4) *N.meningitidis* серогруппы W (студент 4 курса стоматологического факультета, группа 14 – 21 год); 5) *N.meningitidis* серогруппы В (студентка второго курса лечебного факультета, группа 29, 19 лет); 6) *N. meningitidis* неагглютинирующий (студентка 4 курса стоматологического факультета, 24 года). Общий уровень носительства составил 1,1%. Возрастной диапазон составил 17-36 лет, средний возраст 20,1 лет. 71,5% студентов были женского пола, 28,5% – мужского.

Третье исследование по определению уровня носительства среди трудовых мигрантов было проведено в марте 2020 года на базе Многофункционального миграционного центра г. Москвы. Пробы носоглоточной слизи были взяты у 352 человек. Испытуемые были в возрасте 18-64 лет, средний возраст составил

31,8 лет; 95,1% исследуемых были мужского пола; граждане Узбекистана составили 48,2%, Таджикистана – 48,5%, Украины – 1,7%, Азербайджана – 1,2%, Молдовы – 0,4%. Лица, прибывшие в Москву в период с января по март 2020 года, составили 34,9%, приехавшие в 2019 году составили 11,1%, находящиеся в стране от 2 до 5 лет – 23,8%, больше пяти лет – 30,2%. Среди исследуемых 41,4% сообщили, что работали на стройке, 13,6% работали в сфере обслуживания, деятельность 12,8% связана с перевозками и разгрузками, 12,7% находились в поиске работы, 9,3% работали в сфере общественного питания, 10,2% имели другие специальности. При обследовании 352 мигрантов было выявлено 20 носителей, общий уровень носительства составил 5,7%.

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

Уровень носительства среди мигрантов составил 5,7% и был выше уровня носительства в когорте школьников 2,4 раза, а в когорте студентов в 5 раз. Выявленный факт указывает на высокую активность скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции среди приезжих мигрантов и наличие повышенного потенциала для возникновения случаев заболеваний ГФМИ.

Определение фенотипических и генотипических свойств носительских и инвазивных штаммов. Выявление гипервирулентных клонов

Для сравнения характеристик носительских и инвазивных штаммов, была проведена оценка их чувствительности к бензилпенициллину, цефтриаксону, рифампицину, тетрациклину, ципрофлоксацину и хлорамфениколу. Изучено 42 штамма *N. meningitidis*, выделенных из носоглотки и 52 инвазивных штамма, выделенных из СМЖ (42 штамма) и крови (7 штаммов) больных ГФМИ. Среди исследованных штаммов не было обнаружено штаммов, резистентных к цефтриаксону, тетрациклину и хлорамфениколу.

К **бензилпенициллину** оказались умеренно устойчивы 10 штаммов, 2 из которых выделены от больных ГФМИ, 8 – от носителей (2 – от школьников, 1 – от студента, 5 – от мигрантов). Уровень умеренно устойчивых к бензилпенициллину штаммов, выделенных от больных ГФМИ, составил 3,8%, а среди носительских штаммов – 19,5%. Все умеренно чувствительные штаммы, выделенные от носителей, относятся к сиквенс-типу 175 (ST-175).

Только один штамм серогруппы A, выделенный из СМЖ больного менингококковым менингитом оказался устойчив к **рифампицину**, при этом МИК для этого изолята оказалась в 40 раз выше МИК для чувствительных штаммов (10 мг/л при пороге чувствительности 0,25 мг/л). Резистентными к **ципрофлоксацину** оказались 8 штаммов, все они были выделены от носителей-мигрантов, пять из них,

при этом, оказались умеренно чувствительны к бензилпенициллину. В соответствии с СП 3.1.3542-18 «Профилактика менингококковой инфекции» ципрофлоксацин входит в список препаратов, используемых для химиопрофилактики близкого контакта с больным лиц в очаге ГФМИ. Выявление резистентных к ципрофлоксацину носительских штаммов может послужить основанием для отмены использования этого препарата для химиопрофилактики в очаге ГФМИ.

С целью изучения генетических характеристик штаммов были проведены исследования изолятов с применением полногеномного секвенирования – 27 изолятов (21 от носителя и 6 от больных ГФМИ), с применением метода МЛСТ – 15 изолятов (12 от носителей и 3 от больных ГФМИ). Типирование изолятов по аллельному варианту продемонстрировало, что все изоляты с аллельным вариантом F 5-1, который наиболее часто встречался среди носительских штаммов (21,2%), входили в клональный комплекс ST-175. Среди изолятов с аллельным вариантом F 1-1 9 входят в клональный комплекс ST-11 (4 носительских и 5 инвазивных штамма), один носительский штамм с этим аллельным вариантом не входит ни в один клональный комплекс. Среди носительских изолятов наиболее часто встречались аллели, входящие в семейство 1 (12 штаммов; 36,3%). Что касается инвазивных штаммов, среди них также чаще всего (55,5%) встречались аллели, принадлежащие к семейству 1: варианты F 1-1(4 штамма) и F 1-2 (1 штамм).

Поиск изолятов, принадлежащих ST-11, которые были выделены на территории Москвы, в базе данных PubMLST, обнаружил 46 изолятов. Впервые на территории РФ изолят ST-11 был выделен в Москве, в 2007 г. из СМЖ пациента с ГФМИ. Среди этих изолятов 37 (80,4%) были выделены из СМЖ, 6 – из крови и 3 – из носоглотки здоровых носителей (при проведении исследования по определению уровня носительства среди трудовых мигрантов). Несмотря на то, что в Москве не было зарегистрировано ни вспышек, ни эпидемического подъема заболеваемости, связанных с появлением нового гипервирулентного клона *N. meningitidis*, было зарегистрировано значительное увеличение показателя летальности, зарегистрированное в 2016-2018 гг. Зарегистрированный рост серогруппы W в серогрупповом пейзаже штаммов, выделенных от больных ГФМИ, наряду с ростом летальности на территории Москвы, повторяет мировые тенденции.

Особое внимание привлекла к себе группа NmNG, принадлежащих к ST-175 (8 изолятов от мигрантов-носителей), выделенных в 2020 г., впервые на территории РФ. Было установлено, что у штаммов отсутствовал ген *ctrA*, в результате чего ПЦР-исследование культуры и материала, отобранного из носоглотки, не позволило обнаружить *N. meningitidis*. Кроме того, было установлено, что подавляющее число штаммов оказалось устойчивым к ципрофлоксацину и умеренно устойчивыми к пенициллину.

Наибольшее число штаммов этого клона было выделено в ЮАР (n=124), Буркина-Фасо (n=85), Китае (n=20), Великобритании (n=10). В мире сообщалось о нескольких случаях ГФМИ, вызванных неинкапсулированными штаммами ST-175, устойчивыми к ципрофлоксацину. По данным L. Willerton с соавторами ss175 вызвал девять случаев ГФМИ и два случая конъюнктивита в Европе. Семь из них (2 конъюнктивита и 5 случаев ГФМИ) были вызваны изолятами, устойчивыми

к ципрофлоксацину. Хотя неинкапсулированные штаммы редко вызывают ГФМИ у здоровых людей, они могут вызывать инвазивные заболевания у лиц с ослабленным (приобретенным или наследственным) иммунитетом. Среди девяти заболевших ГФМИ, вызванных неинкапсулированными штаммами ST-175, по крайней мере пять пациентов имели иммунодефицит. Как видно из рисунка 4, из восьми российских штаммов шесть оказались в кластере В, включающим в себя немецкие и шведский изоляты, вызвавшие ГФМИ.

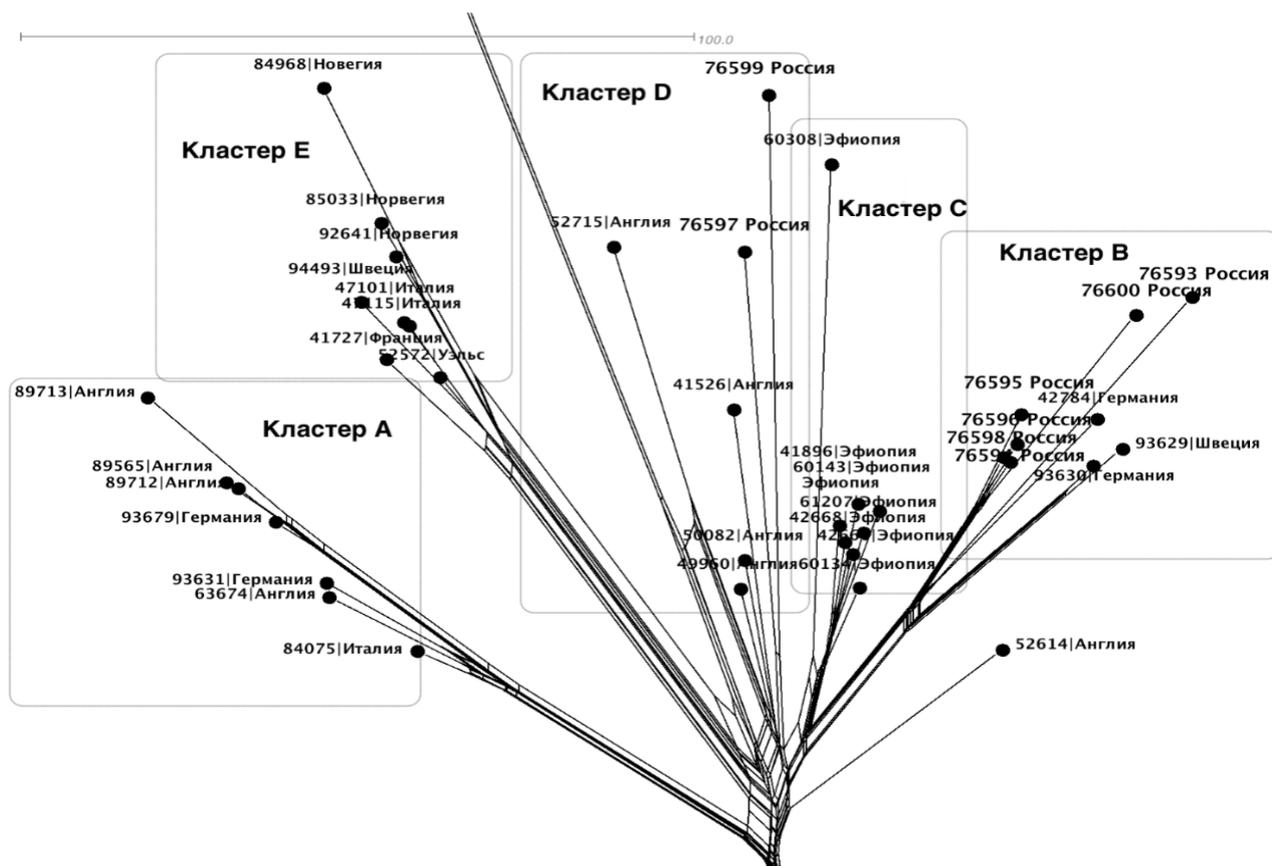


Рисунок 4 – Генетические взаимоотношения 127 штаммов, основанные на сравнении 1605 локусов «основного генома» *NmNG* cc175, с указанием кластеров

Таким образом, анализ результатов исследования свидетельствуют о значительных изменениях в эпидемиологии менингококковой инфекции в регионе Москвы, а использование системы микробиологического мониторинга позволило обнаружить новый для РФ носительский штамм *NmNG* ST-175 cc175, который оказался устойчивым к ципрофлоксацину и вызвал несколько случаев ГФМИ в странах Европы.

Существующие режимы вакцинопрофилактики и химиофилактики могут быть неэффективны в борьбе с ГФМИ, вызванной *NmNG* ST-175. Непрерывный надзор за устойчивостью *N. meningitidis* к антибиотикам необходим для выявления и мониторинга резистентных штаммов, а также для изучения возможности применения альтернативных химиофилактических средств.

Оптимизация системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией

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

Таким образом, были научно обоснованы меры по совершенствованию системы эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией на основании **выявления** признаков эпидемиологического неблагополучия по данным углубленного анализа персонифицированных показателей о заболевших

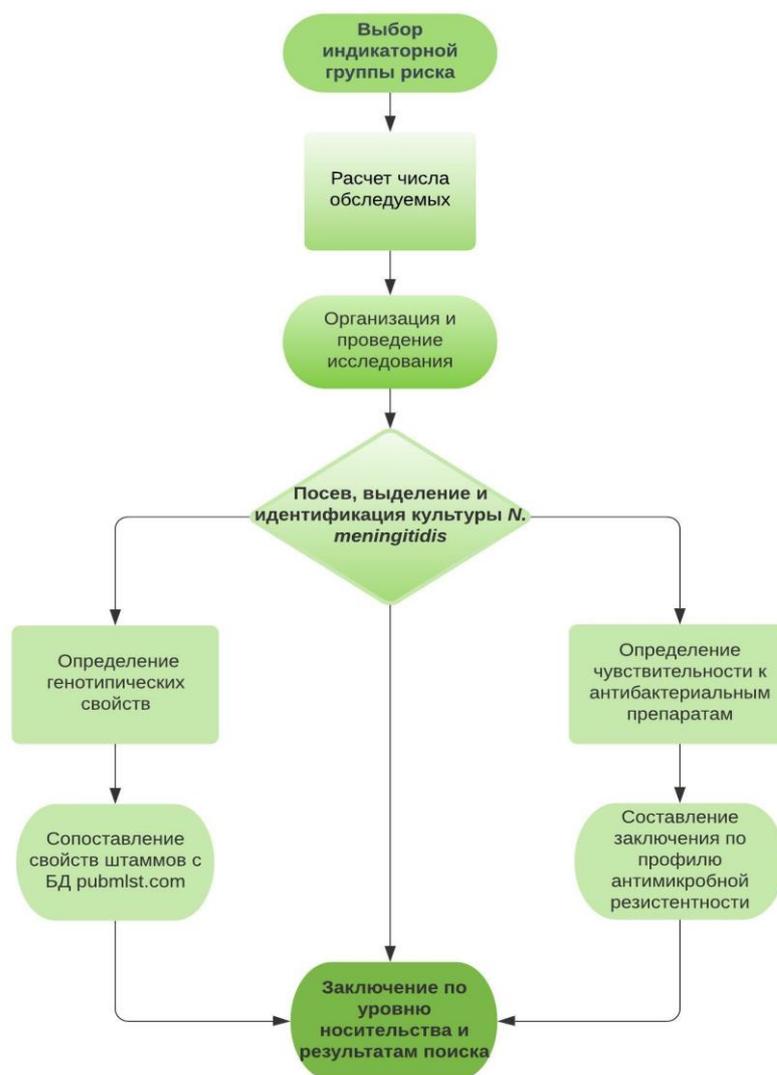


Рисунок 5 – Алгоритм исследования по определению уровня назофарингеального носительства менингококка

менингококковой инфекцией, **определения** активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции (назофарингеальное носительство) в индикаторных группах риска и **использования** уровня антимикробной резистентности, а так же фенотипических и генотипических характеристик циркулирующих среди населения (носительских и инвазивных) штаммов менингококка для поиска новых и опасных клонов. В ходе определения активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в индикаторных группах риска сформулирован алгоритм исследования (рисунок 5).

ВЫВОДЫ

1. Дана эпидемиологическая характеристика ГФМИ в Москве, указывающая на активные динамические изменения ведущих показателей течения эпидемического процесса: заболеваемость за 4 года возросла в 2,7 раза (с 0,61 в 2016 году до 1,64 в 2019 году) и превысила общероссийский уровень заболеваемости: в 2018 г. в 2 раза, в 2019 г. – в 2,7 раза; рост заболеваемости обусловлен вовлечением в эпидемический процесс подростков (15-19 лет) и молодых взрослых (20-24 года), заболеваемость которых возросла за период с 2017 по 2019 годы в 2,7 и 4,3 раза соответственно. В 2018 году заболеваемость в возрастной группе 20-24 года превысила заболеваемость детей в возрастной группе 0-4 года.
2. За период с 2015 по 2018 год доля ранее редких штаммов менингококка серогруппы W возросла в 6,6 раза (с 4,8% до 31,9% соответственно) заняв в 2016 и 2017 годах лидирующую позицию (27,8% и 29,4% соответственно) и далее в 2019 году их доля снизилась до 10,7%. Лидирующей серогруппой в 2019 году определена серогруппа A (60%).
3. Уровень носительства менингококка в группе трудовых мигрантов составил 5,7%, что выше показателя уровня носительства в коллективе школьников в 2,4 раза, а среди студентов – в 5 раз. Высокий уровень носительства у трудовых мигрантов, а также высокая доля менингококка серогруппы Y (25%), указывают на потенциальную опасность инфицирования других групп населения и формированию условий для возникновения генерализованных форм менингококковой инфекции.
4. В популяции изученных носительских и инвазивных штаммов менингококка не выявлено штаммов резистентных к цефтриаксону, тетрациклину и хлорамфениколу. Обнаружены нечувствительные к бензилпенициллину инвазивные (3,8%) и резистентные к бензилпенициллину носительские (19,5%) штаммы менингококка. Выявлен высокий уровень (19%) резистентных к ципрофлоксацину только носительских штаммов менингококка.
5. Применение метода полногеномного секвенирования позволило обнаружить новый для РФ неинкапсулированный носительский штамм менингококка, NmNG ST-175, и установить его уникальные генетические характеристики, а именно устойчивость к ципрофлоксацину и пенициллину, генетическое сходство с инвазивными европейскими штаммами, отсутствие гена *ctrA*, в результате чего

ПЦР-исследование культуры и материала, отобранного из носоглотки, не позволило обнаружить бескапсульные штаммы *N. meningitidis*.

6. Усовершенствована система эпидемиологического надзора за менингококковой инфекцией, включающая выявление признаков эпидемиологического неблагополучия, определение активности скрытого звена в эпидемическом процессе менингококковой инфекции в индикаторных группах риска и поиск новых и опасных клонов в популяции носительских и инвазивных штаммов менингококка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

Включить в индикаторную группу риска трудовых мигрантов.

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Грицай, М.И.** Заболеваемость менингококковой инфекцией в Москве / **М.И. Грицай, М.А. Королева, И.С. Королева** // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика : материалы XI Всероссийского ежегодного конгресса, 12-13 октября 2020 г. – Санкт-Петербург, 2020. – Приложение 1, Т. 12, № 4. – С. 54-55.
2. **Грицай, М.И.** Эпидемиологическая характеристика менингококковой инфекции в Москве / **М.И. Грицай, М.А. Королева, Н.Н. Фомкина, И.С. Королева** // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 56-61.

3. Королева, М.А. Серогрупповая характеристика российских штаммов менингококка / М.А. Королева, И.С. Королева, **М.И. Грицай** // Менингококковая инфекция – недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы : материалы Российской научно-практической конференции, 11-12 февраля 2020 г. – Санкт-Петербург, 2020. – Приложение 1, Т. 12, № 1. – С. 17.
4. Королева, М.А. **Уровень менингококкового носительства и генотипирование штаммов *N. meningitidis* в группе трудовых мигрантов / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов, Н.Н. Фомкина, И.С. Королева, И.И. Гапонова, А.С. Есьман, В.П. Буланенко, Ю.Г. Янушевич, А.А. Шеленков, В.В. Каптелова, Ю.В. Михайлова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19, № 5. – С. 25-33.**
5. Королева, М.А. Эпидемиологические особенности менингита, вызванного гемофильной палочкой / М.А. Королева, **М.И. Грицай** // Актуальные проблемы педиатрии : сборник материалов XXII Конгресса педиатров России с международным участием, 21-23 февраля 2020 г. – Москва, 2020. – С. 100.
6. Королева, М.А. Эпидемиологические проявления вспышки менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы А, в Новосибирске в 2019 году / М.А. Королева, **М.И. Грицай**, К.О. Миронов, Е.А. Ярыгина, А.В. Валдохина, Ю.Г. Янушевич, Ю.В. Михайлова, А.С. Сперанская, А.А. Мельникова, И.С. Королева // Современная иммунопрофилактика: вызовы, возможности, перспективы : Всероссийская научно-практическая интернет-конференция с международным участием. Материалы конференции, 19-20 октября 2020 г.– Москва, 2020. – С. 14.
7. **Грицай, М.И.** Менингококковая инфекция и возможности вакцинопрофилактики / **М.И. Грицай**, М.А. Королева, И.С. Королева // Журнал поликлиника. – 2021. – № 1. – С. 64-68.
8. Королева, М.А. **Обнаружение в Российской Федерации устойчивого к ципрофлоксацину негруппируемого штамма *Neisseria meningitidis* клонального комплекса ST-175 / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов, Ю.В. Михайлова, А.А. Шеленков, И.С. Королева // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 48-56.**
9. Королева, М.А. **Уровень и структура летальности при менингококковой инфекции в РФ / М.А. Королева, М.И. Грицай, И.С. Королева // Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – Т. 11, № 1. – С. 6-11.**
10. Королева, М.А. Эпидемиологические проявления вспышки менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы А, в Новосибирске в 2019 году / М.А. Королева, М.И. Грицай, К.О. Миронов, Е.А. Ярыгина, А.В. Валдохина, Ю.Г. Янушевич, Ю.В. Михайлова, А.С. Сперанская, А.А. Мельникова, И.С. Королева // Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 13-21.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АБП	– антибактериальные препараты
ГФМИ	– генерализованная форма менингококковой инфекции
МИ	– менингококковая инфекция
МИК	– минимальная ингибирующая концентрация
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РФ	– Российская Федерация
РЦБМ	– Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами
СМЖ	– спинномозговая жидкость
NMA	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы А
NMB	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы В
NMC	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы С
NmNG	– негруппируемые штаммы <i>N. meningitidis</i>
NMW	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы W
NMX	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы X
NMY	– <i>N. meningitidis</i> серогруппы Y
ST	– sequence type, сиквенс-тип, тип последовательности