

Серотиповая характеристика пневмококков, выявленных у больных менингитом в ряде стран европейского и азиатского регионов

А.Н. Оганесян¹ (oganesyan.ayk@gmail.com), Е.А. Воропаева¹ (anaerob.lab@mail.ru),
А.А. Мельникова², Ю.Н. Урбан¹ (yuliaurban1978@gmail.com),
Е.А. Егорова¹ (yegorovaeva@gmail.com), В.А. Алёшкин¹

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» им. Г.Н. Габричевского», Роспотребнадзора

² Роспотребнадзор, Москва

Резюме

Введение. В настоящее время эпидемиология пневмококкового менингита (ПМ) в странах СНГ, а также на Украине и в Грузии является недостаточно изученной. Данное исследование было осуществлено с целью обоснования целесообразности применяемой стратегии вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции в указанных странах. Была проведена оценка серотипового состава пневмококков, выявленных у больных пневмококковым менингитом в следующих регионах: Европейском (Украина, Беларусь), Закавказском (Азербайджан, Армения, Грузия) и Азиатском (Узбекистан, Кыргызстан, Казахстан). Настоящая работа осуществлялась в рамках «Программы по дозорному эпиднадзору за инвазивными бактериальными заболеваниями (ИБЗ)», осуществляемой Европейским региональным бюро ВОЗ.

Методы. Проводился забор образцов спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с подозрением на менингит в дозорных стационарах, расположенных в исследуемых регионах в течение 2007 – 2016 годов. Идентификацию *S. pneumoniae*, а также определение серогрупп и серотипов в положительных образцах СМЖ выполняли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦРВ) и мультиплексной ПЦР (мПЦР). В общей сложности было проанализировано 3013 образцов СМЖ: 2764 (91,7%) из них было получено от пациентов в возрасте до 5 лет, 128 (4,2%) от детей в возрасте от 5 до 18 лет и 121 (4,1%) от взрослых.

Результаты. В 6% (188) проанализированных образцов СМЖ были выявлены пневмококки. Применявшаяся схема реакций ПЦР дала возможность определить серогруппы и серотипы для 82% ($n = 154$) идентифицированных *S. pneumoniae*, в 16% случаев серотипы определить не удалось, для 2% образцов серотипирование не проводилось. Всего было идентифицировано 26 различных серотипов и серогрупп. Превалирующими оказались следующие: 6A/B (21%), 14 (15%), 19F (10%), 23F (7%), 18 (A/B/C) (4%), 9V/9A (3%) и 4 (3%). Также был определен ряд других серотипов и серогрупп, встречававшихся в 2% и менее случаев (6C/6D, 24(A/B/F), 19A, 5, 3, 1, 23A, 20, 2, 13, 31, 8, 7F/7A, 7C/7B/40, 22F/22A, 21, 15B/15C, 12F/12A/12B/44/46, 11A/11D).

Заключение. Таким образом, доли так называемых «вакцинных» серотипов в исследованных пробах от больных ПМ, то есть покрытия пневмококковыми конъюгированными вакцинами выявленных серотипов, составили 67% для ПКВ 10 и 71% для ПКВ 13 во всех 3-х регионах, что указывает на целесообразность и перспективность введения вакцинации против пневмококковой инфекции с применением ПКВ10 и ПКВ13 в национальные программы иммунизации. Дальнейшее осуществление эпиднадзора за ИБЗ, мониторинга изменений серотипового состава штаммов *S. pneumoniae*, ответственных за развитие инвазивных форм пневмококковой инфекции, а также встречающихся у здоровых носителей, безусловно, является необходимым для проведения оценки эффективности вакцинации, ее популяционного эффекта, а также влияния на серотиповый пейзаж *S. pneumoniae*.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, серотипы, вакцинация, менингит, ВОЗ, ПКВ

Serotype Characterization of *Streptococcus pneumoniae* Identified in Meningitis Cases in Several Asian and European Countries

A.N. Oganesyan¹ (oganesyan.ayk@gmail.com), E.A. Voropaeva¹ (anaerob.lab@mail.ru), A.A. Mel'nikova²,
Yu.N. Urban¹ (yuliaurban1978@gmail.com), E.A. Egorova¹ (yegorovaeva@gmail.com), V.A. Aleshkin¹

¹ Federal State Institution of Science «Gabrachevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology», of Federal Service of Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

² Federal Service of Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow

Abstract

Background. The current epidemiology of pneumococcal meningitis in Ukraine, Georgia and countries of CIS is poorly studied. In order to ensure an effective vaccination strategy and post-vaccination surveillance, we examined the serotype distribution patterns of pneumococcal meningitis in the following regions: European (Ukraine, Belarus), Transcaucasian (Azerbaijan, Armenia, Georgia), and Asian (Uzbekistan, Kyrgyzstan, Kazakhstan). The study was performed within the program for Invasive Bacterial Diseases Sentinel Surveillance implemented in the region by WHO Regional Office for Europe.

Methods. Cerebrospinal fluid (CSFs) samples were collected from patients with suspected meningitis at sentinel hospitals throughout all the regions within the period 2007 – 2016. Determination of *S. pneumoniae* and serogroups/serotypes in positive CSFs was performed using qPCR and mPCR. In total 3013 CSFs were tested: 2764 (91.7%) of them were collected from patients aged under 5 years, 128 (4.2%) from children aged 5 – 18 years and 121 (4.1%) from adults.

Results. 6% (188) of CSFs analyzed were positive for *S. pneumoniae*. The PCR assay used could predict the *S. pneumoniae* serotypes/serogroups for 82% ($n = 154$) of positive CSFs, 16% were not-typeable in our PCR scheme and for 2% serotyping was not performed. In total, 26 different serotypes/serogroups were identified. Serotypes 6A/B (21%), 14 (15%), 19F (10%), 23F (7%), 18 (A/B/C) (4%), 9V/9A (3%) and 4 (3%) were found to be the most prevalent, followed by others with a prevalence of 2% and less (6C/6D, 24(A/B/F), 19A, 5, 3, 1, 23A, 20, 2, 13, 31, 8, 7F/7A, 7C/7B/40, 22F/22A, 21, 15B/15C, 12F/12A/12B/44/46, 11A/11D).

Conclusions. The proportion of vaccine serotypes in pneumococcal meningitis cases (vaccine coverage) amounts to 67% for PCV10 and 71% for PCV13 in all the regions, suggesting that the introduction of conjugate vaccines (PCV10 and 13) into National Immunization Programs is feasible. Post-vaccine introduction surveillance supported will be essential. Post-vaccine introduction surveillance and monitoring of changes in serotype *S. pneumoniae* distribution in cases with invasive pneumococcal disease and in healthy carriers is essential to assess the vaccination effectiveness and to provide a comprehensive picture of the vaccination impact on pneumococcal serotype distribution in the region.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, serotypes, vaccination, meningitis, WHO PCV

Введение

Бактериальные гнойные менингиты (БГМ) продолжают занимать одно из ведущих мест в структуре инфекционных заболеваний центральной нервной системы и продолжают нередко быть причиной смерти и инвалидизации.

По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируются более 1,2 млн случаев заболевания БГМ [1]. Несмотря на доступность антибактериальных препаратов широкого спектра действия и средств вакцинопрофилактики, летальность среди больных БГМ остается на высоком уровне и варьирует от 2 до 30%, а при отсутствии адекватной антибактериальной терапии может достигать 70% [1 – 4].

Известно, что у 12 – 35% реконвалесцентов возникают осложнения в виде тугоухости, слепоты, неврологических расстройств, в частности, параличей, парезов конечностей, ведущих к инвалидизации и снижению качества жизни [2, 3]. Наиболее часто болеют БГМ дети, их доля (в возрасте до 15 лет) может достигать до 80% в возрастной структуре заболевших [2, 5].

Возбудителями, вызывающими подавляющее большинство лабораторно подтвержденных случаев БГМ, являются *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* серотипа b (Hib). Вклад так называемых «прочих» возбудителей в заболеваемость БГМ (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Listeria spp.* и др.) составляет около 15%. Удельный вес ведущих возбудителей в этиологической структуре БГМ в разных географических регионах мира различен. На территории Российской Федерации в настоящее время *Neisseria meningitidis* вызывает от 40 до 61% лабораторно подтвержденных случаев БГМ, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* серотипа b – 11 – 40% и 3 – 16% соответственно [2, 5 – 7].

S. pneumoniae является этиологическим агентом разнообразных инфекционных патологий,

которые с клинической точки зрения делятся на инвазивные угрожающие жизни заболевания с тяжелым течением (пневмококковый менингит, пневмония, сепсис, перикардит), при которых возбудитель выделяется из стерильных в норме локусов, и неинвазивные (средний отит, синусит, конъюнктивит) [8, 9].

В большинстве случаев источником возбудителя пневмококковой инфекции являются здоровые носители, в основном дети первых лет жизни. Уровень носительства *S. pneumoniae* в целом у населения варьирует в зависимости от эпидемических условий: у взрослых от 10 до 80%, у детей – от 20 до 50%, а в условиях скученности и формирования новых детских коллективов может достигать 80% [10, 11].

Пневмококковый менингит (ПМ) занимает особое место в структуре заболеваемости БГМ и характеризуется тяжелым течением, а также высокой летальностью, которая, как правило, выше, чем при БГМ другой этиологии [12]. По разным оценкам, уровень летальности при ПМ в развитых странах находится в пределах от 10 – 13%, в развивающихся странах может достигать 55%. Наиболее высокая заболеваемость наблюдается в возрастных группах до 2 лет и старше 50 лет [5, 12, 13]. Ежегодно ПМ приводит к смерти или инвалидизации более чем 60 тыс. детей в возрасте до 5 лет [14].

В настоящее время *S. pneumoniae* остается одним из ведущих этиологических агентов БГМ [5, 15, 16].

В РФ истинная заболеваемость пневмококковым менингитом и его вклад в смертность от БГМ недостаточно исследованы в силу того, что данное заболевание не подлежит обязательной официальной регистрации [2]. Известно, что в течение 2010 – 2014 годов доля ПМ в этиологической структуре БГМ в РФ среднем составляла 22,1%, при этом заболеваемость ПМ определялась на

уровне 0,19 на 100 тыс. населения, а смертность – 0,03 на 100 тыс. населения. Уровень летальности при ПМ в стране с 2010 по 2014 год вырос с 13 (2010 г.) до 21,1% (2014 г.), составив в среднем 17,1%. Самыми уязвимыми возрастными группами являлись лица старше 25 лет и дети до 6 лет [17].

Наиболее эффективным способом профилактики пневмококковой инфекции (ПИ) признана вакцинация. Согласно позиции ВОЗ, вакцинопрофилактика является единственной возможностью существенно снизить заболеваемость и смертность, а также распространенность антибиотикорезистентных штаммов. В настоящее время для профилактики инфекций, вызванных *S. pneumoniae*, применяются вакцины двух типов: полисахаридные (пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина, ППВ) и конъюгированные (пневмококковые конъюгированные вакцины 10- и 13-валентные (ПКВ10, ПКВ13). Используемая ранее 7-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ7) в настоящее время не производится [9].

ПКВ имеют ряд преимуществ по сравнению с введенными в практику ранее полисахаридными вакцинами: достаточно высокую иммуногенность у детей до 2 лет, а также способность индуцировать Т-зависимый иммунный ответ, иммунологическую память и протективный иммунитет даже у новорожденных. ПКВ входят в национальные программы иммунизации более чем 70 государств [18].

В РФ, большей части стран СНГ, Украины и Грузии вакцинация против пневмококковой инфекции была включена в национальные календари прививок сравнительно недавно: в РФ (ПКВ 13), Грузии и Армении (ПКВ 10) в 2014 году, в Азербайджане (ПКВ 10) в 2013 году, в Узбекистане и Беларуси (ПКВ 13) в 2015 и 2012 годах соответственно. На территории Украины по состоянию на 2016 год ПКВ не включены в национальную программу иммунизации. В Кыргызстане вакцинация детского населения ПКВ 13 начата в 2016 году, в Казахстане – в 2010 году в 2 областях, а с 2015 года осуществляется во всех регионах страны с применением ПКВ 13.

ПКВ10 и ПКВ13 отличаются составом и количеством входящих в них серотипов *S. pneumoniae*. ПКВ10 содержит полисахариды 10-ти серотипов пневмококка (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), в то время как ПКВ13 имеет в составе полисахариды 13-ти серотипов (1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 19А и 23F).

Мировой опыт применения ПКВ указывает на их высокую эффективность по отношению к инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ). Наблюдается существенное снижение заболеваемости ИПИ, в том числе в не вакцинированных лиц (популяционный эффект), смертности от ИПИ, а также встречаемости серотипов *S. pneumoniae*, входящих в ПКВ, как среди штаммов, вызывающих инвазивные формы инфекции, так и среди изолятов, выделяемых от здоровых носителей [14, 19, 20 – 22].

Результаты исследований серотипового пейзажа пневмококков в различных странах свидетельствуют о том, что на глобальном уровне более 80% тяжелых форм ИПИ, в том числе менингита, вызываются 20 серотипами. Состав преобладающих серотипов различен на отдельных географических территориях, а также меняется со временем в результате влияния вакцинации, миграции, изменений возрастного состава населения, возникновения и экспансии высокоинвазивных клональных комплексов и сиквенс типов *S. pneumoniae* и других причин.

Известно, что серотипы 1, 4, 5, 7F, 8, 12F, 14, 18С, и 19А чаще всего вызывают ИПИ [14]. Согласно данным российских авторов, наиболее распространенными серотипами *S. pneumoniae*, вызывающими пневмококковый менингит у детей в возрасте от 0 до 7 лет, являются 19F, 7F, 14 и 1 [6, 8, 10, 18]. На территории РФ в настоящее время преобладают следующие серотипы *S. pneumoniae*: 6В, 14, 19F, 23F и 3. У больных острым средним отитом и внебольничной пневмонией в большинстве случаев выявляется серотип 19А, также он часто встречался у здоровых носителей и среди антибиотикорезистентных штаммов, выделенных у пациентов всех возрастных групп [23].

В мире регулярно проводятся исследования по мониторингу серотипового состава циркулирующих штаммов пневмококков и его изменений, в том числе в результате влияния вакцинации.

Включение ПКВ в национальные программы иммунизации существенно снизило заболеваемость ИПИ и привело к выраженным изменениям серотипового пейзажа во многих странах. Так, в Великобритании после внедрения ПКВ7 в 2006 году бремя ИПИ, включая менингит, значительно снизилось, вместе с тем имело место замещение серотипов, включенных ПКВ 7, невакцинными, в результате этого в этиологической структуре ИПИ возросла доля серотипов 1, 3, 7F, 19А, 22F, и 33F. Все указанные серотипы, кроме 22F и 33F, входят в состав ПКВ 13 [20].

В США, после внедрения ПКВ7 в 2000 году, серотипы, входящие в состав данной вакцины, стали встречаться значительно реже. Повышение встречаемости серотипа 19А прекратилось с внедрением ПКВ13 в 2010 году. Доля преобладающих серотипов 3, 6С и 7F, входящих в ПКВ13, оставалась неизменной в 2008 – 2011 годах. Основным серотипом, встречаемость которого повысилась с 2008 по 2011 год являлся невакцинный 35В.

Известно, что *Streptococcus pneumoniae*, как и *Neisseria meningitidis*, вносит существенный вклад в этиологическую структуру БГМ в странах «менингитного пояса» Африки, который характеризуется высокой заболеваемостью, имеющей выраженную сезонность. В настоящее время серотип 1 преобладает в странах региона, являясь этиологическим агентом ПМ с высокой летальностью [14, 24].

После внедрения ПКВ7 в странах Юго-Восточной Азии в 2005 – 2008 годах произошло замещение доминировавших серотипов другими, не входящими в ПКВ7, в результате в некоторых странах региона стали превалировать следующие серотипы: в Японии и Таиланде – 19А, в Тайване – 19А и 3, в Китае и Японии – серогруппа 15. Нетипируемые штаммы *S. pneumoniae* стали преобладающими в Гонконге и Южной Корее. Вопрос о том, какие именно факторы являются причинами такого разнообразия изменений серотипового пейзажа пневмококков в странах Юго-Восточной Азии после внедрения ПКВ 7, требует дальнейшего изучения. Эти изменения могут быть связаны с различным охватом населения вакцинацией в разных странах, применением антибактериальных препаратов, циркуляцией резистентных к ним штаммов и др. [21].

Информация о серотиповом составе штаммов *S. pneumoniae*, циркулирующих в странах СНГ, а также на Украине и в Грузии в доступной литературе фрагментарна.

Известно, что на Украине в 2012 – 2014 годах доля носителей *S. pneumoniae* среди здоровых детей возрасте от 6 мес до 5 лет составляла 50,4%. Преобладали следующие серотипы: 19F, 6А/В, 14 и 23F [25].

Согласно данным, полученным в ходе исследования, проведенного в 2012 – 2016 годах в Узбекистане, у здоровых носителей в возрасте до 14 лет преобладали серотипы 1, 5, 6А, 3 и 19F, а у детей, больных ПМ, выявлялись серотипы 6А/В, 1, 4 5, 14, 2 и 19А/В [26].

На территории Беларуси в 2013 – 2014 годах у пациентов детского возраста с острым средним отитом выявлялись 2 доминирующих серотипа *S. pneumoniae* – 14 и 19F, также встречались серотипы 19А, 9В/9А, 6А/6В, 3, 23F, 18С/18F/18D/18А, 7F/7А, 22F/22А и 5. У здоровых носителей детского возраста были обнаружены три доминирующих серотипа *S. pneumoniae* – 3, 19F и 23F [27].

К результатам сравнения изменений серотипового пейзажа пневмококков, показателей летальности при ПМ в разных странах и географических регионах или в пределах одной страны следует подходить с осторожностью, так как их определяют множество факторов: доступность и результативность лабораторной диагностики и, следовательно, числа подтвержденных лабораторно случаев; вакцинация; возрастная структура населения; серотипный пейзаж циркулирующих штаммов *S. pneumoniae* и др. [13].

Известно, что штаммы *S. pneumoniae*, принадлежащие к разным серотипам, отличаются по способности вызывать различные формы инфекции (инвазивные и неинвазивные), описана корреляция между серотипом *S. pneumoniae*, тяжестью клинических проявлений и летальностью при вызванном им заболевании [28]. Так, согласно результатам исследования, проведенного в ЮАР, при

ИПИ, вызванных серотипом 19F, летальность была наиболее высока и составляла 48%, серотипы 23F и 1 ассоциировались также с высокой летальностью – 39 и 38% соответственно. Было установлено, что самый высокий уровень смертности наблюдался у больных пневмококковой пневмонией, вызванной серотипом 19F, но не было выявлено корреляции между серотипом и смертностью при менингите. Чаще всего, возбудителями менингита являлись пневмококки серотипов 6А, 23F, 12F и 18С [29].

Таким образом, в силу того, что серотиповой пейзаж возбудителя пневмококковой инфекции изменчив во времени и различается на разных географических территориях, наличие национальной системы мониторинга его изменений является необходимым условием для выбора оптимальной стратегии вакцинопрофилактики, а также оценки ее результативности и влияния на состав циркулирующих серотипов.

По причине того, что доступная информация относительно распространенности БГМ, в том числе пневмококковой этиологии, в странах СНГ, а также на Украине и в Грузии, фрагментарна и не систематизирована, специалистами ВОЗ была рекомендована организация системы дозорного эпиднадзора за бактериальными менингитами, направленного на пациентов в возрасте до 5 лет с клиническими при – знаками менингеального синдрома, госпитализированными в ведущие профильные стационары. Задачей данной системы эпиднадзора является получение данных о бремени болезни, этиологии выявленных случаев ГБМ и о серотиповом или серогрупповом составе возбудителей. В настоящее время в программе участвуют следующие государства: Беларусь, Азербайджан, Армения, Грузия, Узбекистан и Украина. В ходе работы также были проанализированы данные полученные при проведении лабораторных исследований образцов клинического материала, поступивших из Кыргызстана и Казахстана.

Учитывая медико-социальные проблемы, ассоциируемые с ПМ, цель настоящей работы – оценка серотипового пейзажа пневмококков, выявленных у больных менингитом, которые проживают в 6 странах-участницах программы Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ЕРБ ВОЗ) по дозорному эпиднадзору за инвазивными бактериальными заболеваниями.

Материалы и методы

В данной работе использовалась следующая схема определения случаев заболевания в рамках программы ВОЗ по инвазивным бактериальным заболеваниям (ИБЗ). Подозрительным случаем считалось поступление на опорную базу любого ребенка в возрасте от 0 до 59 месяцев с признаками внезапного повышения температуры (>38,5 °С ректально или 38 °С в подмышечной впадине) и со следующими симптомами в анамнезе:

ригидность затылочных мышц, спутанное сознание, симптом Кернига или другие менингеальные признаки, а также госпитализация ребёнка до 5 лет с клиническим диагнозом менингит. Вероятный случай – это подозрительный случай, при котором была проведена люмбальная пункция и при исследовании СМЖ выявлен как минимум один из следующих признаков: мутность или непрозрачность; лейкоцитоз (>100 кл/мм³); лейкоцитоз ($10 - 99$ кл/мм³) и повышенный уровень белка (>100 мг/дл) или пониженный уровень глюкозы (<40 мг/дл). Если результаты определения концентрации белка и глюкозы не были известны, то принимались во внимание только два первых показателя, то есть мутность СМЖ и содержание лейкоцитов >100 кл/мм³. Подтвержденный случай – это случай, когда при бактериологическом исследовании СМЖ: выявлены микроорганизмы при микроскопии (окрашивание по Граму), определены соответствующих бактериальных антигены (иммунохроматографический тест Binax, латекс-агглютинация), бактериальная ДНК в ПЦР, а также выделен возбудитель в культуре.

Было исследовано 3013 образцов спинномозговой жидкости (СМЖ) от пациентов с подозрительными случаями менингита, из них 2764 (91,7%) было получено от пациентов в возрасте от 1 месяца до 5 лет, 128 (4,2%) – от детей в возрасте от 5 до 18 лет и 121 (4,1%) – от взрослых, поступивших в стационары участвующих в проекте стран. Из общего числа проб к вероятным случаям бактериального гнойного менингита (на основании клинических лабораторных исследований) была отнесена 1551 проба (51%).

Биологический материал поступал в лабораторию клинической микробиологии и биотехнологии ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, на базе которой функционирует Региональная референс лаборатория по инвазивным бактериальным заболеваниям, управляемым вакцинацией (РРЛ) ЕРБ ВОЗ, и в Глобальную референс лабораторию (ГРЛ) ВОЗ (Центр по Контролю и Профилактике заболеваний, США, Атланта) из ряда стран следующих регионов: Европейского, Закавказского и Азиатского с 2007 по 2016 год. К странам Европейского региона были отнесены Украина и Беларусь, Закавказского – Азербайджан, Армения и Грузия, Азиатского – Узбекистан, Кыргызстан и Казахстан.

Исследование проводилось в рамках программы ВОЗ по дозорному эпиднадзору за инвазивными бактериальными заболеваниями при финансовой поддержке ЕРБ ВОЗ.

Образец СМЖ объемом 500 мкл сразу же после взятия замораживали в криобирке при температуре -20 °C или -70 °C и хранили в указанных условиях до отправки в РРЛ в течение не более, чем 6 мес.

Транспортировку проб СМЖ в ГРЛ и РРЛ осуществляли авиатранспортом в термоконтейнерах

с сухим льдом с соблюдением соответствующих санитарных норм и правил [30].

Экстракцию ДНК из СМЖ проводили с помощью набора для выделения QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen, США) согласно протоколу производителя. Полученный раствор ДНК хранили при -20 °C.

Видовая идентификация *S. pneumoniae* проводилась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР РВ). В качестве гена-мишени использовался ген аутолизина (LytA).

Общий объем реакционной смеси составлял 25 мкл, включающей 12,5 мкл смеси для ПЦР Platinum Quantitative PCR SuperMix – UDG (Qiagen, США), по 2 мкл соответствующего праймера и зонда (финальная концентрация 200 нМ каждого), 0,5 мкл референтного красителя ROX (Qiagen, США), 4,0 мкл воды для ПЦР, 2,5 мкл исследуемой ДНК. Температурный режим был следующий: 1 цикл 95 °C 10 минут, 50 циклов 95 °C – 15 секунд, 60 °C – 1 минута. Детекция сигнала происходила при 60 °C. Значение $C_t \leq 35$ считалось положительным, а значение $C_t > 40$ – отрицательным. Значение C_t в диапазоне от 36 до 40 рассматривалось как неопределенное, и образец подлежал повторному анализу. Анализ проводили с использованием амплификатора ABI 7500 (Applied Biosystems, США) [1].

Для определения серогруппы или серотипа *S. pneumoniae* применяли метод мультиплексной ПЦР (Азиатская схема) и мультиплексную ПЦР (мПЦР) с детекцией в агарозном геле. Применявшаяся схема реакций ПЦР позволяла идентифицировать следующие серотипы и серогруппы *S. pneumoniae*: 14, 6A/B/C/D, 23F, 19A, 19F, 3, 15B/C, 18A/B/C/F, 1, 5, 9N/L, 7A/F, 16F 8, 2, 4, 20, 22A/F, 7B/C/40, 12A/F/44/46, 21, 33A/F/37, 15A/F, 35F/47, 13, 39F, 23B, 35A/C/42, 38/25A/F, 35B, 24A/B/F, 10C/F/33C, 34, 31 [1, 31]. Электрофорез проводили при 50 А, 100 В на 1 см² в течение 30 минут (камера SE-2, Helicon, Россия; источник питания Powerpac Basic Power Supply, BioRad, США). Продукты амплификации визуализировали на трансиллюминаторе ECX-20L (Vilber Lourmat, Германия). Последовательности праймеров и протоколы реакций доступны на веб сайте CDC, США (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/pcr>).

Результаты и обсуждение

В ходе проведенной работы, в пробах СМЖ обследованных пациентов с подозрением на менингит ($n = 3013$) при помощи ПЦР РВ было выявлено 188 (6%) случаев БГМ пневмококковой этиологии и 314 (10%) случаев БГМ менингококковой этиологии, а также 112 (4%) случаев, вызванных *H. influenzae* серотипа b. Таким образом, доля лабораторно подтвержденных случаев БГМ составила 20% ($n = 614$). Сравнительно низкая выявляемость объясняется особенностями выборки, которая включала не только случаи БГМ, но и образцы

СМЖ от пациентов с другими патологическими состояниями, при которых может наблюдаться менингеальный синдром.

При исследовании проб СМЖ, в которых был идентифицирован видовой маркер *S. pneumoniae* (ген *lytA*), серотипы и серогруппы были определены в 82% случаев ($n = 154$).

В 16% случаев не удалось определить серотипы и серогруппы *S. pneumoniae* при проведении РТ ПЦР и мПЦР согласно применяемой схеме, позволяющей идентифицировать 40 наиболее распространенных серотипов, и они были отнесены к категории «нетипируемых» образцов. По всей вероятности, их составляют серотипы

S. pneumoniae, не включенные в применявшуюся схему реакций ПЦР. У 2% *lytA* положительных образцов не были определены серогруппы и серотипы, и они были отнесены к «нетипированным» из-за малого количества ДНК материала, так как соответствующие образцы СМЖ поступали в лабораторию в небольших объемах, недостаточных для проведения всех этапов ПЦР, необходимых для серотипирования.

В ходе работы было выявлено всего 26 серогрупп и серотипов *S. pneumoniae* (табл. 1).

Превалирующими оказались серотипы 6A/B – 21%, серотип 14 – 15%, серотип 19F – 10%, серотип 23F – 7%, серогруппа 18 (A/B/C) – 4%, сероти-

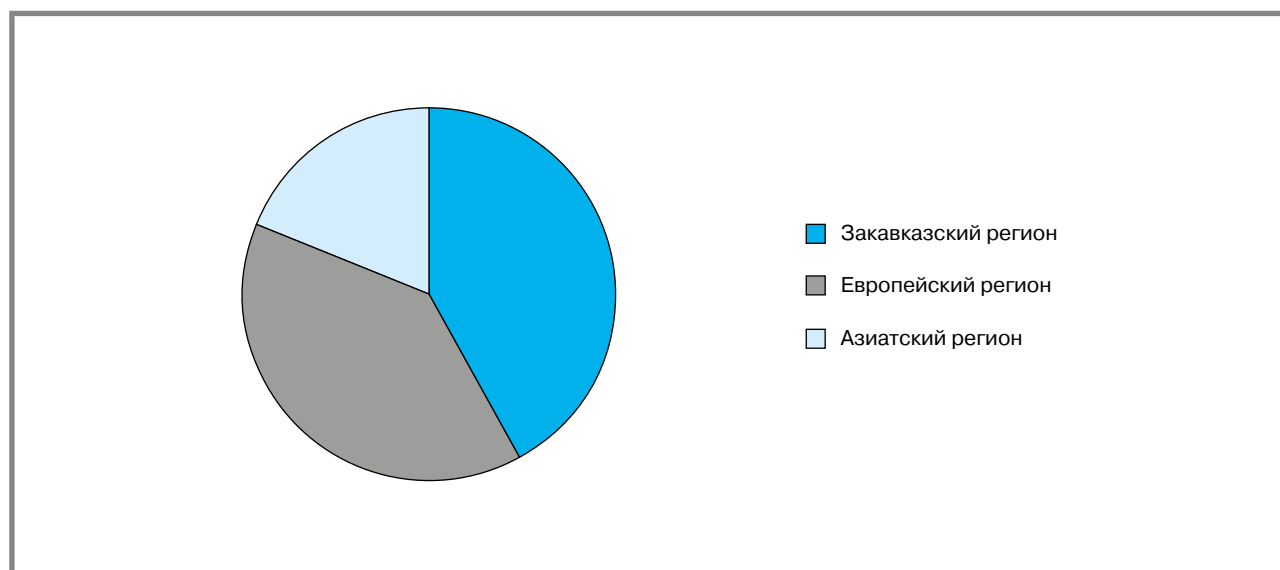
Таблица 1.

Распределение серотипов пневмококков, выявленных у пациентов с пневмококковым менингитом (2007 – 2016 гг.)

Серотипы и серогруппы <i>S. pneumoniae</i>	Число случаев	Процентный вклад
6A/6B	39	21
Нетипируемые	30	16
14	29	15
19F	18	10
23F	14	7
18A/18B/18C/18F	7	4
9V/9A	5	3
4	5	3
Нетипированные	4	2
6C/6D	3	2
24A/24B/24F	3	2
23A	3	2
19A	3	2
1	3	2
5	2	1
3	4	2
20	2	1
2	2	1
31	1	1
13	2	1
8	1	1
7F/7A	2	1
7C/7B/40	1	1
22F/22A	1	1
21	1	1
15B/15C	1	1
12F/12A/12B/44/46	1	1
11A/11D	1	1
Итого	188	100

Рисунок 1.

Также была проведена оценка серотипового пейзажа пневмококков, вызывающих менингит, отдельно для Европейского, Закавказского и Азиатского регионов



пы 9V/9A – 3%, серотип 4 – 3%.

Образцы СМЖ, поступали в ГРЛ и РРЛ из ряда стран Европейского, Азиатского и Закавказского регионов, вклад каждого из регионов представлен на рисунке 1.

Было исследовано 814 образцов ликвора, поступивших из стран Европейского региона, 9,1% из них были положительны по LytA. В результате проведенного серотипирования всего было определено 16 серотипов и серогрупп для 87,8% положительных образцов, 8 пневмококков оказались нетипируемыми, а 1 был отнесен к нетипированному (рис. 2). Были выявлены следующие преобладающие в регионе серотипы и серогруппы *S. pneumoniae*: 6A/B – 27,0% , 23F – 12,2%, 14 –

10,8% , 19F – 8,1%, 4 – 6,8%, 18 (18 A/B/C) – 5,4%.

Из 1639 проб СМЖ, отобранных в странах Закавказского региона, 4,8% были положительны по LytA. Всего было выявлено 19 серотипов и серогрупп для 78,5% положительных образцов, 17,7% оказались нетипируемыми, а 3,8% отнесены к нетипированному. Определены следующие преобладающие серотипы: 14 – 17,7%, 19F – 17,7%, 6A/B – 11,4%, 3 – 5,1%, 23A – 3,8%, 19 A – 3,8%, (рис. 3).

Из 560 образцов ликвора, поступивших из Азиатского региона 6,4% (n = 35) были положительны по LytA. Всего было выявлено 7 серотипов и серогрупп для 77,1% LytA положительных образцов, у 22,9% серотипы определить не удалось и их от-

Рисунок 2.

Результаты серотипирования *S. pneumoniae* выявленных в образцах СМЖ, поступивших из стран Европейского региона (n=74)

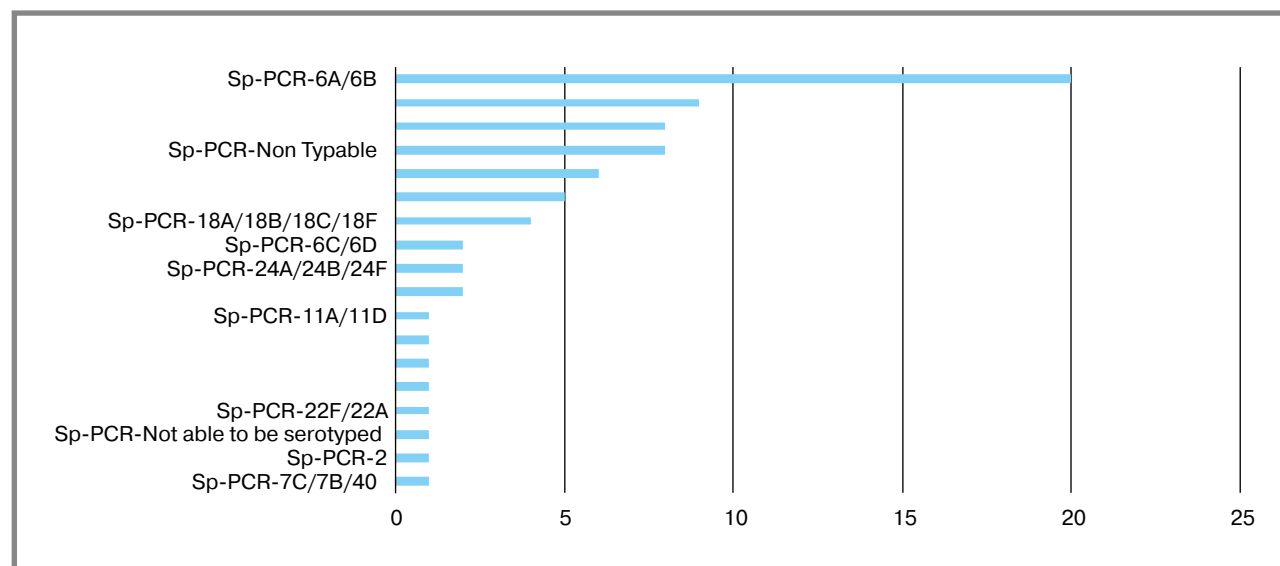
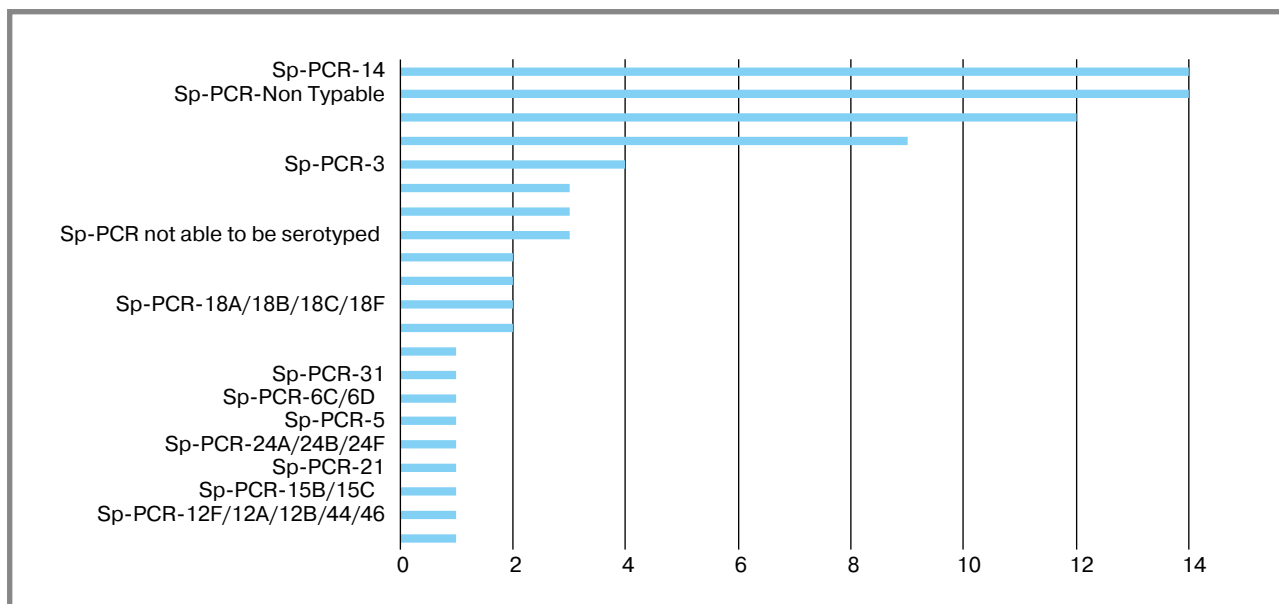


Рисунок 3.

Результаты серотипирования *S. pneumoniae* выявленных в образцах СМЖ, поступивших из стран Закавказского региона (n=79)



несли к нетипируемым. Превалировали следующие серотипы: 6A/B – 28,6%, 14 – 20,0%, 23F – 8,6%, 9V/9A – 8,6%, 1 – 5,7% (рис. 4).

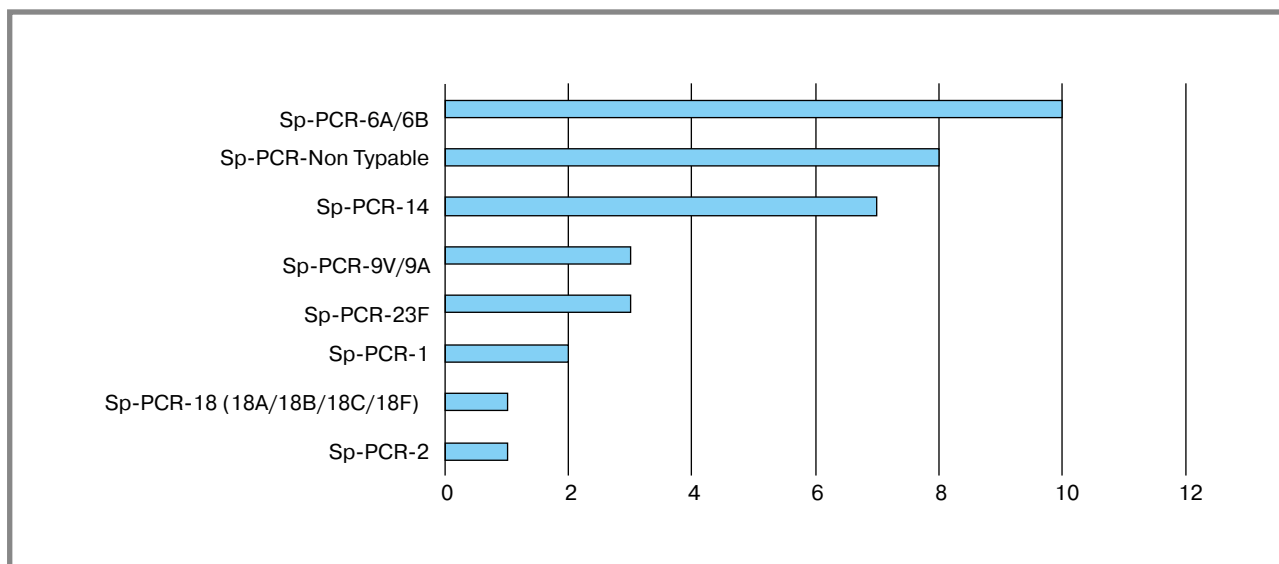
Таким образом, при сопоставлении полученных данных о серотиповом составе *S. pneumoniae* в странах Европейского, Азиатского и Закавказского регионов были выявлены некоторые различия. Серотипы 6A/6B и 14 входили в число преобладающих во всех 3-х регионах. В то время как серотип 23F чаще встречался в Европейском регионе, чем в Закавказском, где преобладал серотип 23 A, при этом серотип 19 F был в числе преобладающих в обоих регионах. Серотип 19A, относящиеся к которому штаммы отличаются множественной антибиотикорезистентностью, был выявлен только в Закавказском регионе.

В Азиатском регионе среди преобладающих серотипов были обнаружены 9V/9A, встречавшиеся также в Закавказском регионе. И в Азиатском, и в Закавказском регионах был идентифицирован серотип 1. В целом серотиповый состав *S. pneumoniae* в Азиатском регионе был более однородным, чем в Европейском и Закавказском. Покрытие серотипов *S. pneumoniae* вакциной ПКВ-10 составило 56, 74 и 76%, для ПКВ-13 – 66, 74 и 76% соответственно для Закавказского, Европейского и Азиатского регионов.

Следует отметить, что при использовании метода ПЦР не представляется возможным идентифицировать некоторые серотипы пневмококков по отдельности, что обусловлено высокой

Рисунок 4.

Результаты серотипирования *S. pneumoniae* выявленных в образцах СМЖ, поступивших из стран Азиатского региона (n=35)



гомологией капсульных генов у следующих серогрупп и серотипов *S. pneumoniae*: 6A/6B, 6C/6D, 18A/18B/18C/18F, 9V/9A, 24A/24B/24F, 7F/7A и др. Данная особенность также несколько снижает специфичность применяемого метода и не позволяет точно рассчитать покрытие серотипов вакцинами, поскольку в некоторых случаях только один из серотипов, объединенных в серогруппу, включен в состав ПКВ10 и/или ПКВ13. Однако проведение идентификации серотипов в составе указанных серогрупп является важной задачей при планировании внедрения вакцинации против пневмококковой инфекции, а также при оценке ее влияния на серотиповой состав *S. pneumoniae*.

В силу того, что в большей части исследуемых стран вакцинация детей младшей возрастной группы против пневмококковой инфекции была внесена в национальные календари прививок относительно недавно (2013 – 2015 гг.), в настоящее время еще не представляется возможным объективно оценить изменения в серотиповом пейзаже *S. pneumoniae* под воздействием иммунизации.

Дальнейшее осуществление эпиднадзора за ИБЗ и мониторинга изменений серотипового состава штаммов *S. pneumoniae*, ответственных за развитие инвазивных форм пневмококковой инфекции, а также встречающихся у здоровых носителей, безусловно, является необходимым для проведения оценки эффективности вакцинации, ее популяционного эффекта и влияния на серотиповой пейзаж. Перспективными для оценки и прогнозирования развития эпидемиологической ситуации представляются выявление принадлежности циркулирующих штаммов пневмококков к определенным сиквенс типам и клональным комплексам, а также мониторинг распространения высокорезистентных штаммов.

На основании опыта стран и регионов, применяющих вакцинацию против ПИ в течение длительного времени, можно с высокой долей вероятности ожидать снижения заболеваемости ИПИ и уменьшения уровня распространенности антибиотикорезистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae*, но, вместе с тем, и изменений серотипового пейзажа, а также возможного замещения вакцинных серотипов невакцинными.

Выводы

1. При проведении лабораторных исследований образцов СМЖ, полученных от достаточно репрезентативной выборки пациентов с подозрением на БГМ, используя методы ПЦРРВ и мПЦР, удалось определить проценты выявления *N. meningitidis* (10%), *S. pneumoniae* (6%) и *H. influenzae* серотипа b (4%).
2. Подтверждена актуальность *S. pneumoniae* как одного из ведущих этиологических факторов БГМ, а также впервые проведена сравнительная оценка серотипового пейзажа пневмококков, вызывающих ПМ у детей в возрасте до 5 лет и у лиц старшего возраста, в отдельных странах Европейского, Азиатского и Закавказского регионов.
3. Установлено, что *S. pneumoniae* является вторым по значимости возбудителем БГМ после *N. meningitidis*, и доля вызванных им случаев заболевания составляет 30%.
4. Наиболее распространенными среди типированных пневмококков являлись серотипы 6A/6B, их доля составила 21%. Также были выявлены и другие преобладающие серотипы и серогруппы *S. pneumoniae*, входящие в состав вакцин ПКВ10 и ПКВ13: 4, 14, 19F, 23F, 9V/9A, 18 (A/B/C).
5. Доли так называемых «вакцинных» серотипов в исследованных пробах (из Европейского, Азиатского и Закавказского регионов) от больных ПМ, то есть покрытия пневмококковыми конъюгированными вакцинами выявленных серотипов, составили 67% для ПКВ 10 и 71% для ПКВ 13.
6. Идентифицирован ряд серотипов и серогрупп *S. pneumoniae*, не входящих в ПКВ: 6C/6D, 24(A/B/F), 23A, 20, 2, 13, 31, 8, 7C/7B/40, 22F/22A, 21, 15B/15C, 12F/12A/12B/44/46, 11A/11D), их доля составляет 17%.

Полученные в настоящей работе данные имеют существенное значение в плане оценки серотипового пейзажа пневмококков, вызывающих менингит, а также указывают на целесообразность и перспективность проведения вакцинации против пневмококковой инфекции детского населения с применением ПКВ10 и ПКВ13 в исследованных странах Европейского, Азиатского и Закавказского регионов.

Литература

1. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*: WHO manual, 2nd edition; WHO/IVB.11.09; 2011.
2. Королева М.А. Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2014: 24.
3. Briand C., Levy C., Baumie F., Joao L., Bchet S., Carbonnelle E. et al. Outcomes of bacterial meningitis in children. *Lancet*. 2010; 10: 317 – 328.
4. stergaard C., Konradsen H.B., Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis*. 2005; 5: 93.
5. Brouwer M.C., Tunkel A.R., van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical microbiology reviews*. 2010; 23 (3): 467 – 492.
6. Сидоренко С.В., Лобзин Ю.В., Харит С.М., Королева И.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России. Вопросы современной терапии. 2010. 9 (1): 54 – 61;
7. Sheley J., Willman D., Downen J., Bergman S. Investigation of the selection and timing of pharmacological therapy in community-acquired bacterial meningitis. *pharmacy and therapeutics*. 2016; 41 (7): 437 – 441.

8. Butler J. Pneumococcal disease. In: Tuomanen E, Mitchell T, Morrison D., Spratt B. eds. The Pneumococcus. (1st ed.) Washington, DC: American Society for Microbiology; 2004: 148 – 168.
9. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Чучалин А.Г., Таточенко В.К., Харит С.Р. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции. Федеральные клинические рекомендации. Москва. 2015: 24.
10. Козлов Р.С. Пневмококки: прошлое, настоящее и будущее. Смоленск. Смоленская государственная медицинская академия; 2005: 128.
11. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения. Педиатрическая фармакология. 2008; 5 (1): 28 – 33.
12. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Михалинова Е.П., Раздобарина С.Е., Молотилова Т.Н., Пархоменко Ю.Г. и др. Пневмококковый менингит. Проблема высокой летальности. Лечащий врач. 2015; 5: 14 – 18.
13. Backhaus E., Berg S., Andersson R., Ockborn G., Malmström P., Dahl M. et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. BMC Infectious Diseases. 2016; 16: 367.
14. Song J.Y., Nahm M.H., Moseley M.A. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. J. Korean Med. Sci. 2013; 28 (1): 4 – 15.
15. Yildirim I., Kimberly M., Pelton S.I. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. Infect. Dis. Clin. North Am. 2015; 29 (4): 679 – 697.
16. Alari A., Chaussade H., De Cellis M.D., Le Fouler L., Varon E., Opatowski L. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. BMC Medicine 2016; 14: 211.
17. И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, М.А. Королева, А.А. Мельникова. Эпидемиологические аспекты пневмококкового менингита в Российской Федерации. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 15 (5): 6 – 13.
18. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Миронов К.О. Серотиповая характеристика пневмококков, выделенных от больных пневмококковым менингитом. Вопросы современной педиатрии. 2012. 11 (4): 122 – 127.
19. del Amo E., Brotons P., Monsonis M., Triviño M., Ligo M., Selva L. High invasiveness of pneumococcal serotypes included in the new generation of conjugate vaccines. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (7): 684 – 689.
20. Pichon B., Ladhani S., Slack M., Segonds-Pichon A., Andrews N., Waight P. et al. Changes in molecular epidemiology of streptococcus pneumoniae causing meningitis following introduction of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. Journal of clinical microbiology. 2013; 51 (3): 820 – 827.
21. Tai S. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution and pneumococcal conjugate vaccine serotype coverage among pediatric patients in East and Southeast Asia, 2000 – 2014: a Pooled Data Analysis. Vaccines. 2016; 4 (1): 4.
22. Ковтун О.П., Романенко В.В. Эффективность пневмококковых конъюгированных вакцин следующего поколения в разных регионах мира. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (1): 18 – 25.
23. Tatchenko V., Sidorenko S., Namazova-Baranova L., Mayanskiy N., Kulichenko T., Baranov A. et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. Expert Review of Vaccines. 2014; 13 (2): 257 – 264.
24. Blumental S., Moisi J.C., Roaife L., Zancolli M., Johnson M., Burbidge P. et al. Streptococcus pneumoniae serotype 1 burden in the African meningitis belt: exploration of functionality in specific antibodies. Clinical and vaccine immunology. 2015; 22 (4): 404 – 412.
25. Ceyhan M., Dagan R., Sayiner A., Chernyshova L., Dinleyici E., Hryniewicz W., et al. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. Hum. Vaccin. Immunother. 2016; 12 (8): 2124 – 2134.
26. Таджиева Н.У. Совершенствование диагностики, лечения и профилактики пневмококковой инфекции у детей: Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Ташкент; 2016.
27. Давыдов А.В., Титов Л.П., Ключко Н.Л., Гуринович В.В. Серотиповая характеристика штаммов Streptococcus Pneumoniae, выделенных у детей с острыми средними отитами и синуситами. Здравоохранение. Минск. 2016; 3: 12 – 21.
28. Мирнов К.О., Платонов А.Е., Козлов Р.С. Идентификация и серотипирование российских штаммов Streptococcus pneumoniae с применением методов, основанных на ПЦР Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13 (4): 304 – 319.
29. Cohen C., Naidoo N., Meiring S., de Gouveia L., von Mollendorf C., Walaza S. *Streptococcus pneumoniae* serotypes and mortality in adults and adolescents in South Africa: Analysis of National Surveillance Data, 2003 – 2008. EID. 2016; 22 (2).
30. СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортировки микроорганизмов I – IV групп патогенности».
31. Pimenta F.C., Roundtree A., Soysal A., Bakir M., du Plessis M., Wolte N. et al. Sequential triplex real-time PCR assay for detecting 21 pneumococcal capsular serotypes that account for a high global disease burden. J. Clin. Microbiol. 2013; 51 (2): 647 – 652.

References

1. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae: WHO manual, 2nd edition; WHO/IVB.11.09; 2011.
2. Koroleva M.A. Epidemiological monitoring of purulent bacterial meningitis in Russian Federation. Doctorate of med. sci. diss. Moscow; 2014: 24 (in Russian).
3. Briand C., Levy C., Baume F., Joao L., Bchet S., Carbonnelle E., et al. Outcomes of bacterial meningitis in children. Lancet. 2010; 10: 317 – 328.
4. stergaard C., Konradsen H.B., Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. BMC Infect. Dis. 2005; 5: 93.
5. Brouwer M.C., Tunkel A.R., van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clinical microbiology reviews. 2010; 23 (3): 467 – 492.
6. Sidorenko S.V., Lobzin Yu.V., Kharit S.M., Koroleva I.S., Tatchenko V.K. Pneumococcal infection and modern possibilities of prevention – an epidemiological review of the situation in the world and Russia. Voprosy sovremennoy terapii. [Questions of modern pediatrics]. 2010; 9 (1): 54 – 61 (in Russian).
7. Sheley J., Willman D., Downen J., Bergman S. Investigation of the Selection and Timing of Pharmacological Therapy in Community-Acquired Bacterial Meningitis. Pharmacy and Therapeutics. 2016; 41 (7): 437 – 441.
8. Butler J. Pneumococcal disease. In: Tuomanen E, Mitchell T, Morrison D., Spratt B. eds. The Pneumococcus. (1st ed.) Washington, DC: American Society for Microbiology; 2004: 148 – 168.
9. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I., Chuchalin A.G., Tatchenko V.K., Kharit S.R., et al. Vaccinal prevention of pneumococcal infection. Federal clinical guidelines. Moscow. 2015: 24 (in Russian).
10. Kozlov R.S. Pneumococcus: past, present and future. Smolensk: Smolensk State Medical Academy; 2005: 128 (in Russian).
11. Baranov A.A., Namazova L.S., Tatchenko V.K. Pneumococcal infection and related diseases - a major problem of modern health care. Peditricheskaya farmakologiya. [Pediatric Pharmacology]. 2008; 5 (1): 28 – 33 (in Russian).
12. Vengerov Yu.Ya., M.V. Nagibina, E. P. Mikhailinova, S. E. Razdobarina, T. N. Molotilova, Yu. G. Parkhomenko, et al. Pneumococcal meningitis. The problem of high mortality. Lechashchiy vrach. [Therapist]. 2015; 5: 14 – 18 (in Russian).
13. Backhaus E., Berg S., Andersson R., Ockborn G., Malmström P., Dahl M., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. BMC Infectious Diseases. 2016; 16: 367.
14. Song J.Y., Nahm M.H., Moseley M.A. Clinical implications of pneumococcal serotypes: invasive disease potential, clinical presentations, and antibiotic resistance. J. Korean Med. Sci. 2013; 28 (1): 4 – 15.
15. Yildirim I., Kimberly M., Pelton S.I. Pneumococcal disease in the era of pneumococcal conjugate vaccine. Infect. Dis. Clin. North Am. 2015; 29 (4): 679 – 697.
16. Alari A., Chaussade H., De Cellis M.D., Le Fouler L., Varon E., Opatowski L. et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis cases in France between 2001 and 2014: a time series analysis. BMC Medicine 2016; 14: 211.
17. Koroleva I.S., Beloshitskiy G.V., Koroleva M.A., Mel'nikova A.A. Epidemiological aspects of pneumococcal meningitis in the Russian Federation. Epidemiologiya i Vaksino profilaktika. [Epidemiology & Vaccinal Prevention]. 2016; 15 (5): 6 – 13 (in Russian).
18. Koroleva I.S., Beloshitskiy G.V., Mironov K.O. Characteristics of pneumococcal serotypes isolated from patients with pneumococcal meningitis. Voprosy sovremennoy pediatrii. [Questions of modern pediatrics]. 2012. 11 (4): 122 – 127 (in Russian).
19. del Amo E., Brotons P., Monsonis M., Triviño M., Ligo M., Selva L. High invasiveness of pneumococcal serotypes included in the new generation of conjugate vaccines. Clin. Microbiol. Infect. 2014; 20 (7): 684 – 689.
20. Pichon B., Ladhani S., Slack M., Segonds-Pichon A., Andrews N., Waight P. et al. Changes in molecular epidemiology of streptococcus pneumoniae causing meningitis following introduction of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. Journal of clinical microbiology. 2013; 51 (3): 820 – 827.
21. Tai S. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution and pneumococcal conjugate vaccine serotype coverage among pediatric patients in East and Southeast Asia, 2000 – 2014: a Pooled Data Analysis. Vaccines. 2016; 4 (1): 4.
22. Kovtun O.P., Romanenko V.V. The effectiveness of next generation pneumococcal conjugate vaccines in different parts of the world. Voprosy sovremennoy pediatrii. [Questions of modern pediatrics]. 2014; 13 (1): 18 – 25 (in Russian).

23. Tatochenko V., Sidorenko S., Namazova-Baranova L., Mayanskiy N., Kulichenko T., Baranov A., et al. Streptococcus pneumoniae serotype distribution in children in the Russian Federation before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. Expert Review of Vaccines. 2014; 13 (2): 257 – 264 (in Russian).
24. Blumental S., Mo si JC., Roalfe L., Zancolli M., Johnson M., Burbidge P. et al. Streptococcus pneumoniae serotype 1 burden in the African meningitis belt: exploration of functionality in specific antibodies. Clinical and vaccine immunology. 2015; 22 (4): 404 – 412.
25. Ceyhan M., Dagan R., Sayiner A., Chernyshova L., Dinleyici E. ., Hryniewicz W., et al. Surveillance of pneumococcal diseases in Central and Eastern Europe. Hum. Vaccin. Immunother. 2016; 12 (8): 2124 – 2134.
26. Tadzhiyeva N.U. Improving the diagnosis, treatment and prevention of pneumococcal disease in children. PhD of med. sci. diss. Tashkent; 2016 (in Russian).
27. Davydov A.V., Titov L.P., Klyuyko N.L., Gurinovich V.V. Characteristics of pneumococcal serotypes, isolated from children with acute otitis media and sinusitis. Zdravookhranenie. Minsk. 2016; 3: 12 – 21 (in Russian).
28. Mironov K.O., Platonov A.E., Kozlov R.S. Identification and serotyping Russian strains of Streptococcus pneumoniae with the methods based on PCR. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2011; 13 (4): 304 – 319 (in Russian).
29. Cohen C., Naidoo N., Meiring S., de Gouveia L., von Mollendorf C., Walaza S., Streptococcus pneumoniae serotypes and mortality in adults and adolescents in South Africa: Analysis of National Surveillance Data, 2003 – 2008. EID. 2016; 22 (2).
30. SR 1.2.036-95. The treatment, storage, transfer and transport of microorganisms I – IV pathogenicity groups (in Russian).
31. Pimenta F.C., Roundtree A., Soysal A., Bakir M., du Plessis M., Wolte N. et al. Sequential triplex real-time pcr assay for detecting 21 pneumococcal capsular serotypes that account for a high global disease burden. J. Clin. Microbiol. 2013; 51 (2): 647 – 652.

ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад (Извлечения. Начало на стр. 17.

Продолжение на стр. 57)

В 2016 году продолжился рост числа зарегистрированных случаев норовирусной инфекции (НВИ). Показатель заболеваемости НВИ составил 15,51 на 100 тыс. населения, что на 37,74% превышает показатель 2015 года.

Доля НВИ в структуре очагов групповой заболеваемости с фекально-оральным механизмом передачи остается высокой и составляет 28,3%. Основное количество очагов групповой заболеваемости НВИ регистрировалось в дошкольных образовательных (46,6%) и общеобразовательных (29,2%) учреждениях, на их долю приходилось 29,9 и 35,6% пострадавших соответственно.

По результатам анализа материалов из очагов групповой заболеваемости НВИ, наиболее распространенным генотипом на протяжении 2016 года являлся GII.P17/GII.17, обуславливавший около 50% вспышек. В конце 2016 года на территории Российской Федерации отмечено появление генотипа GII.P16/GII.2, который, по предварительным оценкам, может иметь высокий эпидемический потенциал.

Объективные изменения эпидемической ситуации в эпидемические сезоны 2016 – 2017 и 2017 – 2018 годов будут обусловлены, прежде всего, сменой преобладающего генотипа норовирусов на территории страны. Имевший максимальную частоту выявления генотип NoV GII.P17-GII.17 с начала 2017 года уступил лидерство генотипу GII.P16-GII.2. Смена эпидемических генотипов норовирусов, как правило, приводит к приросту спорадической и групповой заболеваемости. Однако регистрируемые на практике изменения показателей заболеваемости норовирусной инфекцией в Российской Федерации связаны преимущественно с большим охватом населения методами лабораторной диагностики, что определяет ежегодный прирост регистрируемой заболеваемости на 20–40%. Данная тенденция сохранится и в сезонах 2016–2017 и 2017–2018 годов.

Заболеваемость бактериальной дизентерией осталась на низком уровне, показатель 2016 года составил 6,6 на 100 тыс. населения, что соответствует значению показателя 2015 года.

В течение года был зарегистрирован 21 очаг групповой заболеваемости с 448 пострадавшими, что практически соответствует прошлогодним показателям.

В этиологической структуре заболеваемости сохраняется равный вклад

S. sonnei и *S. flexneri*. Доля случаев бактериологически подтвержденной дизентерии в целом по стране составила в 2016 году 91%. В то же время в ряде субъектов Российской Федерации сохраняется высокая доля диагнозов, не подтвержденных лабораторными методами (Астраханская, Нижегородская, Сахалинская области, Ямало-Ненецкий АО).

Тревожной тенденцией последних лет являются многочисленные случаи выявления отдельных клональных типов *S. sonnei*, изолируемых от пострадавших в очагах групповой заболеваемости с доказанным преобладанием водного фактора передачи патогенов. Эти наблюдения позволяют более широко оценивать эпидемический потенциал данного патогена.

Заболеваемость сальмонеллезом сохранялась на прежнем уровне, составив 26,03 на 100 тыс. населения. Наиболее высокие уровни заболеваемости отмечены среди детей в возрасте 1 – 2 лет (127,9 на 100 тыс. населения). В 2016 году наибольшие показатели заболеваемости зарегистрированы в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком автономных округах, Республике Мордовия, Удмуртской Республике, Пермском крае, Томской области.

В течение года было зарегистрировано 80 очагов групповой заболеваемости с количеством пострадавших 2 099 человек, что превысило прошлогодние показатели (62 и 1 331 соответственно).