

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 616.98:579.861.1]-036.2-078:614.2

Т. А. Тагаченкова¹, И. С. Королева¹, К. О. Миронов¹, И. Н. Лыткина², А. П. Пяева², И. М. Закроева¹,
В. Л. Заикин³, Л. Я. Соловьева³

МЕНИНГОКОККОВОЕ НОСИТЕЛЬСТВО В ОЧАГАХ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, ²Управление Роспотребнадзора по Москве,

³инфекционная клиническая больница № 1, Москва

За период с сентября 2007 г. по июнь 2008 г. проведена работа по определению уровня менингококкового носительства в очагах различного типа; изучены эпидемиологические особенности менингококкового носительства с определением связи между ликворным штаммом, выделенным от больного с генерализованной формой менингококковой инфекции, и штаммами, выделенными из носоглотки близкоконтактных. Проведенное исследование позволило охарактеризовать современную эпидемиологическую ситуацию в отношении менингококкового носительства в очагах генерализованной формы менингококковой инфекции в Москве.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, носительство менингококков, уровень носительства, генерализованная форма менингококковой инфекции, очаг менингококковой инфекции.

MENINGOCOCCAL CARRIAGE IN THE FOCI OF MENINGOCOCCAL INFECTION

T. A. Tagachenkova¹, I. S. Koroleva¹, K. O. Mironov¹, I. N. Lytkina², A. P. Pyaeva², I. M. Zakroyeva¹, V. L. Zaikin³,
L. Ya. Solovyeva³

¹Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare in Moscow; ²Administration of the Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare in Moscow;

³Infectious Diseases Hospital One, Moscow

In the period of September 2007 to June 2008, the level of meningococcal carriage was determined in the foci of different types; the epidemiological features of meningococcal carriage were studied, by defining an association between the strain isolated from the cerebrospinal fluid of a patient with generalized meningococcal infection and those isolated from the nasopharynx of persons who were in close contact. The study characterized the present epidemiological situation as to meningococcal carriage in the foci of generalized meningococcal infection in Moscow.

Key words: meningococcal infection, carriage of meningococci, carriage level, generalized meningococcal infection, meningococcal infection focus.

Менингококковая инфекция с характерной для нее тяжестью течения, высокой летальностью, инвалидизацией и вовлечением в эпидемический процесс детей младшего возраста по-прежнему остается одной из актуальных проблем здравоохранения в Российской Федерации и в мире. Эпидемический процесс при менингококковой инфекции определяется совокупностью разнообразных проявлений: генерализованной формой менингококковой инфекции (ГФМИ), назофарингитом и бактерионосительством. Входными воротами менингококковой инфекции являются слизистые оболочки носоглотки, а резервуаром — назофарингеальное бактерионосительство. Несмотря на значительный объем исследований, проведенных по проблеме менингококкового носительства, в отечественной и зарубежной литературе нет однозначных данных об уровне носительства в очагах менингококковой инфекции. Нет сведений о том, существует ли связь между штаммами менингококков, выделенными от близкоконтактных в очаге ГФМИ, и штаммом, выделенным от больного с

ГФМИ. Также остается неясным, является ли обязательной для возникновения ГФМИ высокая циркуляция менингококка в популяции людей.

На основании вышеизложенного представляло интерес определить эпидемиологические особенности менингококкового носительства в очагах менингококковой инфекции в межэпидемический период в условиях Москвы. Задачами исследования являлись: 1) определение некоторых параметрических характеристик менингококкового носительства среди близкоконтактных с больным в очагах ГФМИ; 2) изучение биологических свойств менингококков, выделенных из очага ГФМИ, с последующим сопоставлением параметров клинических (выделены из ликвора и/или крови больного ГФМИ) и носительских (выделены из носоглотки бактерионосителя) штаммов менингококков; 3) разработка критериев дифференцированного подхода к менингококковому носительству в очагах ГФМИ для корректировки профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Материалы и методы

В Москве за период с сентября 2007 г. по июнь 2008 г. в очагах ГФМИ проводились обследования на носоглоточное носительство менингококков среди близкоконтактных. Забор носоглоточной слизи осуществляли одноразовым стерильным тампоном. Тампон с содержимым помещали в пробир-

Для корреспонденции:

Королева Ирина Станиславовна, доктор медицинских наук, руководитель Российского центра по эпидемиологическому надзору за менингококковой инфекцией и гнойными бактериальными менингитами ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Телефон: (8-495) 672-11-28

E-mail: rosmi@pcr.ru

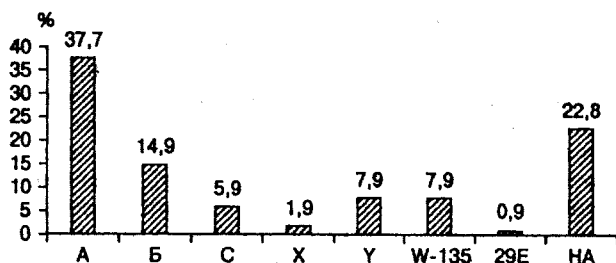


Рис. 1. Серогрупповая характеристика менингококков, выделенных у близкоконтактных в очагах ГФМИ ($n = 388$).

Здесь и на рис. 3, 5 по оси абсцисс — серогруппы, NA — неагглютинирующие штаммы.

ку со специальной транспортной средой Amies ("BioMerieux", Франция). Далее материал в теплом виде доставляли в лабораторию и немедленно засеивали на селективную питательную среду VCA3 ("BioMerieux", Франция). Инкубацию посевов осуществляли в течение 24 ч при 37°C в присутствии 5% CO₂. Идентификацию подозрительных на менингококк культур проводили "классическими" методами и с использованием тест-систем API NH ("BioMerieux", Франция). Серогруппирование выявленных менингококков осуществляли с использованием набора "Slidex meningite Kit5" ("BioMerieux", Франция) и с применением группоспецифических сывороток "Менгрувид" (Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток, Россия). Серогруппу менингококков контролировали и дополнительно подтверждали с помощью ПЦР (тест-системы "АмплиСенс Neisseria meningitidis серогрупп А, В, С" производства ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии, Россия) и с помощью модифицированного метода коаггутинации. В рамках данной работы проводили специальные молекулярно-биологические исследования по определению клональной структуры клинических и носоглоточных штаммов *Neisseria meningitidis* с применением метода мультислокусного секвенирования/типирования (МЛСТ). Клинические штаммы менингококков выделяли из ликвора и/или крови больных ГФМИ, идентифицировали, серогруппировали и хранили до проведения генетических исследований в условиях глубокой заморозки (-70°C).

Результаты и обсуждение

Обследовано 388 близкоконтактных с больным в 20 очагах ГФМИ. Выявлен 101 носитель. Общий уровень носительства составил 26%.

В серогрупповой характеристике менингококков преобладали менингококки серогруппы А — 37,7% (38 штаммов), далее следовали неагглютинирующиеся штаммы менингококков — 22,8% (23 штамма), затем менингококки серогруппы В — 1,9% (15 штаммов), серогрупп Y и W-135 — по 7,9% (по 8 штаммов), серогруппы С — 5,9% (6 штаммов), серогрупп X — 1,9% (2 штамма) и серогруппы 29E — 0,9% (1 штамм) (рис. 1).

При проведении ранжирования очагов по типу коллектива наибольшую долю составили семейные очаги — 6 очагов, далее следовали очаги на строи-

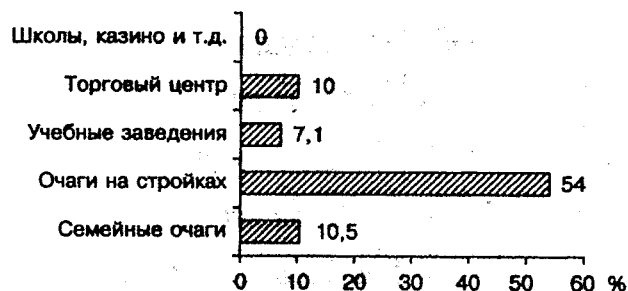


Рис. 2. Уровень носительства в очагах ГФМИ ($n = 388$).

ках — 5 очагов, в высших и среднеспециальных учебных заведениях — 3 очага, в школах — 2 очага, в офисах — 2 очага, в торговом центре и детском саду — по 1 очагу.

При анализе уровня носительства в очагах различного типа выявлена значительная пораженность носительства близкоконтактных на стройках (рис. 2). Уровень носительства составил 54% (из 168 обследованных выявлен 91 носитель менингококков). Несмотря на то что в очагах на стройках все случаи заболеваний были вызваны менингококками серогруппы А, серогрупповой пейзаж носительских менингококков отличался разнообразием и был представлен менингококками следующих серогрупп: А (38 штаммов — 42%), негруппируемые (16 штаммов — 18%), В (15 штаммов — 16,5%), Y (8 штаммов — 9%), W-135 (7 штаммов — 8%), С (4 штамма — 4,3%), X (2 штамма — 2,2%), 29E (1 штамм — 1%) (рис. 3). При детальном анализе очагов на стройках выявлены некоторые особенности серогруппового пейзажа среди приезжих рабочих-строителей в зависимости от места постоянного проживания.

Так, чрезвычайно высокой представляется пораженность носительством в очаге № 1 среди рабочих-строителей, приехавших из Таджикистана (уровень носительства составил 80%, из 35 обследованных выявлено 28 носителей) и в очаге № 2 среди рабочих-строителей, приехавших из Узбекистана (уровень носительства составил 54,2%, из 35 обследованных выявлено 19 носителей). Далее по принципу рангового уменьшения значений менингококкового носительства очаги в коллективах приезжих рабочих-строителей распределялись следующим образом: очаг № 3 (приезжие из субъектов Российской Федерации) — 48,9% (из 45 обследо-

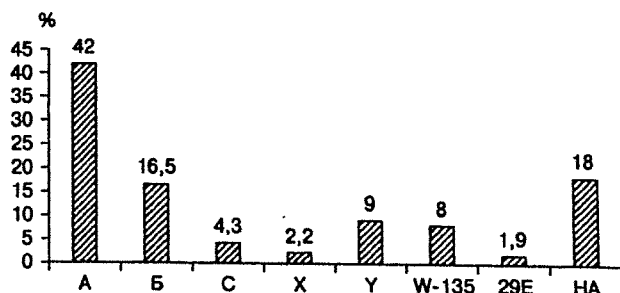


Рис. 3. Серогрупповая характеристика менингококков, выделенных у близкоконтактных в очагах ГФМИ среди приезжих рабочих-строителей ($n = 168$).

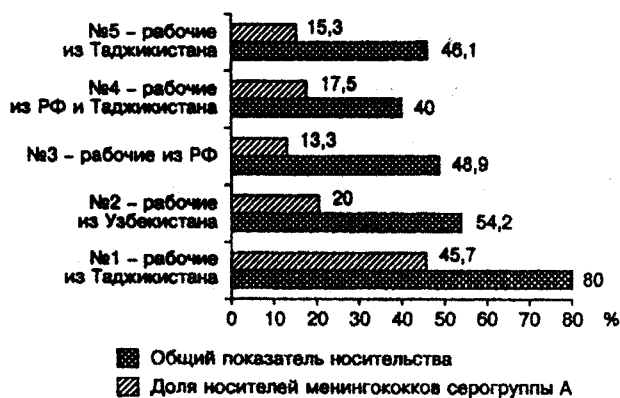


Рис. 4. Уровень носительства с долей носителей менингококков серогруппы А в очагах ГФМИ среди приезжих рабочих-строителей (n = 168).

ванных выявлено 22 носителя), очаг № 5 (приезжие из Таджикистана) — 46,1% (из 13 обследованных выявлено 6 носителей) и очаг № 4 (приезжие как из Таджикистана, так и из субъектов Российской Федерации) — 40% (из 40 обследованных выявлено 16 носителей) (рис. 4). Несмотря на то что очаги № 1 и 5 возникли среди рабочих-строителей, приехавших из Таджикистана, уровень распространения носительства среди близкого контактных в этих очагах существенно отличался и составил 80 и 46,1% соответственно, что, вероятно, можно объяснить более высоким уровнем бытовых условий и условий труда в очаге № 5 по сравнению с очагом № 1. Так, выявлены различия в условиях совместного проживания (в коллективе очага № 1 число проживающих в 1 комнате общежития составляет 10—15 человек, а в коллективе очага № 5 — 2—3 человека), в качестве медицинского обслуживания (коллективу очага № 1 медицинские услуги оказывает медсестра в медпункте, а коллективу очага № 5 — коллектив медперсонала ближайшей поликлиники), в уровне личной гигиены самих приезжих рабочих-строителей (в коллективе очага № 1 уровень личной гигиены признан неудовлетворительным, а в коллективе очага № 5 — удовлетворительным).

При контрольном обследовании на носительство менингококков коллектива приезжих рабочих-строителей, в котором не зарегистрировано случая ГФМИ, уровень носительства составил 46,7% (из 30 обследованных выявлено 14 носителей). Из числа выявленных носителей менингококков 23,3% составляли носители менингококков серогруппы А, 13,3% — серогруппы W-135; 6,7% — носители неагглютинирующих штаммов менингококков и 3,3% — серогруппы Y (рис. 5).

Следовательно, на стройках среди приезжих рабочих-строителей как в очаге ГФМИ, так и вне очага выявлен высокий уровень менингококкового носительства, что может быть обусловлено как неблагоприятными социально-бытовыми условиями, так и, вероятно, отсутствием иммунологической защиты у приезжих рабочих-строителей от менингококков, циркулирующих в Москве. В коллективах приезжих рабочих-строителей с макси-

мально тесным (круглосуточным) контактом, за счет совместной работы и проживания, создаются благоприятные условия для распространения менингококковой инфекции в различных ее проявлениях, как в виде бессимптомного носительства, так и в виде ГФМИ. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода при определении эпидемиологической значимости менингококкового носительства. Оценка данного параметра возможна только на основании результатов сопоставления биологических свойств носительских и клинических штаммов из очага ГФМИ. В обследованных очагах менингококковой инфекции среди приезжих рабочих-строителей эпидемиологическую значимость (по обобщенным данным) имели лишь носители, из носоглотки которых выделены менингококки серогруппы А (из 168 обследованных выявлено 38 носителей менингококков серогруппы А, что составляет 22,6%) с некоторым различием этого показателя в изученных коллективах. Так, уровень носительства эпидемиологически значимых менингококков серогруппы А в коллективе рабочих-строителей, приехавших из Таджикистана (очаг № 1), был наивысшим и составил 45,7% (из 35 обследованных выявлено 16 носителей менингококков серогруппы А). Далее, по принципу рангового уменьшения значений носительства менингококков серогруппы А, очаги в коллективах приезжих рабочих-строителей распределялись следующим образом: приехавшие из Узбекистана (очаг № 2) — 20% (из 35 обследованных выявлено 7 носителей менингококков серогруппы А), приехавшие как из Таджикистана, так и из субъектов Российской Федерации (очаг № 4) — 17,5% (из 40 обследованных выявлено 7 носителей менингококков серогруппы А), приехавшие из Таджикистана (очаг № 5) — 15,3% (из 13 обследованных выявлено 2 носителя менингококков серогруппы А) и приехавшие из субъектов Российской Федерации (очаг № 3) — 13,3% (из 45 обследованных выявлено 6 носителей менингококков серогруппы А). Полученные показатели накопления потенциала эпидемиологически опасных штаммов могут считаться прогностически пороговыми для возникновения манифестных форм менингококковой инфекции в коллективах приезжих рабочих-строителей. Дальнейшее изучение штаммов менингококков серогруппы А методом МЛСТ, выделенных в одном из очагов среди приезжих рабочих-строителей из Узбекистана (очаг № 2), показало, что все менингококки, при-

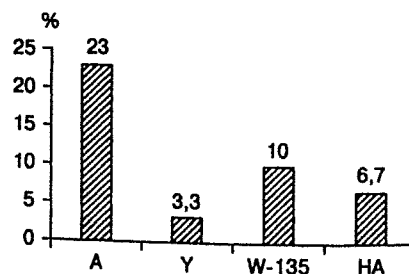


Рис. 5. Уровень носительства в контрольной группе приезжих рабочих-строителей (n = 30).

МЛСТ менингококков серогруппы А, выделенных из очага ГФМИ в бригаде рабочих-строителей, приехавших из Узбекистана

№	Ф. И. О.	Аллельный профиль							Сиквенс-тип	Антигенная характеристика		
		abcZ	adk	aroE	fumC	gdh	pdhC	pgm		porA-VR1	porA-VR2	VR FetA
437	О. Б. У.	2	3	25	1	1	1	3	75	5-2	10	F 3-5
445	Н. Ж. О.	2	3	25	1	1	1	3	75	5-2	10	F 3-5
448	М. Ф. Ш.	2	3	25	1	1	1	3	75	5-2	10	F 3-5
450	М. Ж. А.	2	3	25	1	1	1	3	75	5-2	10	F 3-5
451	К. Х. К.	2	3	25	1	1	1	3	75	5-2	10	F 3-5
457	О. А. У.	2	3	25	1	1	1	3	75	5-2	10	F 3-5
458	М. М. М.	2	3	25	1	1	1	3	75	5-2	10	F 3-5
463	Ш. С. В.	2	3	25	1	1	1	3	75	5-2	10	F 3-5

надлежащие к серогруппе А, т. е. 7 штаммов от носителей и 1 штамм от больного, имеют одинаковый антигенный профиль и принадлежат к одному сиквенс-типу — ST-75, который относится к генетической субгруппе X по классификации M. Achtman (см. таблицу). Следует отметить, что штаммы менингококков сиквенс-типа 75 впервые выявлены на территории Москвы в 1983 г. После эпидемической вспышки менингококковой инфекции в 1996 г. (обусловлена менингококками серогруппы А, субгруппы III, сиквенс-типа 7) 2 штамма с ST-75 были выделены в 2000 г., 3 штамма — в 2006 г., 4 штамма — в 2007 г., 9 штаммов — в первой половине 2008 г. Таким образом, клональная структура московской популяции современных менингококков (2007—2008 гг.) представлена менингококками субгруппы X сиквенс-типа 75. Вполне вероятно, что возникновение очагов ГФМИ среди приезжих рабочих-строителей, обусловленных менингококками московского клонального профиля, связано с заражением неиммунных приезжих рабочих-строителей штаммами менингококков, циркулирующими в Москве. Выявление единого генетического моноклона менингококков серогруппы А в очаге ГФМИ указывает на общность и тесную взаимосвязь больного и носителей менингококков серогруппы А в очаге и свидетельствует о едином источнике распространения инфекции. Факт обнаружения в коллективах приезжих рабочих-строителей носителей менингококков других серогрупп (В, С, Y, X, W-135, 29E и неагглютинирующиеся штаммы) может расцениваться как фоновый популяционный пейзаж. При организации противоэпидемических мероприятий в очагах такого рода оправдано проведение вакцинации А-полисахаридной менингококковой вакциной, применение которой препятствует распространению заболеваний и купирует возникновение вспышек и эпидемий.

В очагах ГФМИ, возникших среди московских жителей, параметрические характеристики распространения носительства были несколько иными. Заболевания в московских очагах были вызваны менингококками различных серогрупп, из которых

на очаги, обусловленные менингококками серогруппы А и С, приходилось по 5 случаев, а на очаги, обусловленные менингококками серогруппы В — 2 случая. Из общего числа обследованных (220 человек) выявлено 10 носителей, что составило 4,5%. Из 10 штаммов, выделенных от носителей, 2 относятся к серогруппе С, 1 — к серогруппе W-135, а 7 — к неагглютинирующимся штаммам. Следует отметить, что в очагах ГФМИ среди московских жителей эпидемиологически значимых штаммов менингококков не обнаружено, так как ни один из менингококков, выделенных от близкого контактных, не совпал по серогрупповой характеристике с менингококком, выделенным от больного. Таким образом, интенсивность циркуляции менингококков в московских очагах ГФМИ следует считать низкой и определить источник инфекции в таких очагах не представляется возможным. Противоэпидемические мероприятия в очагах такого типа могут быть ограничены применением немедленной химиофилактики среди близкого контактных, а при идентификации штамма менингококка от больного показана экстренная вакцинопрофилактика адекватным вакцинным препаратом, серогрупповой компонент которого совпадает с серогрупповой характеристикой менингококка, выделенного от больного из очага ГФМИ.

Выводы

1. Выявлен факт неравнозначности очагов менингококковой инфекции по уровню распространения менингококкового носительства. Обобщенный показатель уровня носительства по результатам обследования всех очагов составил 26% при ранжировании показателей от 0 до 80%.

2. В очагах ГФМИ, возникших среди приезжих рабочих-строителей, выявлено широкое распространение менингококкового носительства среди близкого контактных с больными. Общий уровень носительства в очагах ГФМИ среди приезжих рабочих-строителей составил 54% с ранжированием показателей от 40 до 80%, при этом уровень носи-

тельства, обусловленный менингококками серогруппы А, составил 22,6% с ранжированием показателей с 13,3 до 45,7%.

3. В очагах ГФМИ (среди приезжих рабочих-строителей), обусловленных менингококками серогруппы А, серогрупповой пейзаж менингококков, выделенных от носителей, отличался чрезвычайным разнообразием. Наряду с носителями, от которых выделены эпидемиологически значимые для данного очага менингококки серогруппы А (41,7%), определен широкий круг носителей менингококков других серогрупп (В — 16,5%, С — 4,4%, Х — 2,2%, Y — 8,8%, W-135 — 7,7%, 29E — 1%, неагглютинирующиеся штаммы — 17,6%). Эпидемиологическую значимость при этом имеют лишь носители, из носоглотки которых выделены менингококки серогруппы А. Носители менингококков других серогрупп не имеют эпидемиологической значимости в рамках данных очагов и обнаружение их может расцениваться как фоновый популяционный пейзаж.

4. Генетическое маркирование клинического (выделен из ликвора больного) и 7 носительских (выделены из носоглотки носителей) менингококков серогруппы А в очаге ГФМИ среди приезжих рабочих-строителей из Узбекистана (очаг № 2) показало их клональную идентичность и принадлежность к генетической субгруппе X (сиквенс-тип 75).

5. В очагах ГФМИ среди московских жителей диссеминация менингококков была невысокой. Уровень носительства по результатам анализа всех очагов среди московских жителей составил 4,2%. В 5 очагах с А-менингококковой инфекцией не выявлено носителей менингококков серогруппы А. Среди московских жителей не выявлено факта активной циркуляции менингококков и ни в одном очаге не обнаружено идентичного биологического профиля носительских и клинических штаммов.

6. Определение эпидемиологической значимости менингококкового носительства возможно только на основании результатов сопоставления

биологических свойств носительских (выделены из носоглотки носителей) и клинических (выделены из ликвора и/или крови больного ГФМИ) штаммов из очага ГФМИ. Эпидемиологически значимыми носителями менингококков в очаге ГФМИ следует считать носителей, из носоглотки которых выделен штамм менингококка, биологическая характеристика которого полностью совпадает со штаммом, выделенным из ликвора и/или крови больного ГФМИ из этого очага.

Поступила 12.01.09

Сведения об авторах

Тагаеченкова Татьяна Алексеевна, ординатор ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123 Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Телефон: (8-495) 672-11-28
E-mail: rocmi@pcr.ru

Миронов Константин Олегович, кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Телефон: (8-495) 974-96-46
E-mail: mirovov@pcr.ru

Закроева Ирина Михайловна, старший научный сотрудник ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Телефон: (8-495) 672-11-28
E-mail: rocmi@pcr.ru

Лыткина Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по г. Москве
Адрес: 129626 Москва, Графский пер., д. 4/9
Телефон: (8-495) 687-40-33
E-mail: polioovr@mossanepid.ru

Плева Антонина Петровна, заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по г. Москве
Телефон: (8-495) 687-40-62
E-mail: polioovr@mossanepid.ru

Заикин Вячеслав Леонидович, кандидат медицинских наук, заведующий микробиологической лабораторией инфекционной клинической больницы № 1
Адрес: 125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 63
Телефон: (8-499) 193-33-15

Соловьева Лариса Яковлевна, врач высшей категории бактериологической лаборатории инфекционной клинической больницы № 1
Телефон: (8-499) 193-33-15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2009

УДК 615.371:579.861.11.012

О. В. Котельникова¹, В. А. Несмеянов¹, О. В. Чибисова¹, Е. Ю. Дрожжина¹, А. П. Аллилуев², М. П. Филатова¹, Д. О. Короев¹, О. М. Вольпина¹

КОНЬЮГИРОВАННЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ КАК ОСНОВА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПОЛИВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ*

¹Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, Москва; ²ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва

Показано, что пептидные фрагменты консервативных участков поверхностного белка PrgA менингококка после конъюгации с капсульным полисахаридом менингококка серогруппы В способны защищать мышей от заражения живой вирулентной культурой менингококков трех основных эпидемических групп — А, В и С. При иммунизации такими конъюгатами формируется стойкий иммунитет, обусловленный в основном иммунными Т-клетками.

Ключевые слова: менингококки, пептид, протективность, конъюгация.

*Работа выполнена в рамках проектов 06-04-48920-рффи и 06-04-08124-офи.