

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Окунева Ирина Александровна**

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ  
КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ  
И ОПТИМИЗАЦИЯ МЕР ПРОФИЛАКТИКИ**

14.02.02 – Эпидемиология

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Ирина Викторовна Фельдблюм

Пермь – 2018

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Эпидемиология клещевого вирусного энцефалита .....	11
1.2 Специфическая профилактика клещевого вирусного энцефалита .....	23
1.3 Роль неспецифической профилактики .....	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Материалы исследования .....	37
2.2 Методы исследования.....	42
ГЛАВА 3 ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ.....	53
3.1 Сравнительная характеристика эпидемических проявлений эпизоотического процесса клещевого вирусного энцефалита у детей и взрослых.....	53
3.1.1 Интенсивность .....	53
3.1.2 Многолетняя динамика.....	57
3.1.3 Внутригодовая динамика.....	63
3.1.4 Структура .....	66
3.1.5 Распределение заболеваемости по территории.....	71
ГЛАВА 4 УСЛОВИЯ ЗАРАЖАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ВИРУСНЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ ДЕТЕЙ.....	78
ГЛАВА 5 ОБОСНОВАНИЕ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ДЕТСКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА.....	104
5.1 Оценка ректогенности отечественной вакцины «ЭнцеВир® Нео детский».....	104
5.2 Оценка безопасности отечественной вакцины «ЭнцеВир® Нео детский».....	109
5.3 Оценка иммуногенности отечественной вакцины «ЭнцеВир® Нео детский».....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	134

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ: Анкета о роли неспецифической индивидуальной профилактики в предупреждении заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом.....	156

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования и степень ее разработанности**

Высокий уровень заболеваемости, социальный и экономический ущерб, наносимый клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ) на эндемичных территориях Российской Федерации (РФ), обуславливают актуальность данной проблемы для здравоохранения [3, 4, 11, 31, 33, 49, 78, 82, 84, 98]. В настоящее время, по данным Роспотребнадзора, эндемичными по КВЭ являются 48 из 85 субъектов РФ, что характеризует его широкое распространение [84]. Следует заметить, что проявления заболеваемости КВЭ на каждой территории РФ, характеризующимися различными природными и социальными условиями, имеют существенные различия, что диктует необходимость проведения научных исследований по данной инфекции на региональном уровне [1, 2, 18, 28, 31, 33, 47, 50, 76].

Территория Пермского края (ПК) уже много лет является эндемичной по КВЭ, что определяет постоянный научный интерес к этой инфекции. Достаточно глубоко в отдельные годы были изучены вопросы клиники, диагностики, иммунологии, лечения и профилактики этой инфекции [24, 56, 80, 93, 99, 103, 104, 183]. Однако, последнее диссертационное исследование по эпидемиологии КВЭ в ПК было выполнено более 15 лет назад [104]. В изменившихся природных и социальных условиях, полученных новых знаниях о биологическом факторе эпизоотического процесса исследования по эпидемиологии КВЭ в современных условиях на территории ПК вновь становятся актуальными.

Следует заметить, что в эпидемический процесс КВЭ активно вовлекаются дети, инфекция у которых протекает достаточно тяжело, нередко обуславливая развитие осложнений [31, 50, 66, 75, 85, 86, 93, 134, 168]. Важными факторами являются возраст, поэтапное становление нейро-иммунных процессов и степень их зрелости, обуславливающими клиническое течение КВЭ у детей и исход

заболевания [95,96,97]. Полиморфизм клинических проявлений КВЭ зависит также от циркуляции различных серотипов вируса и от характера иммунного ответа ребенка [95,96,97,134]. Между тем, работ, посвященных изучению эпидемиологических особенностей КВЭ у детей и совершенствованию профилактических мероприятий не так много [17, 71]. Отсутствуют данные об условиях заражаемости и ведущих факторах риска, способствующих заражению детей, значимости для детей таких мер профилактики, как специфическая профилактика, акарицидные обработки, дератизационные обработки, индивидуальные меры защиты. Не определены необходимые объемы профилактических прививок и акарицидных обработок для упреждающего воздействия на заболеваемость детей. Спорным остается вопрос и о необходимости применения иммуноглобулина для экстренной профилактики КВЭ [1, 16, 31, 43, 83, 135, 45]. Ряд ученых считают, что своевременное применение специфического иммуноглобулина с высоким титром специфических антител и достаточной дозе нейтрализует вирус, предупреждает развитие заболевания и оказывает положительное влияние на исход болезни [31, 162]. Другие, указывают на неэффективность иммуноглобулина, связывая это с введением его на ранних сроках, что обеспечивает супрессивное влияние на собственный гуморальный иммунитет и тем самым может способствовать формированию хронических форм КВЭ [74, 83, 134].

**Цель исследования:** изучить эпидемические проявления клещевого вирусного энцефалита у детей, определить условия и факторы риска их инфицирования и усовершенствовать меры профилактики среди данного контингента.

**Задачи исследования:**

1. Провести сравнительную оценку эпидемических проявлений клещевого вирусного энцефалита среди детского и взрослого населения Пермского края;
2. Определить условия заражения и приоритетные факторы риска заболеваемости детей клещевым вирусным энцефалитом;

3. Оценить значимость специфических и неспецифических мер профилактики КВЭ у детей.
4. Изучить реактогенность, безопасность и иммуногенность новой детской отечественной вакцины против клещевого вирусного энцефалита при вакцинации детей с использованием экстренной и плановой схем иммунизации.
5. Дать рекомендации по совершенствованию специфических и неспецифических мер профилактики клещевого вирусного энцефалита у детей.

### **Научная новизна**

Впервые установлены особенности эпидемических проявлений клещевого вирусного энцефалита у детей.

Определены условия заражения и приоритетные факторы риска, заболеваемости детей.

Установлены ведущие специфические и неспецифические меры профилактики КВЭ у детей, характеризующиеся высокой эффективностью.

Определены объемы профилактических прививок против клещевого вирусного энцефалита, упреждающие развитие заболеваемости детей.

Дана характеристика реактогенности, безопасности и иммуногенности новой детской отечественной вакцины против клещевого вирусного энцефалита с уменьшенной антигенной нагрузки при иммунизации детей по плановой и экстренной схемам.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Получены новые знания об интенсивности, динамике, тенденциях, структуре и пространственной характеристике (в зависимости от ландшафтно-климатических подзон) эпидемических проявлений клещевого вирусного энцефалита у детей и условиях заражения. Определены наиболее значимые факторы риска заболеваемости детского населения и приоритетные меры профилактики КВЭ у детей.

Впервые изучена реактогенность, безопасность и иммуногенность новой детской отечественной вакцины против клещевого вирусного энцефалита с уменьшенной антигенной нагрузкой, установлен более высокий профиль ее безопасности при плановой схеме иммунизации по сравнению с экстренной.

Результаты проведенных исследований явились основанием для регистрации данного иммунобиологического лекарственного препарата в РФ.

### **Методология и методы исследования**

Основными методологическими характеристиками работы являются целостность, комплексность, системность, объективность и валидность. Работа выполнена с использованием эпидемиологических (описательно-оценочных, аналитических и экспериментальных), иммунологических, клинико-лабораторных, социологических (анкетирование) и статистических методов исследований.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Заболеваемость детей КВЭ достоверно превышает заболеваемость взрослых, характеризуется большим числом циклов в многолетней динамике, меньшей их продолжительностью и более выраженной амплитудой колебаний фаз циклов. Заражение детей происходит в более короткие сроки (с июня по октябрь), преимущественно на дачных участках. Группами риска являются неорганизованные дети 3-6 лет и школьники.
2. Заражение детей дошкольного возраста происходит, преимущественно, на дачных участках, школьники в равной мере подвержены нападению клещей как на дачных участках, в парках городе, так и в лесу. Приоритетными факторами риска заболеваемости детей 3-6 лет являются недостаточные объемы профилактических прививок, для школьников 7-14 лет – недостаточные объемы профилактических прививок и акарицидных обработок. Наиболее эффективными мерами индивидуальной неспецифической профилактики являются само- и взаимоосмотры, использование репеллентов и ношение светлой одежды.

3. Новая детская отечественная вакцина против клещевого вирусного энцефалита с уменьшенной антигенной нагрузкой характеризуется высоким профилем безопасности и иммуногенности при иммунизации детей, как по экстренной, так и плановой схемах вакцинации. Меньшее число поствакцинальных реакций возникает у детей, привитых с использованием плановой схемы иммунизации.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов подтверждаются большим объемом материалов (анализ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом проведен за 63 года, изучены 1500 карт эпидемиологического обследования эпидемических очагов КВЭ и 778 медицинских карт ребенка, проведен социологический опрос 400 респондентов, в экспериментальном эпидемиологическом исследовании приняли участие 170 детей) и адекватностью используемых современных эпидемиологических, иммунологических, клиничко – лабораторных, социологических и статистических методов исследования.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на конференциях: межрегиональных научных сессиях молодых ученых «Молодые ученые - здравоохранению Урала» ( г. Пермь, 2012 г., 2013 г., 2014 г., 2015 г.), научной сессии ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера (г. Пермь, 2012 г.), втором Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Екатеринбург, 2012 г.), межрегиональной конференции «Роль вакцинопрофилактики в современном мире» (г. Пермь, 2013 г.), на научной конференции иностранных языков с международным участием (г. Пермь, 2013 г., 2016 г.), заседаниях Пермского Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (2014 г., 2015 г., 2016 г.), V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (г. Рязань, 2014 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции



Сибири и Дальнего Востока» (г. Иркутск, 2015 г.), межрегиональной научно-практической конференции «За здоровое завтра» (г. Пермь, 2016 г.), краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики в рамках Европейской недели иммунизации» (г. Пермь, 2017 г.).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты исследований по оценке безопасности, реактогенности и иммуногенности новой детской отечественной вакцины против клещевого вирусного энцефалита с уменьшенной антигенной нагрузкой явились основанием для регистрации ее в Российской Федерации (регистрационный номер: ЛП-002601 от 22.08.2014 г.). В настоящее время она успешно используется в различных регионах РФ, в том числе и в Пермском крае.

На основе проведенных исследований разработано и издано информационно - методическое письмо для врачей первичного звена здравоохранения и эпидемиологов по использованию специфических и неспецифических мер профилактики клещевого вирусного энцефалита у детей.

Результаты работы внедрены в образовательный процесс на кафедре эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО и инфекционных болезней ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами медико-профилактического факультета, слушателями факультета дополнительного профессионального образования и подготовке кадров высшей квалификации.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании научно-координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического благополучия населения ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (протокол № 6 от 21.06.2018). Организация и проведение диссертационного исследования одобрены Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России (протокол № 5 от 23.05.2018 г.).

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных рецензируемых изданиях, входящих в перечень,

рекомендованный ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

### **Личный вклад автора в получении результатов**

Личный вклад соискателя определяется в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автор принимал участие в планировании и организации исследования, формулировке цели и задач работы, определении объемов и методов исследований. Соискатель самостоятельно выполнил аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, провел исследования сбор, анализ и обобщение материалов, сформулировал выводы и практические рекомендации. Автором лично написаны публикации по материалам исследования, сделаны доклады на конференциях различного уровня. Личный вклад автора составил более 80 %.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 156 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 183 источника (121 отечественный и 62 зарубежных). Работа иллюстрирована 25 таблицами и 25 рисунками.

### **Связь работы с научными программами**

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно – исследовательской работы ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 115030310051.

# ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Эпидемиология клещевого вирусного энцефалита

Профилактика природно-очаговых инфекции, передающихся клещами, на протяжении многих лет является актуальной проблемой для РФ [3, 4, 11, 31, 33, 49, 78, 82, 84, 98]. КВЭ в структуре заболеваемости природно-очаговыми и зоонозными инфекциями занимает до 25 %. Среди острых нейроинфекций у детей доля КВЭ составляет до 20% [33, 73, 74]. Эпидемиологическая значимость КВЭ в последние годы определяется ростом числа антропоургических очагов, выявлением сочетанных очагов и развитием микст-форм инфекций, передаваемых клещами [31, 42, 45, 46, 50, 52]. До сих пор заболеваемость КВЭ сопровождается вероятностью развития летальных исходов (до 10 % в разных регионах) и высоким уровнем инвалидности (риск развития у каждого пятого пациента), что в свою очередь определяет экономическую значимость данной нозологии [11, 33, 40, 41, 81, 96, 165]. Общая величина социально-экономических потерь ежегодно составляет около 2 миллиардов рублей. Частота полного выздоровления после перенесенной тяжелой формы КВЭ составляет лишь 25,5 – 51,3% [3, 17, 33, 41, 51, 59].

Возбудителями инфекций, передающихся клещами, могут быть микроорганизмы различной природы, относящиеся к бактериям, вирусам и простейшим [3, 7, 23, 26, 28, 31, 53, 68, 69, 106, 140, 141, 143, 147 ]. Одним из первых среди инфекций, передающихся клещами, в 1937 году был открыт вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) во время экспедиции под руководством профессора Л.А. Зильбера [30, 31, 82 ]. Вирус КВЭ относится к семейству Flaviviridae, входит в группу вирусов млекопитающих, переносимых клещами и включает три подтипа – европейский, дальневосточный и сибирский [27, 54, 55, 154, 155 ].

Появляется все больше информации о характеристиках региональных штаммов, циркулирующих как в известных, так и в малоизученных участках ареалов КВЭ [25, 27, 105]. Так, сибирский подтип включает штаммы подобные сибирскому изоляту «Васильченко» и европейскому - «Заусаев» [25, 50]. Для дальневосточного – штаммы 178-79 и 886-84, а также 886-подобные вирусы, циркуляция которых зарегистрирована в Иркутской области, Республике Бурятия, Забайкальском крае и на территории Монголии [107]. Европейский генотип имеет свои топографические генетически удаленные варианты: греческий, турецкий, шотландский и испанский [27, 161,]. С момента открытия ВКЭ родственные по антигенной структуре вирусы были выделены в различных регионах от Северной Азии до Центральной и Западной Европы, в 25 европейских и 7 азиатских странах главным образом в умеренной климатической зоне [131, 174, 177]. Ареал вируса в основном совпадает с ареалом клеща *Ixodes persulcatus* в Азии, клеща *Ixodes ricinus* на значительной части Восточной, Центральной и Северной Европы, а также обнаруживается в районах обитания некоторых других видов иксодовых клещей. Всего авторы выделяют 8 групп очаговых регионов, образующих ареал КВЭ [42, 49,51 161]: Центральноевропейско-Средиземноморскую, Восточноевропейскую, Западно- Сибирскую, Казахстанско-Среднеазиатскую, Среднесибирско-Забайкальскую, Хинганско-Приамурскую, Притихоокеанскую, Крымско-Кавказскую. Уже само перечисление этих обширных территорий показывает высокую экологическую пластичность иксодовых клещей – резервуаров вируса КЭ. Территория России занимает первое место по числу крупных природных очагов КВЭ. Распределение заболеваемости по Федеральным округам неравномерно. Наибольшее число заболеваний КВЭ в последние 10 лет регистрировалось в Сибирском федеральном округе (45,0-58,1% от общей заболеваемости КВЭ в РФ), тогда как в Приволжском округе – лишь в 12,3-21,1%, в Уральском – 14,0 -17%, в Северо-Западном -12,8 - 14,3%, в Центральном -1,7-3,8%, в Дальневосточном – 1,1-2,2% [ 27, 29, 76, 77, 80, 103]. Число субъектов РФ с наличием эндемичных территорий выросло с 37-ми (1956 г.) до 48-ти (2017 г.) [26, 79, 84, 118].

Вирусофорность клещей ВКЭ установлена у 14 видов иксодовых клещей: *Ixodes persulcatus*, *Ix.ricinus*, *I.pavlovskyi*, *I.trianguliceps*, *I.lividus*, *I.gexagonus*, *I.gibbosus*, *Haemaphysalis concinna*, *H.japonica*, *H.inermis*, *Dermacentor marginatus*, *D.silvarum*, *D.reticulatus*, *D.nuttalli*. Но эпидемиологически значимы только 2 вида клещей: *I. persulcatus* и *I. ricinus*. Клещи рода *I. persulcatus* распространены на территории Евразии от стран Прибалтики и Скандинавии до Дальнего Востока (Ярославской области, Приморском крае, Омской, Свердловская и Иркутской областях и др.). *I. ricinus* встречаются на территориях Европы (Белоруссия) и Северной Африки [7, 25, 26, 36, 139, 149, 153, 158, 159, 170, 171]. В последние годы отмечено появление других близкородственных видов клещей - *I. pavlovskyi* и *Dermacentor reticulatus*. Трансмиссивный механизм заражения имеет наибольшее эпидемиологическое значение, так как на него приходится 92–98% заражений ВКЭ [31, 33, 38, 134, 157]. У *I. persulcatus* в 95–98% нападают на человека самки, редко – самцы, у *I. ricinus* агрессию по отношению к человеку проявляют не только имаго, но и нимфы [26, 51, 172]. Для насыщения самок кровью требуется длительное время, но ВКЭ начинает выделяться со слюной уже в первые минуты после присасывания, в это же время происходит и заражение, т.к. существенные количества вируса обнаруживаются уже в первых порциях жидкой слюны голодных самок и в ее цементной фракции, назначение которой - в закреплении гипостома в кожных покровах хозяина [51]. Удаление клеща через 30-60 минут после его присасывания не влияет на проникновение вируса в организм, поскольку к этому моменту уже образуется «цементный» конус, доза вируса в котором нередко превышает дозу вируса во всем теле клеща. Доказано, что тяжесть заболевания зависит не от длительности присасывания и не от титра вируса в теле клеща, а от оставления (или извлечения вместе с клещом) цементного конуса [51, 157, 164, 166, 173]. При алиментарном пути заражения чаще всего фактором передачи выступает молоко коз, хотя в литературе описаны и случаи инфицирования через коровье молоко, а также молоко овец [31, 134]. В России значительный процент заражений через козье молоко отмечается в Ярославской области – 4,7–7,8% [50, 134] и Кировской области – 5% [50]. В

Европейских странах (Словакия, Белоруссия) нередки вспышки КВЭ с алиментарным путем заражения (до 30 вспышек), где фактором передачи является молочная продукция, изготовленная из молока коз [134, 156]. Риски инфицирования при присасывании клеща различны. Так, по данным Nuttall P.A. в Европе подвержены риску инфицирования после присасывания клеща лишь 1 из 200 - 900 человек и чаще в России - 1 из 100 человек [162].

Зараженность клещей ВКЭ, собранных с растительности, на эндемичных территориях России примерно одинакова, как правило, не превышает 1–3 % [коренберг, леонова]. Выявлены различия в инфицированности клещей как в многолетней динамике, так и в отдельных регионах РФ. На территории Дальнего Востока, Средней и Западной Сибири, в Приуралье этот показатель может достигать 10–15% [44, 31, 37]. Зараженность *I. persulcatus* обычно выше, чем *I. ricinus* [49, 68, 69, 134, 173, 178, 184]. Инфицированность клещей в Европейских странах (Словакия) не превышает 5 %, однако в Швейцарии вирусофорность может достигать и 15% [134, 137, 138, 161, 182].

Вирусофорность клещей, снятых с пострадавшего населения, как правило выше и составляет 10-20%. Это связано с процессом питания клеща на человеке и размножением вируса, неспецифической реакцией на присутствие крови в пробе клещей при длительном присасывании. Процент зараженности клещей не отражает эпизоотического состояния очага, т.к. является качественным показателем и не позволяет судить о количестве возбудителя в инфицированных особях и его вирулентности [3, 51, 52].

*Ix.ricinus* и *Ix.persulcatus* (основные переносчики) проходят 4 стадии развития (яйцо, личинка, нимфа, взрослая особь - имаго) [7, 35, 104,105]. В каждой стадии развития они должны хотя бы раз выпить крови хозяина – животного, прежде чем они смогут перейти в своем развитии в следующую стадию [48,105, 109, 115]. Длительность цикла развития одного поколения клещей от яйца до откладывания яиц оплодотворенной самкой колеблется от 6 месяцев до 6 лет, в среднем 2 года [105,119]. На численность клещей существенное оказывают климатические особенности местности, такие как качественная и

количественная энергия солнца, поступающая в данную местность; суточные и сезонные изменения температуры воздуха, а также их распределения по сезонам года; количество и характер атмосферных осадков, относительная влажность воздуха; степень облачности территории; сила и направление ветра и другие [39, 64, 79, 130, 131, 132]. Так, температура воздуха предшествующего сезона в мае, августе, октябре и в ноябре напрямую влияет на метаморфоз яиц и личинок иксодовых клещей, поскольку резкое повышение или понижение температуры воздуха может снизить жизнеспособность особей, вплоть до вымораживания особи. Например, И.Ю. Рубцова [91] отмечает, что при повышении среднегодовых температур воздуха выживать могут не только высокопатогенные, но и обладающие высокой вирулентностью штаммы вирусов. Этим можно объяснить наблюдающуюся на отдельных территориях закономерно малую численность клещей, но высокую долю инфицированности населения [74]. Воздействие солнечных лучей оказывает влияние на активность особей. Так, клещи не переносят сухого воздуха и прямого воздействия солнечных лучей, поскольку иссушается их хитиновый покров, что приводит к гибели особи. Количество осадков создает влажную среду обитания для клещей. При засушливой весне может не произойти смена некоторых стадий метаморфоза, что в дальнейшем приведет к гибели особи. При затяжной осени, с умеренными осадками, высокой температурой воздуха может увеличиться продолжительность эпидемического сезона и т.д.

Умеренное количество осадков в летнее время создает благоприятную среду для развития клещей и приводит к росту их численности. От осадков зависит влажность почвенного покрова, которая является важным фактором смены стадий жизненного цикла клеща [91]. При линьке личинки и ее переходе в имаго необходимо сочетание влажности почвенного покрова и определенной температуры воздуха, иначе рост особи не происходит. Количество снежного покрова создает определенные микроклиматические условия для зимовки клеща и формирования его вирусофорности. Так, при холодной и малоснежной зиме наблюдается малое количество клещей и высокий уровень вирусоносительства, и,

наоборот, при снежной и теплой зиме наблюдаются большое количество клещей и невысокая инфицированность.

Большое влияние на распространение и изменение экологии КВЭ в современных условиях оказывает антропогенное воздействие на природную среду [3, 19, 21, 43, 133, 134, 135, 136, 138]. Антропургические очаги широко распространены на современном этапе и именно в них происходит большинство случаев инфицирования населения. При сельскохозяйственном освоении численность клещей сокращается до минимума, хотя на оставшихся участках леса и обочинах дорог она может быть достаточно высокой (15–75 экз. на 1 км учета). Рекреационное освоение ведет к росту численности клещей с 2–5 до 100 и более экз. на 1 км учета, замена прокормителей с диких на домашних животных (овцы, козы, крупный рогатый скот, собаки, кошки) [31, 50, 117, 119]. Важную роль в прокормлении преимагинальных стадий иксодовых клещей играют мышевидные грызуны и птицы нижнего яруса, количество которых возрастает по мере близости человеческого жилья [25]. Человек, попадая на территорию природного или антропургического очага, становится случайной жертвой нападения инфицированного клеща и тупиком в дальнейшем распространении инфекции [9, 10], обуславливая формирование эпидемических проявлений эпизоотического процесса [9, 51]. Антропогенное преобразование приводит к изменениям зоолого-энтомологических характеристик природных очагов и экологии возбудителя инфекции.

Восприимчивость к ВКЭ у человека высокая вне зависимости от пола и возраста. Описаны факторы, способствующие возникновению заболевания: длительность питания клеща на человеке, присасывание нескольких клещей, локализация укуса в области головы и шеи, контакт с переносчиком, имеющим высокую дозу вируса [51, 103, 107, 163]. Есть данные о существовании генетических риск-факторов, определяющих предрасположенность и резистентность к заболеванию КВЭ [26]. В целом по России на 155 человек, отмечавших нападение клещей, приходится 1 больной КВЭ. Иммуитет после, перенесенного заболевания стойкий, пожизненный [3,17, 33, 35, 116, 169].



В российской истории самыми неблагополучными были 90-е годы XX века, когда отмечался наивысший подъем заболеваемости с рекордными показателями за всё время регистрации КВЭ. Ухудшение эпидемической ситуации в этот период объяснялось многими причинами, главными из которых являлись: увеличение численности переносчиков из-за прекращения акарицидных авиаобработок препаратом ДДТ и сокращение обработанных площадей в 200 раз [108], массовое индивидуальное жилищное и дачное строительство, которое способствовало формированию антропоургических очагов в окрестностях городов [31, 77, 113,114]; низкий материальный достаток россиян и хозяйственно-бытовая деятельность за пределами населенного пункта; изменение климата в сторону потепления и сокращение зимнего периода [51]; а также проблемы организации профилактических мероприятий, связанные с экономическим кризисом в эти годы – низкий охват населения прививками против клещевого энцефалита [53]. Таким образом, к началу XXI века наблюдалось ослабление эпидемиологического надзора за КВЭ и сокращение профилактических мероприятий: акарицидные обработки проводились только на территориях летних оздоровительных учреждений, вакцинопрофилактикой было охвачено не более 6% населения, серопротекция была организована преимущественно для непривитого детского контингента, отсутствовали эффективные средства для личной защиты. Современный период в России характеризуется получением новых сведений об эпидемиологии КВЭ, изменениями в системе эпидемиологического надзора и новыми подходами в организации профилактических мероприятий.

Наиболее высокими уровнями заболеваемости по среднемноголетним показателям отличаются территории Сибирского федерального округа: Республика Алтай (18,8 на 100 000 населения), Красноярский край (18,3 на 100 000 населения), Томская область (17,0 на 100 000 населения), Республика Хакасия (12,4 на 100 000 населения) и Республика Тыва (12,2 на 100 000 населения) [109]. В Уральском Федеральном округе высокая заболеваемость отмечается в Курганской области (10,9 на 100 000 населения). В европейской части РФ группой высокоэндемичных территорий являются расположенные по

соседству Кировская область (9,3 на 100 000 населения) и Пермский край (8,4 на 100 тыс. нас.), которые входят в состав Приволжского федерального округа.

В 1980-1990 гг. в РФ показатель заболеваемости КВЭ варьировал в пределах 1,6-2,2 на 100 000 населения, в 1991-2002 гг. составлял 3,5-6,0 на 100 000 населения. В 2003-2010 гг. наметилось снижение показателя до 1,9-3,3 на 100 000 населения, в 2016 г. – 2,5 на 100 000 населения [50, 84, 118]. Заболеваемость детей КВЭ колеблется от 2 до 8 на 100 000 детского населения в зависимости от региона. Ежегодно в РФ в медицинские организации по поводу укусов клещей обращается 400—550 тыс. человек. В 2015 г. зарегистрировано 552945 таких случаев, среди которых каждый четвертый пострадавший - ребенок до 17 лет [12, 74,97].

За последние 25 лет в отдельных регионах Европы наметилась тенденция к росту заболеваемости. Так в Словении с 1983 г. по 2016 г. заболеваемость выросла в 8,9 раз (с 3,0 до 26,6 на 100 000 населения), темп прироста заболеваемости составил 10,3 %. В Словакии с 1960 г. ситуация по заболеваемости была стабильной, показатель заболеваемости не превышал 2 на 100 000 населения. Единичные случаи КВЭ (до 4 заболевших) встречаются в Сербии [134].

В целях совершенствования эпидемиологического надзора за КВЭ Ястребов В.К. (2012 г.) сформулировал принципы комплексного подхода к его организации в отношении всех трансмиссивных природно - очаговых инфекций с учетом степени риска инфицирования людей в пределах территорий с разным ландшафтом и возможным сочетанием природных очагов [121]. Согласно исследованиям Ястребова В.К. напряженные очаги КВЭ распространены в подзоне южной тайги, менее напряженные – в подзоне средней тайги и зоне хвойно- широколиственных лесов; эндемичными являются также некоторые участки лесостепи и северной тайги. По данным Гусмановой А.К. (2002 г.) в Пермском крае и во многих других регионах наибольший риск заражения КВЭ и, соответственно, наиболее высокий уровень заболеваемости характерен для подзон южной тайги и хвойно-широколиственных лесов [24]. В Кировской

области 89% заболеваний приходится на природную зону южной тайги, 8,5% – на зону средней тайги, 2,5% – хвойно-широколиственной зоны лесов. Это связано тем, что самка клеща делает кладку яиц только в почву с богатым листовым покровом, для того чтобы преодоление зимних условий происходило успешно, и они не вымерзли. Когда происходит нападение клеща, он прочно крепится за внутреннюю поверхность листовой пластинки задними лапками, при этом две передние свободно расставлены в воздухе для более прочной фиксации на теле прокормителя. Смешанные леса проводят большое количество тепла, солнечных лучей, создают повышенный слой лесной подстилки, повышают влажность приземистого слоя почвы, что связывает биологическую и географическую часть в единой среде. Наибольшая численность клещей наблюдается в лиственных, смешанных хвойно-лиственных лесах с выраженным подлеском и высоким травостоем [24, 91].

Коренберг Э.И. в 1977 г. предложил районирование ареала ВКЭ на всей территории РФ не по ландшафтам, а по географической приуроченности той или иной территории. Таким образом, он выделил внутри ареала возбудителя клещевого энцефалита 69 очаговых регионов, объединенных в 7 групп. Данное районирование используется, в работе как исследователей, так и врачей эпидемиологов и энтомологов [50, 72].

Характерны для КВЭ и циклические изменения, которые определяются, с одной стороны, меняющимся эпидемическим потенциалом природных и антропогенных очагов, а с другой – сочетанием социальных факторов, ведущих к повышению или снижению риска заражения. Эпидемический потенциал очагов различен, подвержен изменениям и зависит от особенностей ландшафтов, свойств циркулирующих штаммов вируса, численности и вирусофорности переносчиков, погодных условий, влияющих на их активность, численности и видового спектра животных – прокормителей иксодовых клещей, колебаний иммунной прослойки среди них и т.д. Огромное влияние на эти процессы оказывает деятельность человека, антропогенная трансформация

природной среды, что может приводить как к активизации очагов инфекции, так и к их затуханию.

Исследованиями пермских ученых в многолетней динамике заболеваемости совокупного населения установлен 33 летний цикл, состоящий из 13-летней положительной фазы и 20-летней отрицательной фазы [103]. Описание циклических колебаний заболеваемости среди детей было представлено в работах Мамунц А.Х. (1997 г.), который отметил их трехлетнюю продолжительность [66]. В современной литературе, публикации, посвященные оценке циклических проявлений заболеваемости детей, отсутствуют.

Весенне-летняя сезонность заболеваемости КВЭ, связана с активностью доминирующих в фауне иксодовых клещей. В различных регионах РФ сезонность КВЭ отличается в зависимости от климатических условий: чем теплее климат, тем раньше начинается сезонный подъем заболеваемости и удлиняется период активности иксодовых клещей, суровый же климат обуславливает позднее начало сезонного подъема заболеваемости совокупного населения КВЭ. Так, в Приморском крае сезонность КВЭ длится с марта по ноябрь, в Новосибирской, Тюменской, Омской областях с апреля по август, Туве и Читинской области с мая по август, Амурской области с мая по июль [50]. В Республике Алтай, где встречаются другие клещи рода *Dermacentor*, имеющие наибольшие ареал и численность, обладающие высокой вирусофорностью, отмечен более длительный сезонный подъем заболеваемости, по сравнению с клещами других родов, в том числе *Ixodes* [33, 139]. Вопросы начала и окончания сезонного подъема заболеваемости детей КВЭ, а также его продолжительности остаются неизученными.

Риску заражения ВКЭ подвержено как взрослое население всех возрастных и социальных групп, так и дети. Причем региональные отличия половой и возрастной структуры заболеваемости напрямую связаны с местными особенностями контакта населения с природными очагами [52, 117, 123, 125, 160, 172]. Заболевания детей в возрасте до 2 лет в основном обусловлены алиментарным путем инфицирования. КВЭ перестал быть связанным с

профессиональной деятельностью в природном очаге. Большая часть заболеваний возникает в результате повседневной хозяйственно-бытовой деятельности человека [23, 44, 101]. Произошло изменение структуры заболеваемости КВЭ с увеличением доли жителей городов до 70–80% от числа зарегистрированных случаев [3,19, 20, 102]. На территории Кировской области КЭ болеет преимущественно мужское население. Такая тенденция характерна для большинства территорий России и Европы, которая описывается многими авторами и объясняется более частым посещением лицами мужского пола лесных массивов [11, 31, 134]. В структуре заболевших с 2000 по 2015 годы наблюдается снижение удельного веса детей (с 18,2% до 12,7%). Наибольшую долю среди детей составляют школьники: 7 – 9 лет (32,7%), 10 – 12 лет (24,6%), 13 - 17 лет (25,7%), реже - дошкольники 4 – 6 лет (13,5%) и редко дети раннего возраста 1 – 3 лет (3,5%). Среди больных по данным отечественной и зарубежной литературы преобладают мальчики (64,9% - 67,0%) [11, 85, 134]. Клиническое течение КВЭ отличается значительным разнообразием – от инapparантных форм до тяжелых, угрожающих жизни, доля которых в различных регионах РФ варьирует [11, 46, 48, 58, 59, 84, 102].

У детей предрасполагающими факторами развития инфекции являются возраст, этапное становление нейро-иммунных процессов, от степени зрелости которых зависит исход заболевания [ 95, 97].

В структуре заболевших взрослых в Германии, Австрии, Швеции, Литвы более 50 % составили лица старше 50 лет. По мнению зарубежных исследователей наиболее важными предрасполагающими факторами заболевания у взрослых являются возраст, сопутствующие заболевания (иммуносупрессии, аутоиммунные и онкологические заболевания), лечение биопрепаратами, стероидами или другими иммуномодулирующими веществами [126, 127,134].

И зарубежные, и российские исследователи считают, что клиническую картину заболевания определяют в основном два фактора: количество вируса, попавшего в организм человека, и вирулентность штамма [48]. Выделяют следующие формы КВЭ инapparантная, лихорадочная, менингеальная и очаговая

[11, 75]. В клиническом течении инфекции выделяют: легкое, средне-тяжелое и тяжелое течение. Замечено, что у детей на Дальнем Востоке, в Сибири и на Урале наблюдается более тяжелое течение КЭ; на западе – в Центральной Европе, наоборот, заболевание у детей протекает легче, чем у взрослых, с редким развитием очаговых форм [85, 134, 146, 168]. Н.А. Пенъевской установлено, что при получении положительного результата ИФА у 92% лиц, пострадавших от присасывания клеща, заболевание не развивается, однако при высоком уровне антигена возбудителя в клеще (3 и более lg КИД 50), у 45% взрослых и 70% детей КВЭ проявлялся в виде манифестных форм [83]. Наблюдается снижение в клинической структуре заболеваемости доли очаговых форм и рост менингеальных и лихорадочных форм. У детей более тяжелое течение КВЭ и очаговые поражения нервной системы наблюдаются чаще, однако, как и у взрослых, прослеживаются региональные отличия в показателях тяжести и клиническом течении инфекции. Так, в Кемеровской области по данным Попонниковой Т.В., лихорадочная форма КВЭ протекает у детей тяжело с частыми энцефалитическими реакциями и с последующей хронизацией заболевания [87]. Как показали исследования Самарова С.М. в Пермском крае дети болеют преимущественно среднетяжелой лихорадочной (около 58,1 % случаев) и менингеальной (39,6 %) формой КВЭ, которая у трети больных протекает с двухволновым течением; очаговая форма встречается реже (в 2,3 %) [93]. Моргацкий Н.В. в своих работах описывал преобладание легких форм КВЭ (60,5 %). Доля менингеальных и очаговых форм на территории г. Санкт-Петербурга составили соответственно 22 % и 14,1 % при преобладании в структуре очаговых форм менингоэнцефалитической формы заболевания (79,3 %) [73]. В центральной Европе КВЭ у детей протекает более тяжело в виде менингеальной формы в 63-79 %, менингоэнцефалитической – в 21-38 %, менингоэнцефаломиелитической до 4 % случаев, а хронизация заболевания практически вообще не отмечена [134]. При этом в Европе на долю менингеальных форм КВЭ у взрослых приходится до 50 %, которые заканчиваются в 5- 10 % случаев пара и тетра парезами [134, 167]. Хроническое

течение инфекции среди взрослого населения по данным Hunlung G. встречается сейчас довольно редко в 1-1,2 %% случаев [136]. Однако, доля неврологических осложнений после перенесенного заболевания у взрослых достигает 33,0 % [58, 59, 150, 146, 153].

Следует заметить, что при большом количестве работ, посвященных изучению эпидемиологии КВЭ на отдельных территориях, работ по дифференцированной оценке проявлений заболеваемости КВЭ у детей и взрослых, за исключением интенсивности и клинического течения, мы не встретили.

Изменились в многолетней динамике и условия заражаемости. Если в 90-е годы доля больных, у которых контакт с клещом происходил на дачных участках, была лишь 19 %, то к 2010 г. она составила уже 51 % [51]. В большинстве современных публикаций отмечается, что заражение людей происходит преимущественно во время отдыха, при посещении дачных участков, во время сбора ягод и грибов в лесу. Большую роль играет выросшая мобильность населения, связанная с ростом личного автотранспорта, что также способствует посещению населением природных очагов КВЭ [17, 21]. Публикаций, характеризующих условия заражения КВЭ детей в доступной нам мы не встретили.

## **1.2. Специфическая профилактика клещевого вирусного энцефалита**

История создания вакцины против КВЭ началась с момента открытия возбудителя. В 1938 г. Н.В. Каган, Е.Н. Левкович и А.А. Смородинцев начали работать над получением противоклещевой вакцины. Ими была создана первая мозговая инактивированная формалином вакцина на основе дальневосточного

штамма «Софьин» вируса КВЭ (вакцины I поколения) [50]. Вакцина характеризовалась высокой профилактической эффективностью. Так, среди 925 привитых данной вакциной было зарегистрировано только 2 легких случая КВЭ, в то время как у непривитых было зарегистрировано около 30 случаев этой инфекции, 7 из которых закончились летальным исходом [30]. Несмотря на очевидную эпидемиологическую эффективность, вакцина вызывала достаточно большое количество неблагоприятных побочных реакций у привитых лиц, что диктовало необходимость поиска более безопасных подходов в разработке вакцины. В 1950-1960-х годах разработана вакцина против КВЭ на основе культуры клеток куриных эмбрионов для репродукции вируса, что явилась значительным шагом к улучшению качества вакцинного препарата (вакцины II поколения) [89]. Однако громоздкая схема вакцинации, кратковременный гуморальный иммунитет у лиц, привитых инактивированной формалином жидкой культуральной вакциной, постоянно стимулировали исследовательские работы по созданию более активных в иммунологическом плане вакцин. А.А. Смородинцевым и А.В. Дубовым была создана живая вакцина на основе аттенуированного штамма Еланцев [11,12]. Этот штамм был изолирован из крови человека на территории Сибирского региона. Однако, из-за тяжелых осложнений, возникших у 35 привитых в процессе массовой иммунизации населения, она была отменена [50]. В 60-е годы Д.К. Львов с соавт. показали возможность эффективного применения инактивированной культуральной вакцины для профилактики КВЭ в высоко эндемичных районах. В 80-е годы был разработан вариант концентрированной, очищенной и лиофилизированной вакцины [89]. В полевых испытаниях установлена ареактогенность и высокая иммунологическая эффективность этой вакцины [22, 28]. Технология очистки в последние годы была усовершенствована и в настоящее время вакцина практически не содержит балластных белков (вакцины III поколения) [28, 55]. Продолжаются работы по поиску наиболее безопасных и высокоэффективных вакцин [6, 34, 60, 61, 67, 175, 180, 181] нового поколения на основе современных генно-инженерных технологий, в том числе для иммунизации детей.



Все вакцины, используемые в настоящее время, имеют одинаковую технологию репродукции ВКЭ в культуре клеток куриного эмбриона с последующей инактивацией вируса с помощью формальдегида [180]. В качестве адьюванта во всех вакцинах применяют гидроокись алюминия [4]. Несмотря на схожесть технологии производства, эти вакцины имеют свои особенности. В австрийской и в российской вакцинах для сохранения активности препарата применяют человеческий сывороточный альбумин [4, 176], который не только стабилизирует вирусный антиген, но и смягчает действие на иммунную систему других компонентов вакцины, в первую очередь, адьюванта – гидроокиси алюминия. Немецкая вакцина против КВЭ не содержит дополнительных стабилизаторов (полижелина и альбумина), что выгодно отличает ее от других вакцинных препаратов, так как исключает нежелательные аллергические реакции [152]. В характеристике вакцин основной частью является степень очистки их от чужеродных белков, которые являются основными факторами реактогенности [67]. Требования к вакцинным препаратам на предмет очистки их от белковых включений постоянно ужесточаются [84]. После проведения исследований по дополнительной очистке отечественных вакцин от балластных белков были созданы вакцинные препараты, в которых содержание белков не превышает 60 мкг/мл.

В соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) использование в качестве сырья первичных культур клеток при производстве противовирусных вакцин следует ограничивать или заменять на перевиваемые культуры клеток, так как они имеют ряд преимуществ (свободны от посторонних вирусов-контаминантов, стабильны, позволяют создать, отконтролировать и стандартизовать рабочие банки клеток). Поэтому вакцины, полученные с использованием перевиваемых линий клеток более безопасным для человека, чем вакцины на первичных клеточных культурах куриного эмбриона. Одной из наиболее перспективных перевиваемых культур клеток является культура клеток Vero, разработка которой была начата с 2003 г. в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова» РАН. Для подтверждения

безопасности вакцины против КВЭ, полученной на основе клеток Vero, был проведен широкий спектр доклинических исследований на лабораторных животных. Результаты исследования показали отсутствие токсических свойств препарата как в остром, так и в подостром опыте. Показатели аллергизирующих свойств, иммунотоксичности, местного действия и мутагенности также подтвердили безопасность вакцины и ее сопоставимость по этим показателям с зарегистрированным препаратом – вакциной клещевого энцефалита, приготовленной на основе куриных эмбрионов. Вакцины клещевого энцефалита, приготовленная на перевиваемой культуре клеток линии Vero успешно прошла и клинические исследования на людях.

Все используемые сегодня вакцины приготовлены по сходной технологии репродукции ВКЭ в культуре клеток куриного эмбриона, но из различных штаммов, принадлежащих к дальневосточному (Софьин и 205) и западноевропейскому (Найдорфл и К23) субтипам этого возбудителя [50, 100, 176]. В работах Морозовой О.В. (2012 г.) было показано, что эти вакцины способны защищать человека от географически удаленных штаммов различных субтипов ВКЭ [5]. Обращает на себя внимание отсутствие вакцины, приготовленной из штамма, относящегося к сибирскому генотипу, наиболее широко распространенному на территории России.

В инструкции по применению вакцины клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова» РАН, указано, что в одной дозе вакцинного препарата содержится не более 25 мкг белка, [4]. В инструкции по применению вакцин «ФСМЕ-ИММУН-Инжект» этот показатель не обозначен [4]. В инструкции по применению вакцины «Энцеовир®» указано, что в одной дозе вакцины содержится альбумин человека - не более 250 мкг [4]. Немецкая вакцина «Энцепур® Взрослый», технология которой улучшена в 1998-2001 гг. в соответствии с европейскими стандартами качества вакцинных препаратов [4, 180], не содержит стабилизатор белковой природы, как указано в инструкции по применению. Это предопределяет более благоприятное течение

поствакцинального периода у привитых лиц [60]. Другой не менее важной особенностью свойств вакцин является количественное содержание антигена КВЭ. Вакцина «ФСМЕ-ИММУН-Инжект» содержит 2,38 мкг/доза, «ФСМЕ-ИММУН-Инжект Джуниор» в два раза меньшее число антигена - 1,19 мкг/доза, «Энцекур® Взрослый» - 1,5 мкг, «Энцекур® Детский» - 0,75 мкг, вакцина клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова» РАН – 0,9-1,5 мкг/доза антигена [4, 50, 180]. В настоящее время в России для вакцинации взрослого населения используется 5 препаратов, три из которых представлены отечественным производством («Клещ-Э-Вак» (0,5 мл), Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая, «ЭнцеВир») и две зарубежного производства («Энцекур», «ФСМЕ-Иммун Инжект»). Вакцинопрофилактика детей против КВЭ осуществляется вакцинами как отечественного производства («Клещ-Э-Вак» (0,25 мл), Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая для детей старше 4 лет), так и зарубежного производства («Энцекур® детский», «ФСМЕ-Иммун/ Инжект джуниор») [4, 134, 180]. Недостатками современных вакцин против КВЭ является необходимость их многократного введения (через каждые 3–5 лет), а также инъекционный способ введения. Противопоказания к применению всех вакцин сходны – тяжелые аллергические реакции в анамнезе на куриный белок, лекарственные вещества, а также аутоиммунные заболевания, острые и хронические заболевания органов в период обострения, злокачественные новообразования, болезни крови и др.) [6, 134, 144]. Мировой опыт разработки и использования вакцин против КВЭ показывает, что с целью уменьшения реактогенности для иммунизации детей следует использовать уменьшенную дозировку по сравнению с той, которая применяется для вакцинации взрослых. Однако, на территории РФ до 2011 года для профилактики КВЭ у детей и взрослых применялась отечественная вакцина «ЭнцеВир» производства АО «НПО» «Микроген» в дозировке 0,5 мл. Исходя из мирового опыта профилактики КВЭ АО «НПО» «Микроген», был рассмотрен

вопрос возможности применения вакцины «ЭнцеВир» у детей в дозировке 0,25 мл., которая успешно прошла доклинические исследования и была рекомендована для проведения дальнейших клинических исследований [4].

Согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинация против КВЭ показана всем группам населения, проживающим на эндемичных территориях [122, 123, 134, 180]. Вакцинация против КВЭ была включена в календарь профилактических прививок нашей страны на основании приказа Министерства здравоохранения СССР от 14.01.1980 г. № 50 "О Календаре профилактических прививок и основных положениях об их организации и проведении». Согласно нормативному документу, плановую вакцинацию проводили отдельным профессиональным группам населения, проживающего на эндемичных или энзоотичных территориях в соответствии с действующими инструкциями (наставлениями). Внеплановую (экстренную) вакцинацию проводили по решению местных органов здравоохранения. В современных условиях вакцинация против КВЭ проводится в рамках Национального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (Приложение № 2) на основании приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 21.03.2014 года №125н. Согласно этому нормативному документу, перечень лиц, подлежащих вакцинации включает население, проживающее на энзоотичных по КВЭ территориях, и прибывших в эти районы лиц, выполняющих следующие виды работ: лесозаготовка, сельскохозяйственные, строительные, гидромелиоративные и др. Привитыми также должны быть лица, работа которых связана с живыми культурами возбудителя клещевого энцефалита, посещающие эндемичные по КВЭ территории с целью туризма, отдыха, работы на садовых и дачных участках. Согласно п. 6.3.1 СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита», привитость проживающего на эндемичных по КВЭ территориях населения должна составлять не менее 95%.

Ежегодно в России вакцинируется около 3 млн. человек [18]. Многие авторы отмечают необходимость пересмотра стратегии и тактики вакцинопрофилактики КВЭ [31,39,41,50,57,73,78,85]. Благодаря проведению

комплекса профилактических мер, в том числе вакцинации, заболеваемость КВЭ в России в 2013 г. снизилась до 1,39 на 100 000 населения [5]. На территории Красноярского края при увеличении охватов школьников профилактическими прививками за счет краевых и муниципальных целевых программ, заболеваемость КВЭ детей 7-14 лет снизилась с показателя 46,1 на 100 000 населения в 2000 г. до показателя 7,2 на 100 000 населения в 2014 г. В группе дошкольников при отсутствии изменений в охватах профилактических прививок показатели заболеваемости существенно не изменились [58, 71].

В многочисленных публикациях ученых показана высокая профилактическая эффективность вакцин против КВЭ отечественного и зарубежного производства при иммунизации как совокупного, так детского и взрослого населения [6]. Так Злобин В.И. (2015 г.) при оценке иммуногенности вакцин по уровню сероконверсии после трех прививок показал, что все они достигли нормативного значения показателей от 95,0 % до 99,2 % [31]. Козлова Т.Ю. (2018 г.) в обзоре, посвященному анализу эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита, приводит и результаты по реактогенности вакцин при иммунизации, как детей, так и взрослых. В публикации отмечена высокая профилактическая эффективность вакцин (уровень сероконверсии) и при разных схемах иммунизации. Уровень сероконверсии по данным Козловой Т.Ю. колебался у детей от 91,6 % до 100 % , за исключением вакцины Клещ-Э-Вак (30,0- 75,86 %%), у взрослых – от 90 % до 100 % [4, 89].

Многие авторы отмечают необходимость коренным образом пересмотреть стратегию вакцинопрофилактики КВЭ в нашей стране, которая раньше была направлена на защиту лиц, профессионально связанных с лесом [37,39,55, 62, 70, 72,76,83, 103].

Остается открытым вопросом о необходимом уровне охвата профилактическими прививками населения в целом и групп риска, в частности, для упреждающего воздействия на заболеваемость. Маловероятно, что при зоонозной природно-очаговой инфекции заражение людей, при которой происходит через укусы клещей, нормативным уровнем охвата прививок следует

рассматривать охват в 95 %, регламентируемый для инфекций с аэрозольным механизмом передачи. Аналогичной точки зрения придерживается и Э.И. Коренберг. Он считает, что данные о высокой эффективности и целесообразности прививок при инфекциях с аэрогенным и гемоконтактным механизмом передачи нельзя переносить на природно-очаговые инфекции, при которых, человек лишь случайное звено в цепи циркуляции вируса в естественных экосистемах или биологический тупик [3, 8, 50]. В доступной нам литературе работ, определяющих необходимые объемы профилактических прививок, как у взрослых, так и детей мы не встретили.

Другие исследователи (Романенко В.В., Есюнина М.С.), описывают в работах существенное снижение заболеваемости КВЭ при проведении массовой вакцинопрофилактики и считают, что охват профилактическими прививками на эндемичных территориях должен быть не менее 95 %. [28, 90]. Злобин В.И. считает, что подход к вакцинации должен быть дифференцированным: на территориях высокого риска целесообразно ввести массовую иммунизацию против КВЭ, а на территориях низкого риска – сохранить вакцинацию лиц из групп риска (лица, постоянно контактирующие с активными очагами). Злобин В.И. предлагает для каждого эндемичного региона разработать собственную профилактическую программу, которая должна быть адаптирована к условиям региона и учитывать конкретную эпидемиологическую ситуацию [31].

Существенно отличаются подходы к вакцинопрофилактике и за рубежом. Опыт проведения массовой вакцинации против КВЭ в Австрии с 1981г. [119,133], свидетельствует о необходимости 90% охвата населения высокоэндемичных районов [110,135]. В Чешской Республике охват населения составляет 10%, при отсутствии тенденции в заболеваемости КВЭ к снижению [133,134,135,133].

Экстренная профилактика КВЭ человеческим иммуноглобулином - еще одна профилактическая мера, используемая сегодня практическим здравоохранением [31, 50, 66, 70]. Применение ее в РФ регламентируется СП 3.1.3.2352-08 и проводится лицам, не привитым против КВЭ, получившим неполный курс прививок, не имеющим документального подтверждения о

предшествующих прививках и имеющим дефекты в вакцинальном курсе. Необходимость экстренной профилактики определяется по результатам исследования клещей, на наличие антигенов возбудителя КЭ, снятых с пациентов, [90,91]. Однако применение иммуноглобулина по сей день не имеет однозначной оценки его эффективности [31, 50, 83, 134]. Так, ряд авторов приводят данные о безопасности и высокой эффективности экстренной иммунопрофилактики КВЭ в зависимости от титра применяемого препарата, используемой дозы в зависимости от массы тела и своевременности введения с момента укуса клеща [83, 114]. Они разрешены к применению не только для детей, но и для беременных и кормящих (по жизненным показаниям). В публикации Пенъевской Н.А., Злобина В.И. приведены результаты метаанализа по эффективности использования гетерологичного гипериммунного иммуноглобулина в зависимости от титра: при титре 1:640 и выше он защищает от заболевания КВЭ в 81 % случаев, а гомологичного с титром 1:80 в дозе 0,05 мл /кг – в 79 % случаев. В статье также показана высокая протективная эффективность иммуноглобулина у детей, инфицированных высокой дозой ВКЭ, и получивших препарат с титром 1:160 – 1:320, по сравнению со взрослыми, получившими иммуноглобулин в титре 1:80 – 1:160. При этом эффективность иммуноглобулина у детей снижалась при введении в сроки, превышающие 3 дня после присасывания клеща [83].

Иной точки зрения придерживаются Исаева М.П., Леонова Г.Н. Они считают, что противоклещевые иммуноглобулины содержат недостаточное количество специфических антител к ВКЭ для эффективной нейтрализации антигена при его высокой себестоимости [35, 95,96]. За рубежом отношение к применению иммуноглобулина настороженное: препарат не рекомендуется ни для экстренной профилактики КВЭ, ни для его лечения [124, 126, 146]. Его перестали использовать с середины 90-х годов XX века после публикаций о нескольких тяжелых случаях КВЭ, возникших после применения пассивной иммунизации [125, 126]. В Австрии не используют специфический гипериммунный иммуноглобулин, поскольку 90% населения этой страны вакцинировано против данной инфекции.

Таким образом, стратегия и тактика вакцинопрофилактики КВЭ на эндемичных территориях требует сегодня научного обоснования: определения охвата профилактическими прививками населения эндемичных территорий в целом, а также детей и профессиональных групп риска; установление оптимальной схемы иммунизации, формирующей напряженный иммунитет при хорошей переносимости; определение значимости экстренной иммунопрофилактики в снижении заболеваемости этой инфекции. Все эти позиции требуют дифференцированной оценки с последующими дифференцированными рекомендациями для детей и взрослых.

### **1.3. Роль неспецифической профилактики**

Впервые эффективные меры неспецифической профилактики в отношении КВЭ были предложены в 1937 г. Л.А. Зильбером и в дальнейшем реализованы на Дальнем востоке, которые включали защиту военных от иксодовых клещей с помощью правильного выбора мест размещения лагерей на территориях, свободных от клещей, проведении периодических само- и взаимоосмотров людей. Эти действия существенно снизили заболеваемость среди военнослужащих. В дальнейшем стали использовать специальную одежду при посещении очагов КВЭ (противоэнцефалитные костюмы), затрудняющую доступ клещей к открытым участкам тела, а также акарицидные обработки различного масштаба. Акарицидные обработки широко применялись в 60-70-е годы прошлого века препаратами ДДТ и ГХЦГ с применением авиации. Это привело к снижению заболеваемости КВЭ до показателя 1,1 на 100 000 населения в 1974 году. Использование препаратов ДДТ и ГХЦГ было эффективно в течение более чем одного сезона после однократной обработки территории. Однако кумулятивный



эффект, и негативное влияние на экологию привело к запрету на их применение [31].

В настоящее время неспецифические мероприятия, которые применяются для профилактики КВЭ согласно санитарным правилам 3.1.3310-15 "Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами" от 12.02.2016 включают противоклещевые (уничтожение переносчиков в природных биотопах, экологически безопасное преобразование окружающей среды) и дератизационные мероприятия (истребление мышевидных грызунов) в природных очагах, гигиеническое воспитание и меры индивидуальной защиты населения [81, 92].

К противоклещевым мероприятиям относят акарицидные обработки, которые проводятся локально с применением современных препаратов короткого срока действия на основе пиретроидов и фосфорорганических соединений [81]. Такие препараты, как «Таран 10% в.к.э.», «Байтекс 40% с.п.», «Цифокс», «Акаритокс» и др., быстро разлагаются в окружающей среде, нанося минимальный ущерб природе, по сравнению ДДТ. Обработкам подвергаются объекты массового отдыха, детские загородные оздоровительные учреждения, базы отдыха, профилактории, санатории, парки, скверы и другие места досуга и отдыха. Доказательством их эффективности служит отсутствие укусов клещами и заболеваемости КВЭ на территориях, где были проведены акарицидные обработки [80]. Однако, высокая стоимость и необходимость в ряде случаев повторного применения в течение одного сезона ограничивают проведение акарицидных обработок. Вместе с тем, локальные акарицидные обработки не могут оказать существенного влияния на эпизоотический процесс КВЭ. Акарицидные обработки должны применяться в комплексе с другими неспецифическими мерами: благоустройством и расчисткой лесных массивов, санитарными рубками леса, прореживанием кустарников, скашиванием травы, удалением сухостоя, свалок строительного и бытового мусора в пригородных территориях и непосредственно в населенных пунктах [22, 94], а также специфической профилактикой КВЭ [6].

Немалую роль в профилактике КВЭ играют дератизационные мероприятия, направленные на снижение численности прокормителей клещей. В настоящее время это достигается путем истребления грызунов на территориях массового отдыха людей, оздоровительных учреждений, свалок мусора, баз отдыха и т.д. [107,108, 109, 110, 111]. Грызуны активно заселяют городские территории ближе к осени, весной – близлежащие поля, поэтому вынужденные и плановые мероприятия по дератизации не контролируют годовую динамику численности грызунов [77]. В сложившейся ситуации ряд авторов предлагает проводить дератизацию постоянно с использованием антикоагулянтов и механических средств [72], хотя регламентировано санитарными правилами обработка территорий оздоровительных учреждений, базах отдыха и других территорий 2 раза в год (осенью и весной). Однако проведение массовой дератизации не представляется возможным в виду отсутствия финансирования и доступности организаций при одномоментных работах, поэтому это вопрос до сих пор остается спорным.

Индивидуальная защита населения, как мера профилактики заболеваемости КВЭ, разрабатывается с начала изучения экологии переносчиков и этиологии возбудителя инфекции [31,23, 48]. К ним относятся использование санитарно-просветительской работы, репеллентов, акарицидных препаратов, соблюдение определенных правил поведения во время пребывания в лесу и на природе, применение специальной одежды. Важную роль в рамках реализации мероприятий неспецифической профилактики играет санитарно-просветительская работа среди населения, направленная на формирование у проживающих на территории очагов КВЭ людей представлений о способах заражения инфекции, путях и механизмах передачи возбудителя, особенностях течения КВЭ. Так, по мнению Н.И.Шашиной качественная санитарно-просветительская работа является обязательным условием внедрения профилактических мероприятий в практику здравоохранения. В настоящее время потенциал санитарно-просветительской работы среди населения, изучен недостаточно (до 55 %), а для детей остается совершенно неизученным [64, 112, 134] .

Репеллентные и акарицидные препараты для индивидуального пользования широко представлены на российском рынке. Они выпускаются в виде кремов, эмульсий, спреев, аэрозолей и т.д. Многообразие торговых названий репеллентов и акарицидных препаратов с разным содержанием действующего вещества и различными способами использования позволяет потребителю выбрать наиболее подходящие средства, к числу которых на данный момент относятся препараты «Претикс», «Максимум-антиклещ», «Медифокс-антиклещ», «Фумитокс-антиклещ», «Бриз-антиклещ», «Антор», «Цифокс», «Галл-РЭТ», «Рефтамид максимум», «ДЭТА-ВОККО», «ДЭТА-ПРОФ», «Анти-Клещ спрей репеллент», «Офф детский», «Москитол», «Бибан», и другие [109]. Исследования показали, что репелленты, нанесенные на кожу, способны отпугивать около 20% клещей, попадающих на открытые участки кожи человека, а нанесенные на одежду, эффективны в 50-98% случаев нападения иксодовых клещей, то есть полную защиту от укусов клещей применение химических средств не обеспечивает [109]. Исследований по эффективности применения химических средств при профилактики КВЭ у детей в доступной нам литературе, мы не встретили.

Согласно пункту 8.3.1. Санитарных правил 3.1.2352-08 "Профилактика клещевого вирусного энцефалита" проведение само- и взаимоосмотров регламентируется каждые 10-15 минут. Публикаций по оценке эффективности само- и взаимоосмотров у детей и взрослых в литературе тоже отсутствуют.

Наиболее простой способ защиты от клещей – это использование защитной одежды. Если таковая отсутствует, согласно пункту 8.3.2. Санитарных правил 3.1.2352-08 "Профилактика клещевого вирусного энцефалита" население может одеваться в одежду, облегчающую быстрый доступ для обнаружения клеща. В 2010 г. было начато производство костюма «Биостоп» для лиц, чья деятельность связана с работой в лесу, и населения. Клинические исследования показали высокую эффективность костюма «Биостоп» в отношении нападения клещей, в котором благодаря специальным складкам на брюках и рукавах создают препятствия для передвижения клещей по одежде. Кроме того, ткань костюмов импрегнируется акарицидными препаратами, приводящими к гибели

членистоногих. [3, 115]. Однако массовое его применение среди населения ограничено в связи с большой стоимостью. В 2013 году в ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора был разработан ГОСТ Р 12.4.296-2013 «Одежда специальная для защиты от вредных биологических факторов (насекомых и паукообразных). Общие технические требования. Методы испытаний». В нем указано, что производители защитной одежды обязаны проходить оценку ее эффективности, однако пока ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора выдал только одно положительное заключение – на комплекты одежды коллекции "Биостоп" для взрослых и детей производства Группы компаний «Энергоконтракт».

По мнению Э.И. Коренберга массовое применение индивидуальных защитных мер представляет собой возможность управления эпидемическим процессом, оказывая влияние на заболеваемость КВЭ [51]. Индивидуальная неспецифическая профилактика - это одно из перспективных мероприятий работы по снижению заболеваемости населения. Однако, научные исследования по оценке эффективности неспецифических индивидуальных средств защиты с использованием методологии доказательной медицины отсутствуют.

Таким образом, при всем разнообразии эпидемических проявлений эпизоотического процесса и достаточной изученности их среди населения в целом, эпидемические проявления КВЭ у детей остаются неизученными, хотя именно проявления заболеваемости определяют стратегию и тактику профилактических мероприятий. Не достаточно изучены в современных условиях условия заражаемости, факторы риска инфицирования детей и значимость специфических и неспецифических мер защиты.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### 2.1. Материалы исследования

Характеристика материалов исследования для решения поставленных задач представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Материалы исследования

№ п/п	Наименование объекта и материала исследования	Годы	Кол-во наблюдений	Задачи исследования
1	2	3	4	5
1.	Данные официальной статистики по заболеваемости населения КВЭ ФБУЗ «ЦГ и Э в ПК» (формы № 1, № 2 «Сведения об инфекционных паразитарных заболеваниях по Пермскому краю»	1953-2016 гг.	27226 единиц	Сравнительная оценка эпидемических проявлений эпизоотического процесса КВЭ у детей, взрослых и совокупного населения ПК
2	Данные официальной статистики о количестве привитых против КВЭ совокупного,	1985-2016 гг.	5903357 привитых	Оценка значимости профилактических прививок для предупреждения заболеваемости КВЭ у детей, взрослых и

	детского и взрослого населения ФБУЗ «ЦГ и Э в ПК» (ф.№5 «Сведения о профилактических прививках»)			совокупного населения
3.	Данные официальной статистики об объемах проведенных акарицидных и дератизационных обработок ФБУЗ «ЦГ и Э в ПК» (ф.№27 «Сведения о дезинфекционной деятельности»)	1985- 2016 гг.	63380 единиц	Оценка значимости объемов акарицидных и дератизационных обработок для предупреждения заболеваемости КВЭ у детей, взрослых и совокупного населения
4	Журналы учета ФБУЗ «ЦГ и Э в ПК» обратившихся в МО ПК по поводу укусов клещей	2006-2016 гг.	224724 единиц	Оценка профилактической эффективности серопротекции у детей, взрослых и совокупного населения
5	Результаты исследований клещей на зараженность вирусом клещевого энцефалита из природных биотопов, полученные в лаборатории ФБУЗ «ЦГ и Э в ПК»	1994-2016 гг.	12862 партий	Оценка значимости вирусофорности клещей, выловленных из природных биотопов как фактора риска заболеваемости КВЭ детей, взрослых и совокупного населения
6	Результаты исследований клещей на зараженность вирусом клещевого энцефалита, снятых с пострадавших людей, полученные в лаборатории ФБУЗ «ЦГ и Э в ПК»	2004-2016 гг.	203119 (пробы)	Оценка значимости вирусофорности клещей, снятых с пострадавших людей как фактора риска заболеваемости КВЭ детей, взрослых и совокупного населения
7	Результаты исследований клещей на наличие	2013-2016 гг.	1923 единиц	Оценка вирусофорности клещей, снятых с

	антигена вируса клещевого энцефалита лаборатории ФБУЗ «ЦГ и Э в ПК» (регистрационные журналы)			пострадавших людей, покусанных клещами, дифференцированная оценка условий заражения детей и взрослых КВЭ
8	Результаты исследований сывороток крови взрослого и детского населения ПК на наличие антител к вирусу клещевого энцефалита, полученные лаборатории ФБУЗ «ЦГ и Э в ПК»	2009-2015гг.	3500 сывороток	Оценка популяционного иммунитета к ВКЭ населения ПК
9	Карты эпидемиологического обследования эпидемических очагов	2008-2016 гг.	1500 карт	Оценка клинического течения КВЭ у детей и взрослых и дифференцированная оценка условий заражения ВКЭ детей и взрослых
10	Анкеты по вопросам информированности и использования населением индивидуальных неспецифических мер профилактики КВЭ	2012-2015 гг.	400 штук	Оценка эффективности индивидуальных неспецифических мер профилактики КВЭ у детей и взрослых
11	Привитые дети от 3 до 17 лет против КВЭ:	2011-2012 гг.	170 человек	Оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности детской отечественной вакцины против КВЭ «ЭнцеВир Нео®» и зарубежной вакциной «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор»

12	Иммунобиологические лекарственные препараты:	2011-2012 гг.	340 доз	
12.1	<p>Вакцина против КВЭ «ЭнцеВир Нео<sup>®</sup> детский» производства «НПО «Микроген» Состав: В 1 дозе (0,25 мл) содержится:</p> <p>Активный компонент: инактивированный антиген вируса клещевого энцефалита.</p> <p>Адьювант: алюминия гидроксид 0,15 - 0,25 мг.</p> <p>Стабилизатор: сахараза 10-15 мг, альбумин человека 0,10 - 0,12 мг. Соли буферной системы: натрия хлорид, натрий фосфорнокислый двузамещенный двадецигидратный, натрий фосфорнокислый однозамещенный двуводный.</p> <p>Спецификация: ампулы по 0,25 мл.</p> <p>Производитель: ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Томск «НПО «Вирион».</p>	2011-2012 гг.	174 дозы	Сравнительная оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности детской отечественной вакцины против КВЭ «ЭнцеВир Нео <sup>®</sup>



12.2	<p>Вакцина «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» Состав: В 1 дозе (0,25 мл) содержится: инактивированный антиген вируса клещевого энцефалита, размноженного в культуре клеток куриного эмбриона 1,19 мкг, вспомогательные вещества.</p> <p>Спецификация: суспензия для внутри мышечного введения в шприце 0,25 мл по 1 штуке в упаковке.</p> <p>Производитель: Baxter (Австрия).</p>	2011-2012 гг.	166 доз	Сравнительная оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности зарубежной вакцины против КВЭ «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор»
13.	Образцы крови детей 3-17 лет	2011-2012 гг.	240 образцов	Оценка содержания IgG к ВКЭ у привитых детей
14.	Тест - системы «Вектор ВКЭ – IgG»	2011-2012 гг.	680 единиц	
15.	Медицинские карты дошкольников и школьников (форма 026/у-2000)	2003-2013гг.	778 карт	Оценка частоты возникновения поствакцинальных реакций и осложнений при иммунизации детей вакцинами против КВЭ

## 2.2. Методы исследования

При выполнении работы использовались эпидемиологические, иммунологические, клиничко – лабораторные, социологические и статистические методы исследования.

### *2.2.1. Эпидемиологические методы исследования*

#### 2.2.1.1. Эпидемиологические наблюдательные описательно-оценочные исследования.

Эпидемиологические наблюдательные описательно – оценочные методы исследования были использованы нами при оценке проявлений заболеваемости (интенсивность, динамика (многолетняя и внутригодовая), распределение по территории, структура), привитости населения, условий заражения и факторов риска инфицирования населения.

Дифференцированная оценка многолетней динамики заболеваемости КВЭ детей и взрослых, а также совокупного населения с определением многолетней эпидемической тенденции проводилась по методике кафедры эпидемиологии и дезинфектологии СПбМАПО [87]. Выраженность тенденции оценивали по критериям, предложенным В.Д. Беляковым с соавторами (1985 г.): при темпе снижения (прироста) от 0 до  $\pm 1,0$  заболеваемость считалась стабильной; при темпе снижения (прироста) от 1,1% до  $\pm 5,0\%$  тенденция динамики заболеваемости - умеренная; при темпе снижения (прироста) от 5,1% и более тенденция выраженная [9]. Анализ многолетней динамики заболеваемости КВЭ детей и взрослых включал также оценку цикличности с определением периодов высокого и низкого уровней заболеваемости, амплитуды колебаний и продолжительности циклов [14, 15, 87].

Внутригодовая динамика заболеваемости КВЭ изучена по методике, предложенной В.И Речкиным с соавт. (1989г.) с определением типовой

помесячной динамики заболеваемости, верхнего предела круглогодичной заболеваемости и сезонной активизации эпидемического процесса.

Проводился расчет среднемесячного многолетнего уровня за анализируемый период, среднеквадратичного отклонения от среднемесячных показателей, среднемноголетнего взвешенного минимального показателя и резко отличающихся величин с использованием критерия Шовене [88].

Территориальное распределение заболеваемости и определение эпидемиологических зон риска заражения проведено в соответствии с критериями В.К.Ястребова [121]. Степень риска заражения в ландшафтно-климатических подзонах ПК определялась на основе оценки доли показателей с данным риском заражения в той или иной подзоне. К эпидемиологическим зонам высокого риска заражения относились территории (подзоны), где более 51 % показателей свидетельствовали о высоком риске заражения.

Оценка возрастной структуры заболеваемости КВЭ и структуры заболевших по клиническим проявлениям у детей и взрослых в многолетней динамике проведена с расчетом экстенсивных и интенсивных показателей [14].

Дифференцированная оценка условий заражаемости и вирусофорности клещей среди детей и взрослых была проведена на основе случайной (каждый десятый взрослый и каждый пятый ребенок) репрезентативной выборки из генеральной совокупности лиц, обратившихся в лабораторию ФБУЗ «ЦГ и Э» по поводу укусов клещей в экстенсивных показателях.

Сбор иксодовых клещей для определения численности и наличия возбудителя КВЭ проводился на стационарных маршрутах, расположенных, преимущественно, в подзоне южной тайги, а также при разовых обследованиях путем сбора клещей с движущегося учетчика и флага (или волокуши) из вафельной ткани размером 60x100 см. Длина древка для флага подбиралась по росту учетчика (для волокуши 60см). Флаг, привязанный с двух сторон к древку, протаскивался по растительности. Пройденные расстояния определялись путем подсчета заранее вымеренных шагов. Видовая принадлежность клещей

определялась по морфологическим признакам по определителю Н. А. Филипповой (1997 г.) [72].

Вирусифорность клещей, снятых с людей, обратившихся в лаборатории ФБУЗ «ЦГ и Э», была проведена в ИФА и ПЦР на базе ФБУЗ «ЦГ и Э» с расчетом в интенсивных показателях.

Профилактическая эффективность вакцинопрофилактики оценивалась на основе расчета индекса эффективности (соотношение заболеваемости среди привитых и не привитых детей и взрослых), а также с использованием корреляционного и регрессионного анализа [13, 14].

Оценка частоты возникновения поствакцинальных реакций и осложнений при иммунизации детей вакцинами против КВЭ проводилась при экспертной оценке медицинских карт дошкольников и школьников в интенсивных и экстенсивных показателях.

#### 2.2.1.2. Эпидемиологические аналитические исследования

Эпидемиологическое аналитическое **ретроспективное когортное исследование** для оценки профилактической эффективности специфической профилактики было проведено среди детей и взрослых. Группу «случай» среди детей составили 559860 привитых детей, группу «контроль» - 3556198 не привитых детей. Группу «случай» у взрослого населения составили 1557819 привитых взрослых, группу «контроль» - 18220797 не привитых взрослых. Проведен расчет относительного риска. Если значение относительного риска было больше единицы, то возникновение заболевания могло быть связано с действием данного фактора; если меньше единицы, то фактор рассматривался как профилактический. Если значение относительного риска было равно единице, то данный фактор не оказывал влияния на возникновение заболевания [14, 23].

Эпидемиологическое аналитическое **ретроспективное когортное исследование** по оценке профилактической эффективности экстренной

серопротекции среди детей и взрослых включало 2 группы «случай» - 2358 детей и 5135 взрослых, получивших экстренно иммуноглобулин, и 2 группы «контроль» - 27242 детей и 144621 взрослых, не получивших специфический иммуноглобулин при укусе клеща.

Эпидемиологическое аналитическое **исследование «случай-контроль»** по оценке эффективности индивидуальных неспецифических мер профилактики КВЭ было проведено среди населения (детей и взрослых), подвергшегося и не подвергшегося нападению клещей. Группы «случай» составили 100 опрошенных родителей, дети, которых подверглись укусам клещей и 100 взрослых, подвергшихся нападению клещей. Группы «контроль» составили 100 родителей детей, у которых отсутствовали укусы клещами на момент опроса и 100 взрослых не укушенных клещами. Расчет отношения шансов (ОШ) показывал во сколько раз шанс подвергнуться нападению клеща в основной группе был больше, чем в контрольной (значение больше единицы), если значение было меньше единицы, то мера рассматривалась как значимая для профилактики нападения клещей. Если значение ОШ было равно единице, то данный фактор не оказывал влияния на предупреждение укуса клещом.

### 2.2.1.3. Экспериментальные эпидемиологические исследования

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности детской отечественной вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» для иммунизации детей проведена в условиях эпидемиологического экспериментального рандомизированного клинического сравнительного исследования.

Критериями включения в исследование явились: наличие письменного информированного согласия детей/родителей на участие в клиническом исследовании; возраст составил 3 - 17 лет, состояние здоровья (здоровы); титр антител к ВКЭ в ИФА меньше 1: 40.

Для лиц женского пола, живущих половой жизнью, в качестве критерия включения было применение эффективных методов контрацепции за месяц до, а также через два месяца после проведенных вакцинаций и отрицательные результаты теста на беременность.

Критериями невключения явились:

- Аллергические реакции на куриный белок, лекарственные вещества, компоненты вакцины или на любую предшествовавшую вакцинацию, бронхиальная астма, системные заболевания соединительной ткани;
- Наличие в анамнезе перенесенного заболевания клещевым вирусным энцефалитом либо вакцинации против клещевого энцефалита в течение трех лет до начала исследования;
- Проведенная вакцинация антирабическими вакцинами менее чем за 2 месяца до иммунизации или планируемая вакцинация антирабическими вакцинами в течение 1 месяца после последней иммунизации;
- Вакцинация любой живой вакциной в течение четырех недель, инактивированной в течение двух недель, предшествующих вакцинации;
- Хирургическая или функциональная аспления;
- Выраженные врожденные дефекты или серьезные хронические заболевания, включая любые клинически значимые хронические заболевания легких, почек, сердечно-сосудистой, нервной системы, психиатрических заболеваний или метаболических нарушений, подтвержденных данными анамнеза или объективным обследованием;
- Соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации;
- Хронические заболевания в стадии обострения;
- Наличие острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний на момент включения в исследование;
- Острые лихорадочные состояния любой этиологии;
- Наличие в анамнезе лейкоза, онкологических заболеваний, желтой лихорадки или положительной реакции на ВИЧ-инфекцию, сифилис, гепатиты В и С;

- Длительное применение (более 14 дней) иммунодепрессантов или других иммуномодулирующих препаратов в течение шести месяцев, предшествующих исследованию;
- Любое подтвержденное или предполагаемое иммуносупрессивное или иммунодефицитное состояние;
- Дети, получавшие препараты иммуноглобулина или препараты крови в течение последних 90 дней до начала исследования;
- Эпилепсия с частыми припадками, фебрильные судороги;
- Диабет, тиреотоксикоз и другие заболевания эндокринной системы;
- Лица, имеющие в анамнезе следующие заболевания: экзема и другие кожные заболевания, локализованные поражения кожи;
- Хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков (для детей старшей возрастной группы);
- Лечение глюкокортикостероидами, в том числе малыми дозами, а так же местное применение препаратов, содержащих стероиды;
- Беременность, период лактации (для детей старшей возрастной группы);

При наличии хотя бы одного из них ребенок не допускался на вакцинацию.

В процедуре скрининга приняли 247 детей. В исследование были включены 170 детей, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения. Рандомизация проводилась методом конвертов. Каждому ребенку был присвоен индивидуальный номер. Далее, вскрывался конверт с информацией соответствующий присвоенному номеру. Внутри конверта находился номер группы, в которую рандомизирован ребенок. Регламент иммунизации назначался согласно информации внутри конверта.

Все включенные дети были рандомизированы на 4 группы:

- группа 1 (группа наблюдения)– 42 ребенка иммунизированы вакциной «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» двукратно с интервалом 14 суток (экстренная схема вакцинации);

- группа 2 (группа наблюдения)– 45 детей иммунизированы вакциной «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» двукратно с интервалом 60 суток (плановая схема вакцинации);

- группа 3 (группа сравнения)– 44 ребенка вакцинированы вакциной «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» с интервалом 14 суток (экстренная схема вакцинации);

- группа 4 (группа сравнения)– 39 детей вакцинированы вакциной «ФСМЕ-ИммунИнжект/Джуниор» двукратно с интервалом 60 суток (плановая схема вакцинации).

Вакцины вводились двукратно, внутримышечно (в дельтовидную мышцу) в дозе 0,25 мл по схемам 0-14 суток и 0-60 суток в соответствии с номером группы.

Реактогенность вакцины оценивалась по числу выявленных системных и местных поствакцинальных реакций, степени их выраженности и длительности проявления. Оценка проводилась в течение 43 дней поствакцинального периода для детей групп 1 и 3 и 89 дней – для группы 2 и 4. После вакцинации за детьми было установлено активное клиническое наблюдение в течение 20 минут и через 2 и 6 часов после вакцинации. В течение с 6 до 12 часов после вакцинации родителям были сделаны телефонные звонки. В течение первых 5 дней после каждой вакцинации у всех детей проводился физикальный осмотр и осмотр места введения вакцины, измерение артериального давления (АД), температуры, ЧСС и ЧДД.

С 6 по 13 сутки родители детей групп 1 и 3 и с 6 по 59 сутки родители детей групп 2 и 4 самостоятельно заполняли Дневники самонаблюдения для регистрации местных и системных реакций при их возникновении. На 14 сутки или 60 сутки, соответственно, была проведена 2-ая вакцинация препаратами, согласно рандомизации и информации внутри конверта. С 19 по 43 сутки родители детей групп 1 и 3 и с 65 по 89 сутки родители детей групп 2 и 4 самостоятельно заполняли Дневники самонаблюдения для регистрации местных и системных реакций при их возникновении. Через месяц после второй вакцинации (44 сутки после первой вакцинации для групп 1 и 3 и 90 сутки – для групп 2 и 4)



родители с детьми сдали Дневники самонаблюдения. У детей была проведена общая оценка статуса здоровья.

Системные реакции оценивались по степени повышения температуры и выраженности проявлений интоксикации (повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, боль в глазных яблоках, артралгия, миалгия, тошнота, боли в животе, диарея).

К слабой системной реакции относили температуру от 37,0°C до 37,5°C, при отсутствии симптомов интоксикации; к средней – от 37,6°C до 38,5° С, с умеренно выраженной интоксикацией и к сильной - выше 38,6 ° С, с ярко выраженными симптомами интоксикации.

Оценку выраженности местных реакций проводили по величине гиперемии, отека, инфильтрата. Слабой реакцией считалась гиперемия в диаметре до 5 см или инфильтрат в месте инъекции до 2,5 см. Средней степени реакция – при гиперемии более 5 см, инфильтрат – от 2,6 до 5 см. Реакция считалась сильной при гиперемии более 8см или инфильтрате – более 5 см. Слабой степени реакцией считалась боль, у которой была слабовыраженная симптоматика, средней степени реакция- боль, которая заметно нарушала нормальную ежедневную деятельность ребенка, сильной степени реакция – боль, которая препятствовала нормальной ежедневной деятельности.

Наблюдение и регистрация нежелательных явлений, проводили проспективно в течение 194 дней для детей группы 1 и 3 и 240 дней для детей групп 2 и 4 с момента первой иммунизации путем опроса и осмотра детей при каждом посещении. Степень интенсивности или выраженности нежелательных явлений оценивали как слабую, если у привитого появлялись слабовыраженные симптомы, среднюю - при наличии симптомов, заметно нарушающих нормальную деятельность ребенка, сильную, если симптомы препятствовали ежедневной деятельности ребенка.

### *2.2.2. Иммунологические методы исследования*

Оценка иммуногенности новой отечественной вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» проводилась на основании определения титров противоклещевых антител в сыворотке крови в ИФА (тест-система ВектоВКЭ – IgG) по следующим показателям: среднегеометрическому титру антител (СГТ), уровню сероконверсии (удельный вес лиц у которых произошло 4-х кратное нарастание титра антител по сравнению с исходным уровнем (1:40)) и серопротекции (процент лиц, у которых титр антител после вакцинации составил 1:100 и выше) на 14,44 и 194 сутки поствакцинального периода у детей групп 1 и 3 и на 60, 90, 240 сутки - у детей групп 2 и 4. Фактор сероконверсии (кратность прироста среднегеометрического значения титров антител после вакцинации относительно исходного) определялся в аналогичные сроки как и уровень сероконверсии. Нормативным уровнем для сероконверсии явился уровень 70%.

### *2.2.3. Клинико-лабораторные методы исследования*

В целях оценки безопасности иммунизации были проведены следующие лабораторные исследования: общий анализ мочи (ОАМ), общий анализ крови (ОАК), биохимическое исследование крови. Образцы крови объемом (5 мл) брали на первом визите до начала иммунизации, затем на 5, 14, 44 день после иммунизации у детей групп 1 и 3 и на 5, 60, 90 сутки после иммунизации у детей групп 2 и 4. После центрифугирования 1,5 мл крови сыворотки разделяли на 3 пробирки «Эппендорф» (емкостью по 500 мкл каждая, последнюю из которых заполняли остаточным объемом), маркировали и хранили при температуре - 20<sup>0</sup>С и использовали в дальнейшем для серологических исследований.

В общем анализе крови определяли количество эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, нейтрофилы, базофилы, тромбоциты, эозинофилы, моноциты, лимфоциты и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Биохимические исследования включали определение аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспартат-аминотрансферазы (АСТ), общего билирубина, глюкозы.

Общий анализ мочи предусматривал определение удельного веса, рН, белка, глюкозы, лейкоцитов, эритроцитов, солей.

Рассчитывали среднеарифметические показатели и оценивали изменения показателей в динамике с учетом достоверности различий ( $p < 0,05$ ).

### *2.2.5 Социологические методы исследования*

Эффективность индивидуальных неспецифических мер профилактики КВЭ была изучена методом опроса. После представления, разъяснения респондентам цели и задач опроса, они заполняли анкеты лично (взрослые), либо родители, если ребенку было менее 14 лет. Анкета содержала общие данные (пол, возраст), а также вопросы, направленные на выявление знаний об индивидуальных неспецифических мерах профилактики КВЭ и применении их на практике (Приложение 1). С помощью анкеты были изучены такие индивидуальные неспецифические меры профилактики КВЭ у взрослых и детей, как использование химических средств индивидуальной защиты, само- и взаимоосмотры, ношение специальной одежды.

### *2.2.6. Статистические методы исследования*

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ «Анализ популяционной заболеваемости» «Прививки», ARM 2000 «Персонифицированный учет заболеваемости» и пакета статистических программ «BIOSTAT» для Windows (Microsoft), «Statistica 6.0» применимо к методам параметрической и непараметрической статистики. При анализе полученных результатов определяли среднюю арифметическую и ее ошибку ( $M \pm m$ ). Оценка статистической достоверности различий двух независимых выборок определяли с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически значимой считали величину  $p < 0,05$ . Достоверность различий при оценке качественных признаков выполняли с использованием критерия Фишера и

вычислением Хи-квадрата. Количественные и качественные показатели во всех группах соответствовали критериям нормального распределения. Для оценки достоверности связи между фактором риска и исходом в исследовании «случай-контроль» рассчитывали отношение шансов (ОШ) и соответствующие доверительные интервалы (95% ДИ). Для оценки факторов риска в когортном исследовании рассчитывали относительный риск (ОР) и соответствующие доверительные интервалы (95% ДИ). Наличие связи между явлениями определяли с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона. В зависимости от значения коэффициента корреляции сила связи интерпретировалась следующим образом:  $r = 0,1 - 0,29$  – слабая,  $r = 0,3 - 0,69$  – средняя,  $r = 0,7-1,0$  – сильная. В работе был использован коэффициент детерминации  $R^2$ . Оценку влияния фактора на заболеваемость определяли с помощью однофакторной и многофакторной регрессионной модели. Построение математических моделей проводилось на основе использования метода множественной регрессии.

## **ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ**

### **3.1 Сравнительная характеристика эпидемических проявлений клещевого вирусного энцефалита у детей и взрослых**

#### **3.1.1. Интенсивность**

Заболеваемость КВЭ совокупного населения ПК за 1985 - 2016 гг. характеризовалась высокими показателями и достоверно превышала таковые по РФ. Среднемноголетний показатель заболеваемости составил  $12,8 \pm 0,7$  на 100 000 населения против 3,2 по России в целом ( $p < 0,05$ ). Максимальный уровень заболеваемости был отмечен в 1996 г. (40,1 на 100 000 населения), который превысил среднемноголетний (1985 - 2016 гг.) показатель по ПК в 3,1 раза. Минимальный - в 1985 г. (4,7 на 100 000 населения), который был ниже среднемноголетнего уровня заболеваемости в 2,7 раза (Рисунок 1).

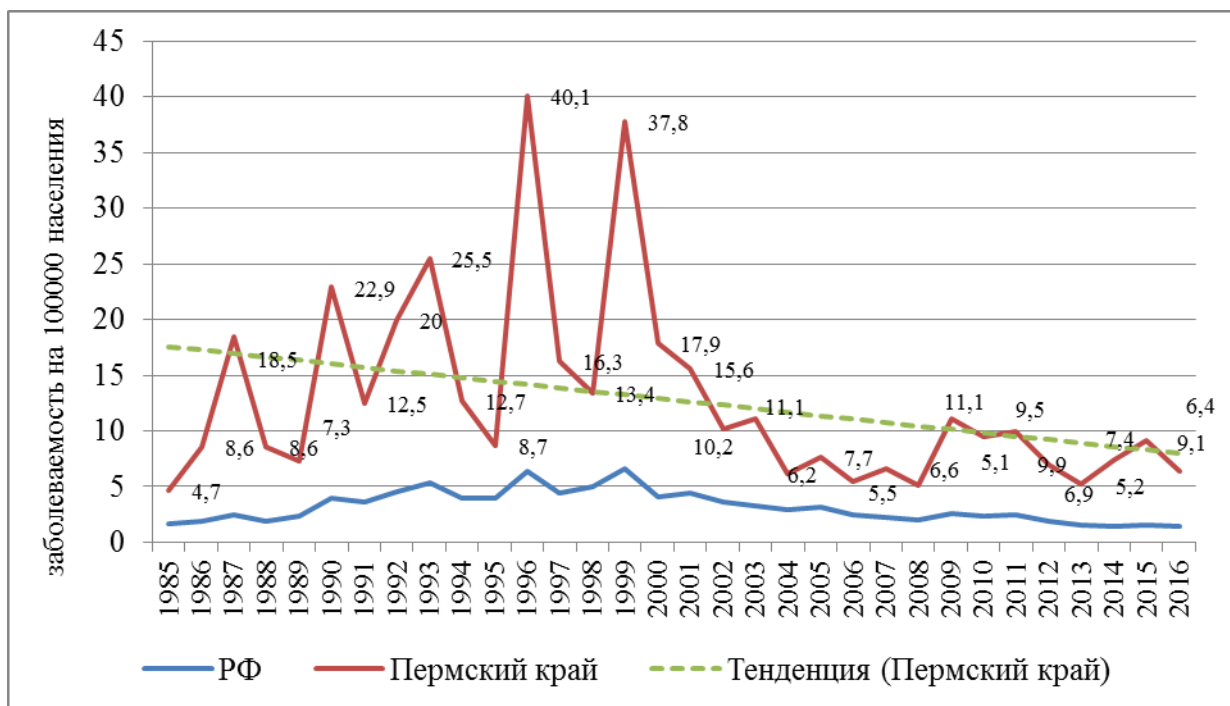


Рисунок 1 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ в ПК в сравнении с показателями по РФ за 1985-2016 гг. (в показателях на 100 000 населения)

Заболеваемость КВЭ за 1985 - 2016 гг. среди совокупного населения характеризовалась умеренной тенденцией к снижению, среднегодовой темп снижения составил - 1,2 %.

При визуальной оценке фактической кривой многолетней динамики заболеваемости было выявлено 2 периода с разными уровнями заболеваемости: 1985-2003 гг.- годы высокого и 2004-2016 гг. – годы низкого уровня заболеваемости. Первый период характеризовался высоким среднемноголетним показателем заболеваемости ( $16,4 \pm 2,2$  на 100 000 населения) и умеренной тенденцией к росту (Рисунок 2), второй период - тенденцией к стабилизации, при среднемноголетнем показателе заболеваемости  $7,4 \pm 0,5$  на 100 000 населения ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 3).

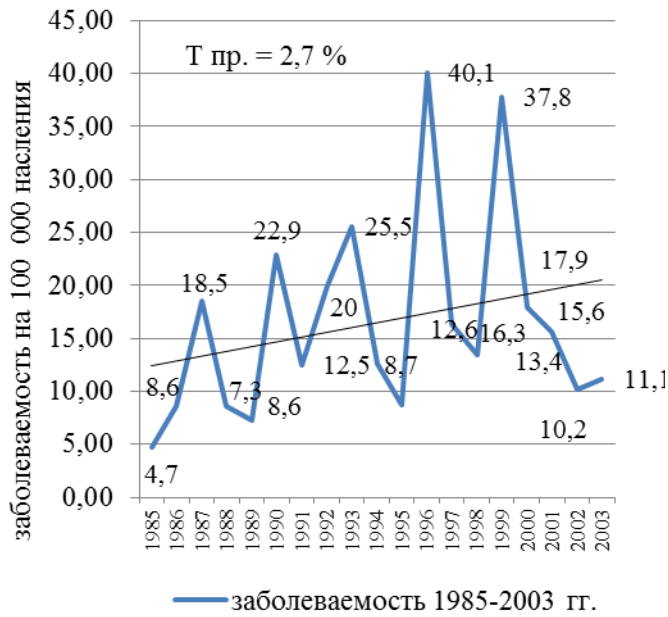


Рисунок 2 – Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ населения ПК за 1985-2003 гг. (на 100000 населения)

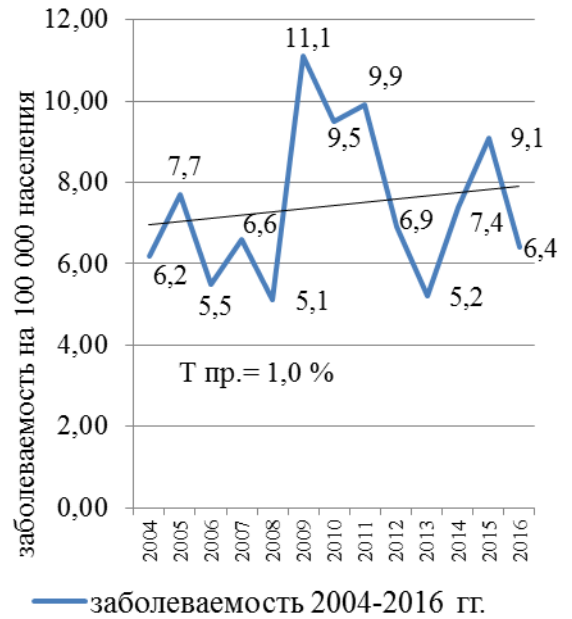


Рисунок 3 – Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ населения ПК за 2004-2016 гг. (на 100000 населения)

В возрастной структуре заболевших преобладало взрослое население, доля которого составила  $77,2 \pm 0,5$  % (диапазон колебаний от  $66,6 \pm 0,8$  % в 1999 г. до  $89,7 \pm 2,3$  % в 2014 г. ( $p < 0,05$ )). На долю детского населения пришлось  $22,8 \pm 0,8$  %. (диапазон колебаний от  $10,3$  %  $\pm 6,8$  в 2014 г. до  $33,4 \pm 2,4$  % в 1999 г. ( $p < 0,05$ )). Аналогичное распределение заболеваемости среди взрослых и детей сохранялось как в период высокого уровня заболеваемости ( $73,1 \pm 0,5$  % и  $26,9 \pm 0,5$  % соответственно), так и в период низкого уровня ( $83,4 \pm 0,8$  % и  $16,6 \pm 0,8$  % соответственно).

Однако, не смотря на то, что в общей структуре заболеваемости КВЭ дети составили только четвертую часть, сравнительная оценка заболеваемости КВЭ в ПК среди взрослого и детского населения за анализируемый период в интенсивных среднемноголетних показателях показала, что заболеваемость детей за весь период наблюдения превышала таковую среди взрослого населения:  $15,3 \pm 1,6$  на 100 000 детского населения против  $12,1 \pm 0,7$  на 100 000 населения среди взрослых ( $p < 0,05$ ) (Таблица 2).

Таблица 2 - Заболеваемость детей и взрослых в ПК за 1985-2016 гг.

Годы	Число случаев КВЭ у детей, абс.	Инцидентность на 100 000 детского населения, М	± m	Число случаев КВЭ у взрослых, абс.	Инцидентность на 100 000 взрослого населения, М	± m
1985	37	5,2	0,9	109	4,7	0,4
1986	65	9,0	1,0	198	8,5	0,6
1987	137	18,8	1,6	446	19,0	0,8
1988	68	9,2	1,0	168	7,1	0,5
1989	61	8,2	1,0	164	7,1	0,5
1990	222	30,6	2,0	514	22,1	0,9
1991	105	14,3	1,3	288	12,1	0,7
1992	162	22,3	1,7	440	18,3	0,8
1993	225	32,0	2,1	538	22,3	0,9
1994	114	16,2	1,4	283	11,8	0,7
1995	78	11,2	1,2	204	8,5	0,6
1996	324	46,0	2,5	891	38,6	1,3
1997	130	18,6	1,6	356	15,4	0,8
1998	95	15,2	1,5	302	12,7	0,7
1999	378	63,4	3,2	753	31,7	1,1
2000	162	28,5	2,2	367	15,3	0,7
2001	112	20,5	1,9	354	14,7	0,7
2002	81	15,6	1,7	226	9,3	0,6
2003	66	13,4	1,6	264	10,9	0,6
2004	29	6,2	1,1	143	5,9	0,5
2005	55	12,0	1,6	159	6,8	0,5
2006	41	9,3	1,4	110	4,7	0,4
2007	35	8,1	1,3	147	6,3	0,5
2008	27	6,3	1,1	109	4,7	0,4
2009	35	8,2	1,3	261	11,7	0,7
2010	54	12,3	1,6	199	8,9	0,6
2011	43	9,7	1,4	219	9,9	0,6
2012	27	6,0	1,1	154	7,0	0,5
2013	16	3,5	0,8	122	5,5	0,5
2014	20	4,2	0,8	174	8,0	0,6
2015	18	3,7	0,8	222	10,3	0,7
2016	22	4,4	0,8	145	6,8	0,5

Следует отметить, что до 2003 г. (период высокого уровня заболеваемости) показатель заболеваемости детского населения значительно превышал таковой у взрослого населения (среднегодовалый показатель заболеваемости детей за этот период составил  $20,9 \pm 1,8$  на 100 000 населения против  $15,3 \pm 0,8$  у взрослых ( $p < 0,05$ )). В период низкого уровня заболеваемости (начиная с 2004 г.) различия в



показателях заболеваемости детей и взрослых стали несущественными (среднегодовой показатель заболеваемости детей за 2004-2016 гг. составил  $7,8 \pm 1,3$  против  $7,4 \pm 0,6$  на 100 000 населения у взрослых ( $p > 0,05$ ),

### 3.1.2. Многолетняя динамика

Дифференцированная оценка многолетней динамики заболеваемости среди детского и взрослого населения за весь период наблюдения (32 года) не выявила существенных различий в тенденциях. Как среди детей, так и среди взрослых наблюдались умеренные тенденции заболеваемости к снижению со среднегодовым темпом убыли - 1,5 % и - 1,1% соответственно ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 4).

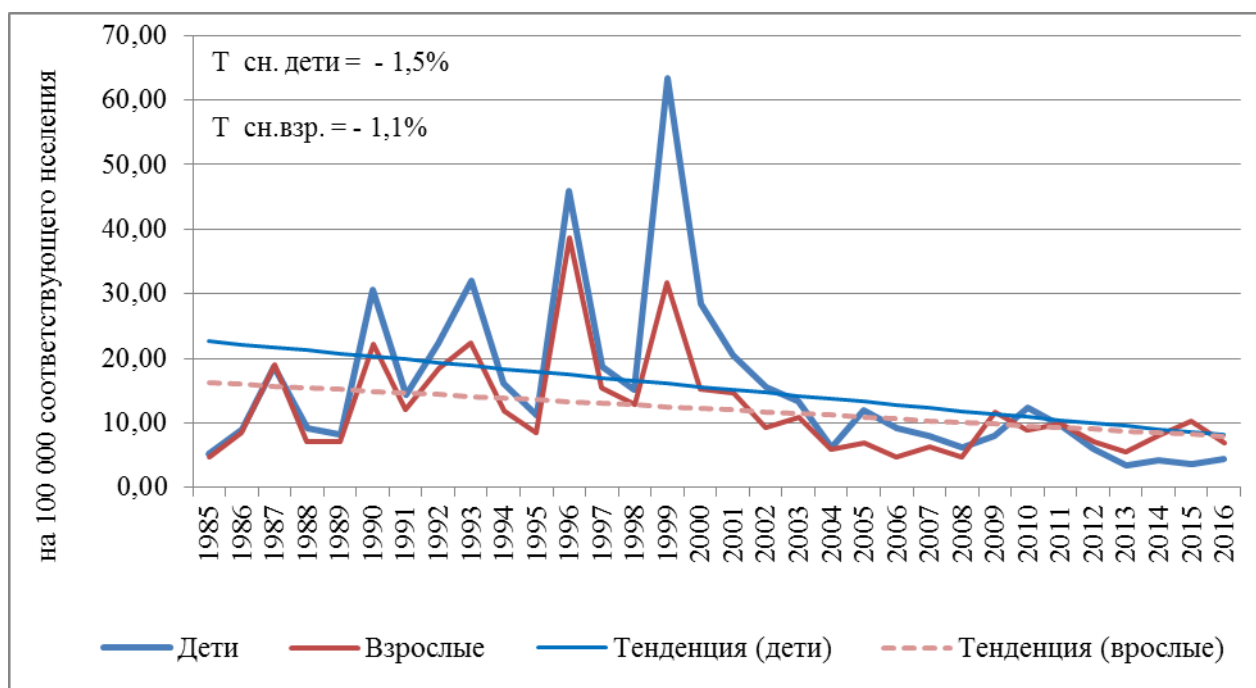


Рисунок 4 - Многолетняя динамика заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом взрослых и детей в ПК за 1985-2016 гг. (в показателях на 100 000 соответствующего населения)

Дифференцированная оценка многолетней динамики заболеваемости среди детей и взрослых в годы высокого (1985-2003 гг.) и низкого (2004-2016 гг.) уровней заболеваемости выявила существенные различия. Так, в годы высокого уровня заболеваемости, как у детей, так и у взрослых отмечались однонаправленные тенденции к умеренному росту, более выраженному среди детей (4,3 % и 2,3 % соответственно). Среднегодовой темп прироста среди детей превышал таковой у взрослых в 1,9 раза (Рисунок 5) ( $p < 0,05$ ).

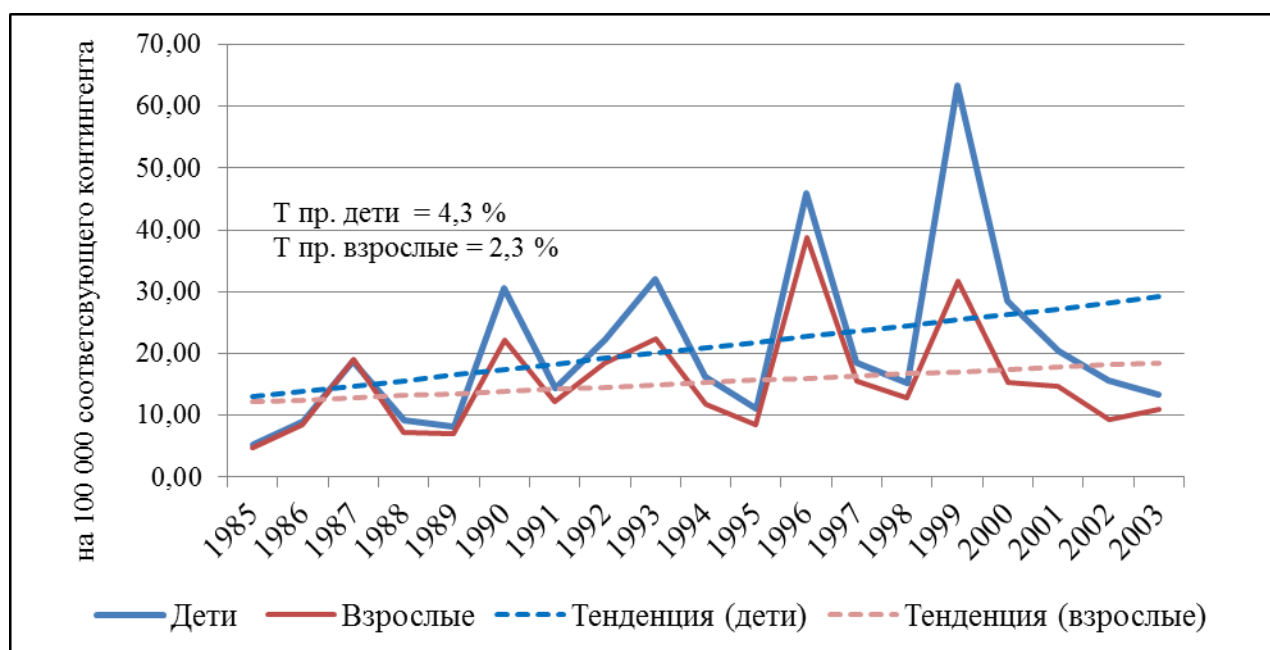


Рисунок 5 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ взрослых и детей в ПК за 1985-2003 гг. (в показателях на 100 000 соответствующего контингента)

В период низкого уровня заболеваемости среди детей отмечалась выраженная тенденция заболеваемости к снижению (среднегодовой темп снижения составил – 6,5 %), у взрослых сохранялась умеренная тенденция к росту (среднегодовой темп прироста составил 2,8%) ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 6).

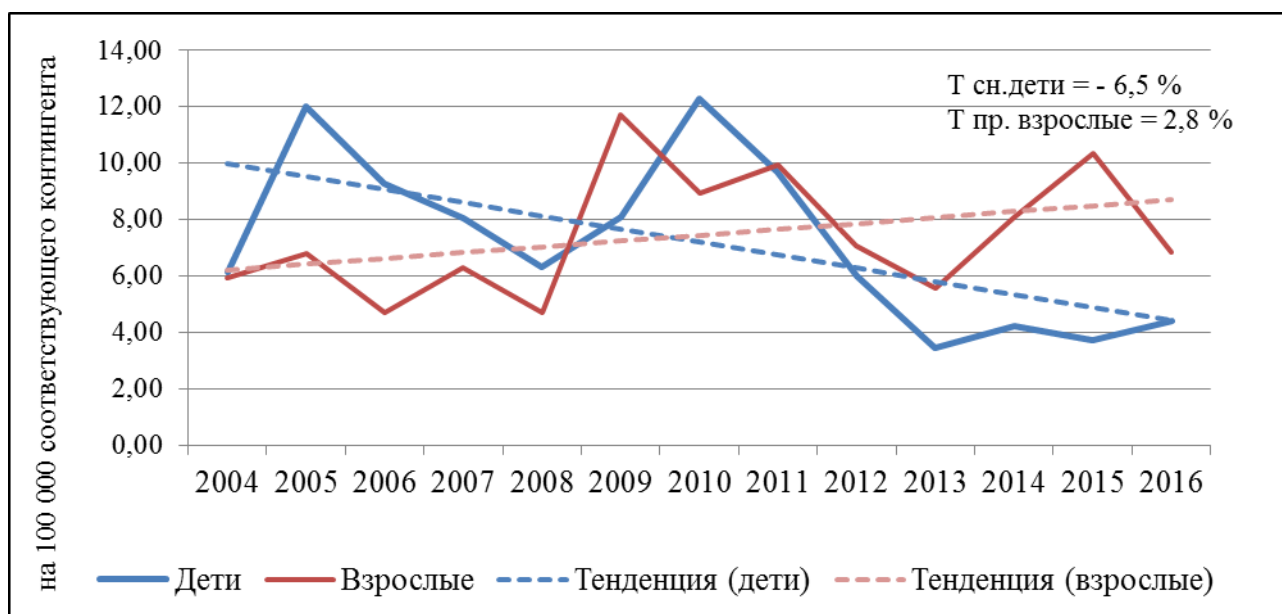


Рисунок 6 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ взрослых и детей в ПК за 2004-2016 гг. (в показателях на 100 000 соответствующего контингента)

В многолетней динамике заболеваемости КВЭ выявлена такая закономерность, как цикличность. Длительность цикла составила 33 года, он состоял из положительной (13 лет) и отрицательной (20 лет) фаз цикла. С 1990 г. наблюдается отрицательная фаза цикла (Рисунок 7).

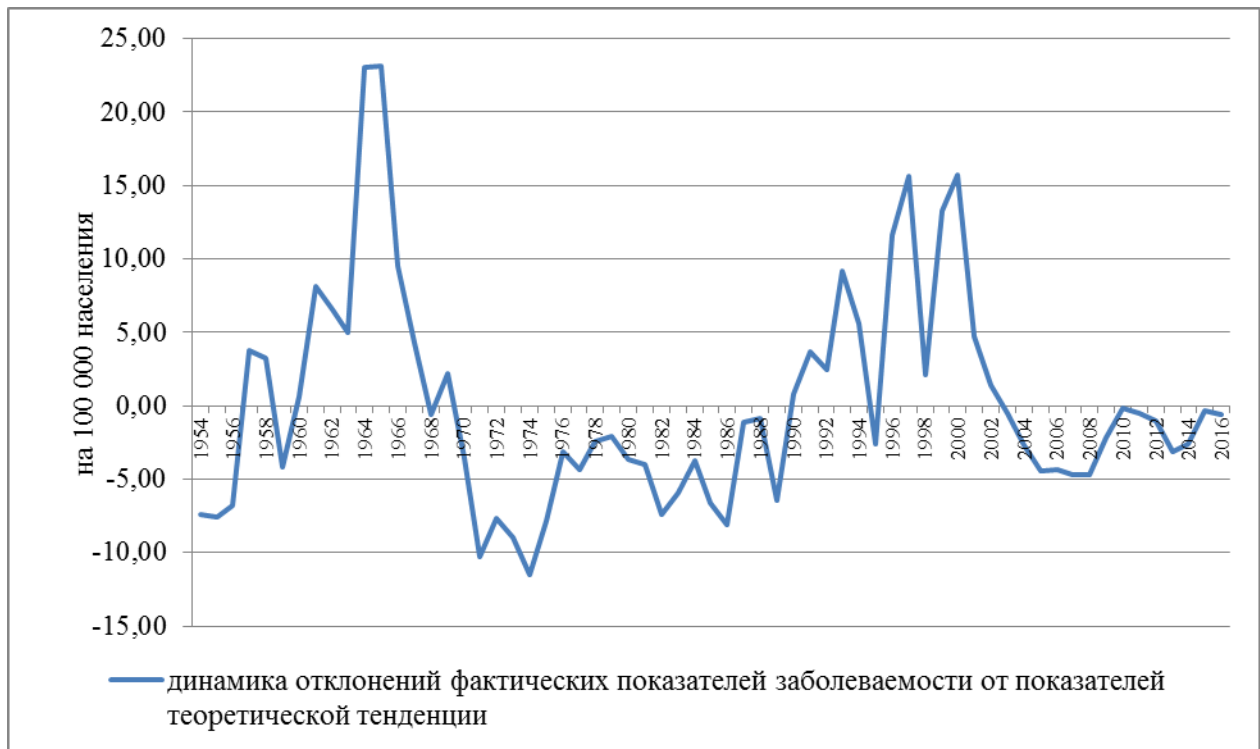


Рисунок 7 - Цикличность в многолетней динамике заболеваемости КВЭ совокупного населения ПК за 1954-2016 гг.

Дифференцированная оценка цикличности эпидемических проявлений эпизоотического процесса КВЭ среди детей и взрослых выявила у детей 3 полных цикла. Продолжительность циклов у детей колебалась в диапазоне 3-5 лет. Продолжительность отрицательной и положительной фаз циклов составила 1 год и 2 - 4 года соответственно. Продолжительность первого цикла составила пять лет: отрицательная и положительная фазы продолжительностью один год и четыре года соответственно. Второй цикл был продолжительностью 3 года (отрицательная фаза составила 1 год, положительная фаза – 2 года). При этом в динамике отмечалось нарастание амплитуды колебаний в положительной фазе цикла в 1,5 раза. Амплитуда колебаний отрицательной фазы второго цикла достоверно не изменилась. Продолжительность третьего цикла составила 4 года (отрицательная фаза цикла составила 1 год, положительная – 3 года. Амплитуда колебаний положительной фазы четвертого цикла достигла своего пика, превысив показатель предыдущего цикла в 2,6 раза. Амплитуда колебаний отрицательной фазы четвертого цикла уменьшилась в 1,3 раза по сравнению с

показателем, второго цикла. С 2002 г. наблюдалась отрицательная фаза цикла, которая составила 9 лет и в 9 раз превысила продолжительность аналогичной фазы предыдущих циклов, и в 1,7 раза амплитуду колебаний. У детей с 2011 г. по настоящее время заболеваемость находится в положительной фазе цикла (Рисунок 8).

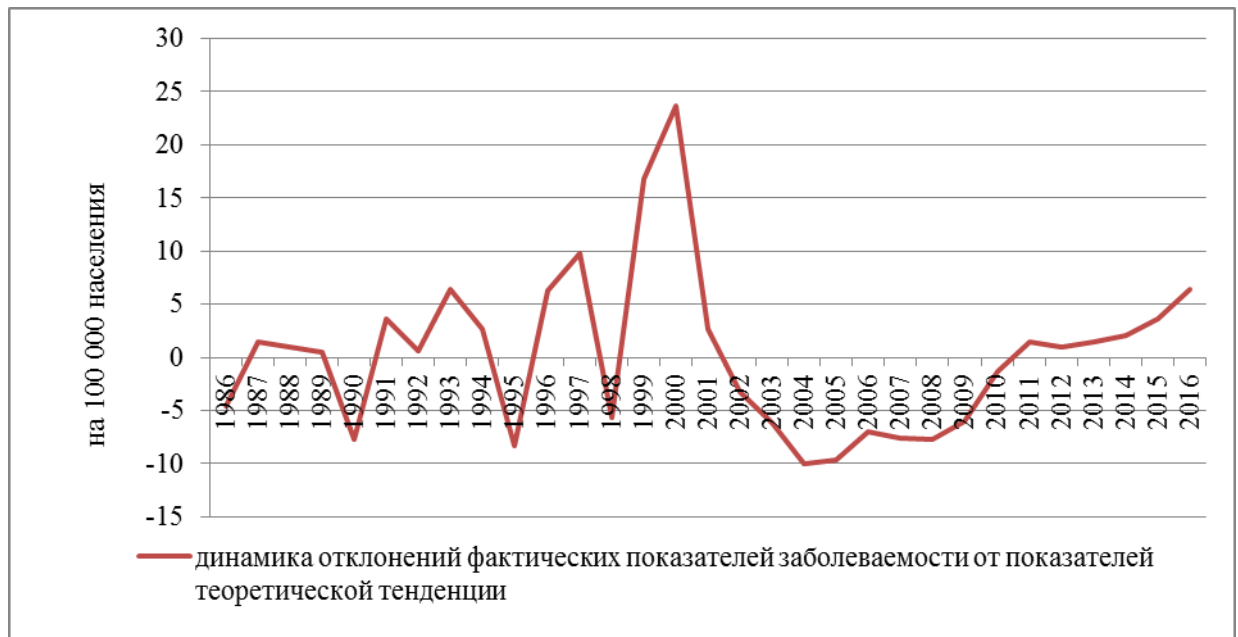


Рисунок 8 - Цикличность в многолетней динамике заболеваемости КВЭ детского населения ПК за 1985-2016 гг.

Анализ многолетней динамики заболеваемости взрослого населения выявил, наличие двух полных циклов. Длительность фаз циклов составила: 1 год и 5 - 6 лет при отрицательных и положительных фазах циклов соответственно. Первый цикл был продолжительностью 6 лет. Продолжительность отрицательной фазы первого цикла составила 1 год, положительной фазы – 5 лет. Амплитуда колебаний отрицательной и положительной фаз цикла была идентичной. Второй цикл составил 7 лет. Длительность отрицательной фазы составила 1 год, положительной фазы – 2 года. Амплитуда колебаний отрицательной фазы цикла имела аналогичные первому циклу значения показателей. Напротив, амплитуда положительной фазы цикла увеличилась в 2,5

раза. С 2002 г. наблюдалась отрицательная фаза цикла, которая составила 8 лет и в 8 раз превысила аналогичную фазу предыдущих циклов по продолжительности и в 1,5 раза по амплитуде колебаний. С 2014 г. по настоящее время заболеваемость взрослых находится в положительной фазе цикла (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Цикличность в многолетней динамике заболеваемости КВЭ среди взрослых в ПК за 1985-2016 гг.

Таким образом, за анализируемый период многолетняя динамика заболеваемости КВЭ у детей характеризовалась большим числом полных циклов (три вместо двух у взрослых) с меньшей продолжительностью (3-5 лет вместо 6-7 лет у взрослых). Следует заметить, что продолжительность отрицательных фаз циклов у детей и взрослых была идентичной (1 год), в то время как длительность положительных фаз циклов заболеваемости детей была более короткой: 3 года против 5,5 лет у взрослых. Амплитуда колебаний, как в положительной, так и в отрицательной фазах циклов у детей была более выраженной и в 1,5 раза превышала значения среди взрослых. В настоящее время заболеваемость, как детей, так и взрослых, находится в положительной фазе цикла.

### 3.1.3. Внутригодовая динамика

Внутригодовая динамика заболеваемости КВЭ совокупного населения за анализируемый период характеризовалась неравномерностью распределения по месяцам. Самые высокие показатели заболеваемости регистрировались в весенне-осенний период года (с мая по ноябрь). Среднегодовой показатель месячной заболеваемости данного периода составил  $1,6 \pm 0,2$  на 100 000 населения. В остальные месяцы, среднегодовой показатель месячной заболеваемости не превышал верхний предел круглогодичной заболеваемости и составил  $0,3 \pm 0,1$  на 100 000 населения.

Дифференцированный анализ внутригодовой динамики заболеваемости КВЭ среди детского и взрослого населения при сохранении весенне – летней сезонности в целом выявил существенные различия в сроках ее начала, окончания и продолжительности. Так, дети вовлекались в эпидемический процесс несколько позднее - в июне, последние случаи регистрировались в октябре. Продолжительность сезонного подъема заболеваемости КВЭ у детей составила 5 месяцев. Среднегодовой показатель месячной заболеваемости данного периода составил  $2,6 \pm 0,2$  на 100 000 населения. В остальные месяцы среднегодовой показатель месячной заболеваемости не превышал верхний предел круглогодичной заболеваемости и составил  $0,2 \pm 0,1$  на 100 000 населения. Максимальные уровни заболеваемости наблюдались в июне-августе с показателями -  $2,5 \pm 0,2$ ,  $3,6 \pm 0,1$  и  $2,9 \pm 0,3$  на 100 000 населения соответственно, минимальные уровни - в мае и ноябре –  $0,3 \pm 0,1$  и  $0,6 \pm 0,1$  на 100 000 населения соответственно.

Среди взрослых подъем заболеваемости начинался в мае и заканчивался значительно позднее - в ноябре. Среднегодовой показатель месячной заболеваемости взрослых данного периода составил  $1,5 \pm 0,2$  на 100 000 населения. В остальные месяцы, среднегодовой показатель месячной

заболеваемости не превышал верхний предел круглогодичной заболеваемости и составил  $0,1 \pm 0,1$  на 100 000 населения. Максимальный уровень заболеваемости наблюдался в июле с показателем  $3,3 \pm 0,3$  на 100 000 населения, минимальные уровни - в мае и ноябре -  $0,3 \pm 0,1$  и  $0,6 \pm 0,1$  на 100 000 населения соответственно. Следует отметить, что в 1996 г. первый случай заболевания КВЭ у взрослого был зарегистрирован в марте.

Дифференцированная оценка внутригодовой динамики заболеваемости КВЭ среди детей и взрослых по периодам заболеваемости выявила существенные различия. Так, в годы высокого уровня заболеваемости подъем заболеваемости среди детей начинался в июне. Продолжительность сезонного подъема заболеваемости у детей составила 5 месяцев (июнь – октябрь), аналогично всему периоду наблюдения. Среднемультилетний показатель месячной заболеваемости данного периода составил  $3,3 \pm 0,2$  на 100 000 населения. Максимальные уровни заболеваемости наблюдались в июле и августе с показателями  $5,8 \pm 0,9$  и  $4,5 \pm 0,8$  на 100 000 детского населения соответственно, достоверно превышая показатели, полученные за весь период наблюдения ( $p < 0,05$ ), минимальные уровни - в мае и ноябре -  $0,4 \pm 0,1$  и  $0,7 \pm 0,1$  на 100 000 населения соответственно.

У взрослых подъем заболеваемости в этом периоде начинался несколько раньше (в мае) и заканчивался в ноябре, аналогично всему периоду наблюдения. Среднемультилетний показатель месячной заболеваемости данного периода у взрослых составил  $2,2 \pm 0,2$  на 100 000 населения. Максимальный уровень заболеваемости наблюдался в июле с показателем  $4,6 \pm 0,5$  на 100 000 населения, минимальный уровень, также как и у детей - в мае -  $0,4 \pm 0,1$  на 100 000 населения. Таким образом, период высокого уровня заболеваемости, как у детей, так и у взрослых характеризовался аналогичными сроками начала и окончания сезонного подъема, продолжительностью, но отличался более интенсивной выраженностью сезонности по сравнению со всем анализируемым периодом (32 года).



В годы низкого уровня заболеваемости сезонность и у детей, и у взрослых претерпела существенные изменения. Так, среди детей среднемноголетний показатель месячной заболеваемости не превышал верхний предел круглогодичной заболеваемости и составил  $0,5 \pm 0,1$  на 100 000 населения за исключением июля. Среднемноголетний показатель месячной заболеваемости у детей в июле составил  $1,8 \pm 0,5$  на 100 000 населения, минимальный показатель - в мае -  $0,1 \pm 0,1$  на 100 000 населения.

У взрослых же отмечалась летняя сезонность с подъемом заболеваемости с июня по август (3 месяца против 7 при анализе за 32 года). Среднемноголетний показатель месячной заболеваемости данного периода составил  $1,7 \pm 0,7$  на 100 тыс. населения. Максимальные уровни заболеваемости наблюдались в июле и августе, так же как и в годы высокого уровня заболеваемости с показателями  $2,0 \pm 0,5$  и  $1,8 \pm 0,4$  на 100 000 населения соответственно, минимальный уровень - в мае  $-0,1 \pm 0,1$  на 100 000 населения. Таким образом, период низкого уровня заболеваемости, как у детей, так и у взрослых характеризовался изменениями сроков начала и окончания сезонного подъема, продолжительностью, и отличался минимальной выраженностью сезонности по сравнению с анализируемым периодом за 32 года.

Интенсивность сезонного подъема заболеваемости КВЭ среди детского населения за весь анализируемый период была более выраженная по сравнению со взрослой популяцией: индекс сезонности составил 4,7 против 3,6, коэффициент сезонности  $76 \% \pm 0,5$  и  $70 \% \pm 0,9$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, не смотря на более высокие показатели заболеваемости у детей по сравнению со взрослыми, дети вовлекались в эпидемический процесс позже: в июне взрослые - в мае. Продолжительность сезонного подъема заболеваемости КВЭ детей составила 5 месяцев (июнь-октябрь) против 7 у взрослых (май- ноябрь). При этом выраженность сезонного подъема у детей была выше. Индекс сезонности у детей составил 4,7 против 3,6 у взрослых, коэффициент сезонности  $76 \% \pm 0,5$  и  $70 \% \pm 0,9$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

## 3.1.4. Структура

Оценка заболеваемости КВЭ в различных возрастных группах детей за 1990- 2016 гг. в интенсивных показателях (на 100 000 соответствующего возраста) выявила, что группами риска явились неорганизованные дети в возрасте 3-6 лет, показатель заболеваемости среди которых составил  $32,9 \pm 8,9$  на 100 000 детей данного возраста и школьники 7-14 лет с показателем заболеваемости  $23,6 \pm 2,8$  на 100 000 детей данного возраста. Уровень заболеваемости в данных возрастных группах в 2,6 и 1,8 раза превышал таковую у взрослых ( $p < 0,05$ ) и в 2,0 и 1,4 раза – заболеваемость детей до 14 лет в целом ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 10).

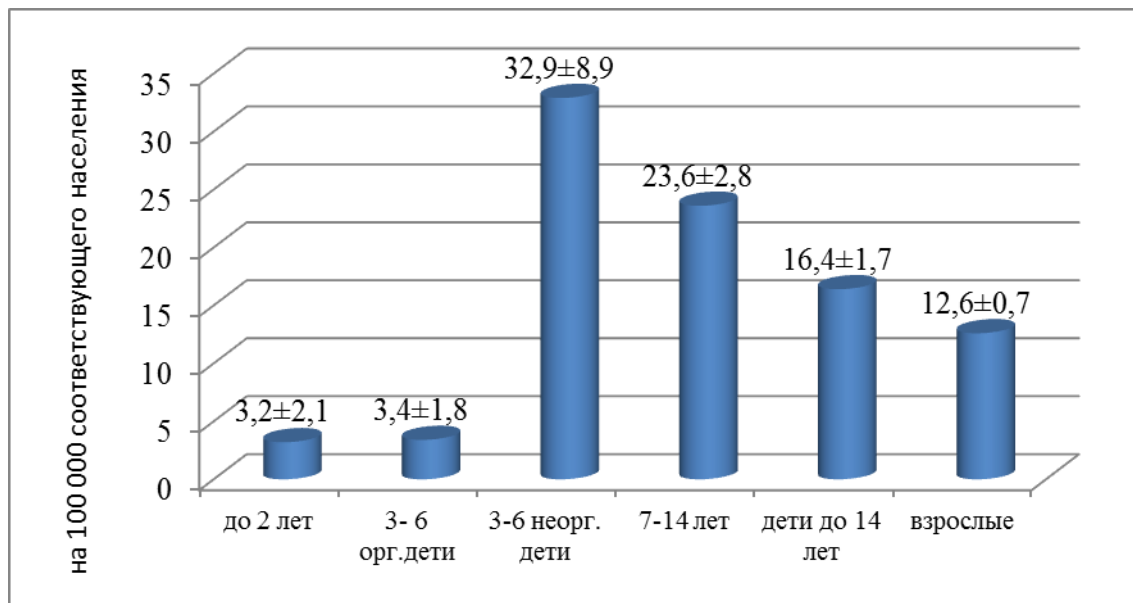


Рисунок 10 - Заболеваемость КВЭ среди разных возрастных групп детского и взрослого населения ПК за 1990-2016 гг.(на 100 000 соответствующего контингента)

Данное распределение групп риска сохранялось все годы высокого уровня заболеваемости (до 2003 г.). Следует отметить, что в годы низкого уровня заболеваемости (с 2004 г.) произошло перераспределение групп риска. Группой риска явились только неорганизованные дети 3-6 лет, заболеваемость которых в этот период достоверно снизилась в 1,7 раза и составила  $24,2 \pm 8,2$  на 100 000 населения, по сравнению с предыдущим периодом ( $41,1 \pm 8,1$  на 100 000

населения) ( $p < 0,05$ ). Школьники 7-14 лет, заболеваемость которых в этот период снизилась более чем в 4 раза и составила  $8,5 \pm 3,6$  на 100 000 населения, не вошли в группу риска по заболеваемости КВЭ ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 11).

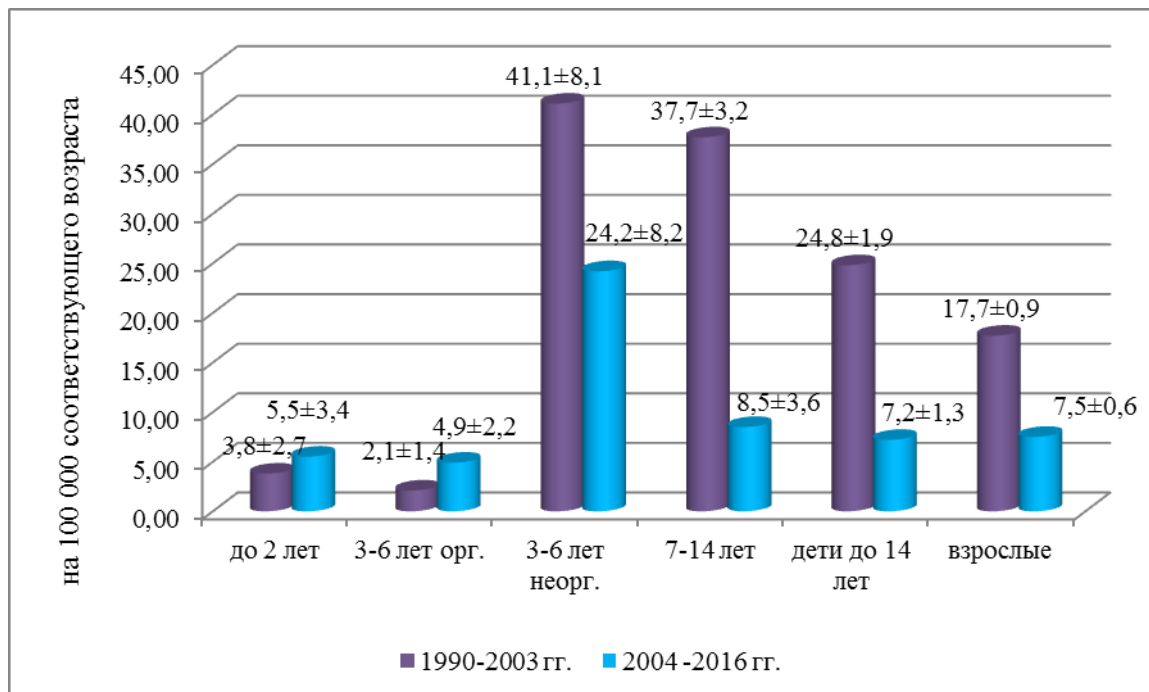


Рисунок 11 - Заболеваемость КВЭ среди разных возрастных групп детского населения ПК по среднемноголетним данным за 1990-2003 гг. и 2004-2016 гг. (на 100 000 соответствующего возраста).

Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ во всех возрастных группах детей за 1990-2016 гг. характеризовалась неравномерным распределением по годам, однако, тенденции в заболеваемости детей в различных возрастных группах имели существенные различия.

У детей до 2 лет и организованных детей 3-6 лет наблюдались умеренные тенденции к росту со среднегодовым темпом прироста 3,0 % и 4,2 % соответственно. Только у школьников 7-14 лет отмечалась выраженная тенденция заболеваемости к снижению со среднегодовыми темпом убыли - 7,9%.

Заболеваемость неорганизованных детей 3-6 лет характеризовалась умеренной тенденцией к снижению со среднегодовым темпом убыли - 1,1 %.

Клиническое течение КВЭ у детей и взрослых также имело свои особенности. Клиническая структура заболеваемости у детей была представлена лихорадочной, менингеальной и очаговой формами заболевания. У взрослых, в отличие от детей, были отмечены 4 формы клинического течения КВЭ (инаппарантная, лихорадочная, менингеальная и очаговая). Как у детей, так и у взрослых преобладали лихорадочные формы КВЭ (Рисунок 12).

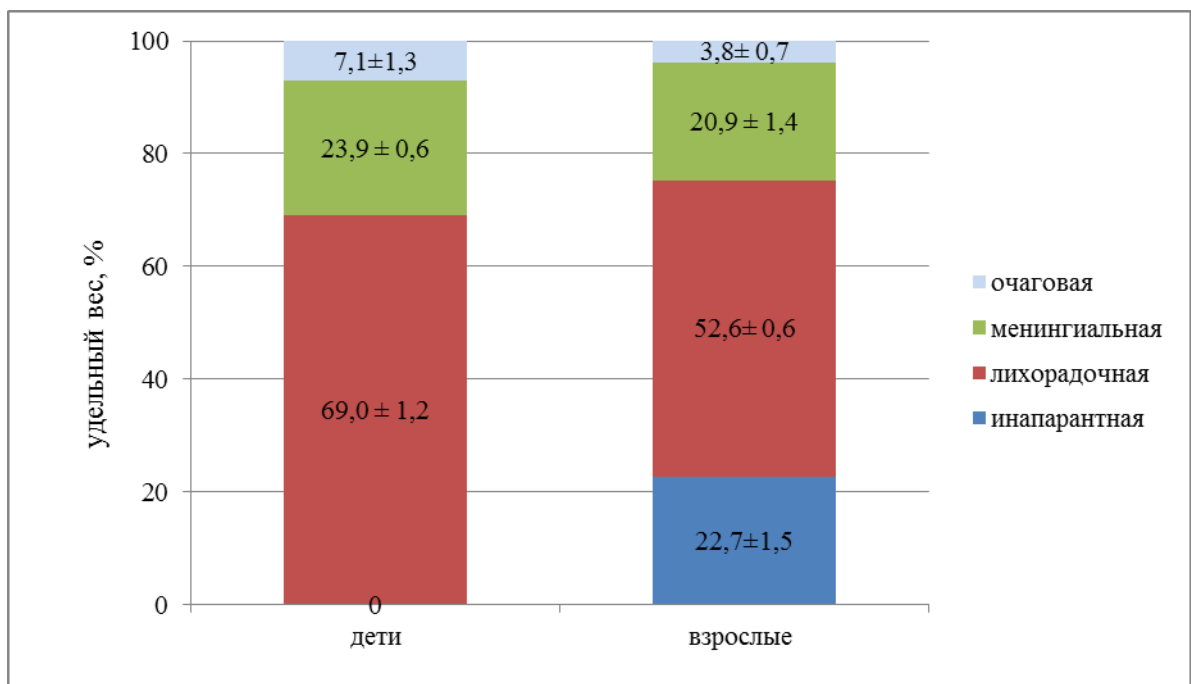


Рисунок 12 - Клиническое течение КВЭ у детей и взрослых за 2008 – 2016 гг. (среднемногoletние данные) (%)

На втором месте у детей были менингеальные формы КВЭ (23,9±0,6 %), у взрослых - инаппарантные (22,7±1,5 %). На третьем месте у детей были очаговые формы (7,1 ± 1,3 %), у взрослых - менингеальные (20,9±1,4 %). На четвертом месте у взрослых были очаговые формы КВЭ (3,8±0,7 %). Следует отметить, что у детей доля лихорадочных и очаговых форм КВЭ была достоверно выше, чем у взрослых ( $p < 0,05$ ) (Таблицы 3,4).

Таблица 3 - Клиническое течение КВЭ у детей за 2008 – 2016 гг.  
(среднемноголетние данные) (%)

годы	Абс. число заболевших	Лихорадочная форма		Менингеальная форма		Очаговая форма	
		абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
2008	24	17	70,8±9,3	4	16,7±16,7	3	12,5±12,5
2009	26	21	80,8±7,7	4	15,4±15,4	1	3,8±3,8
2010	16	12	75,0±10,8	4	25,0±25,0	0	0
2011	15	9	60,0±12,6	3	20,0±20,0	3	20,0±10,3
2012	11	8	72,7±13,4	3	27,3±27,3	0	0
2013	5	3	60,0±21,9	2	40,0±21,9	0	0
2014	5	2	40,0±21,9	3	60,0±21,9	0	0
2015	5	3	60,0±21,9	1	20,0±17,9	1	20,0±17,9
2016	6	3	50,0±20,4	3	50,0±20,4	0	0
Всего	113	78	69,0±1,2	27	23,9±0,6	8	7,1±1,3

Таблица 4 - Клиническое течение КВЭ у взрослых за 2008 – 2016 гг.  
(среднемноголетние данные) (%)

годы	Абс. число заболе вших	Инаппарантная форма		Лихорадочная форма		Менингеальная форма		Очаговая форма	
		абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
2008	47	0	0	31	66,0±6,9	13	27,7±6,5	3	6,4±3,6
2009	137	0	0	109	79,6±3,4	25	18,2±3,3	3	2,2±1,3
2010	108	0	0	82	75,9±4,1	20	18,5±3,7	6	5,6±2,2
2011	101	17	16,8±3,7	54	53,5±5	25	24,8±4,3	5	5,0±2,2
2012	90	35	38,9±5,1	33	36,7±5,1	19	21,1±4,3	3	3,3±1,9
2013	53	23	43,4±6,8	14	26,4±6,1	12	22,6±5,7	4	7,5±3,6
2014	78	25	41,0±5,6	31	39,7±5,5	16	20,5±4,6	6	7,7±3
2015	113	50	44,2±4,7	42	37,2±4,5	21	18,6±3,7	0	0
2016	67	30	44,7±5,8	22	31,1±5,7	15	22,4±5,0	0	0
Всего	794	180	22,7±1,5	418	52,6±0,6	166	20,9±1,4	30	3,8±0,7

Как у детей, так и у взрослых были зарегистрированы заболевания легкой, средне-тяжелой и тяжелой формы (Рисунок 13).

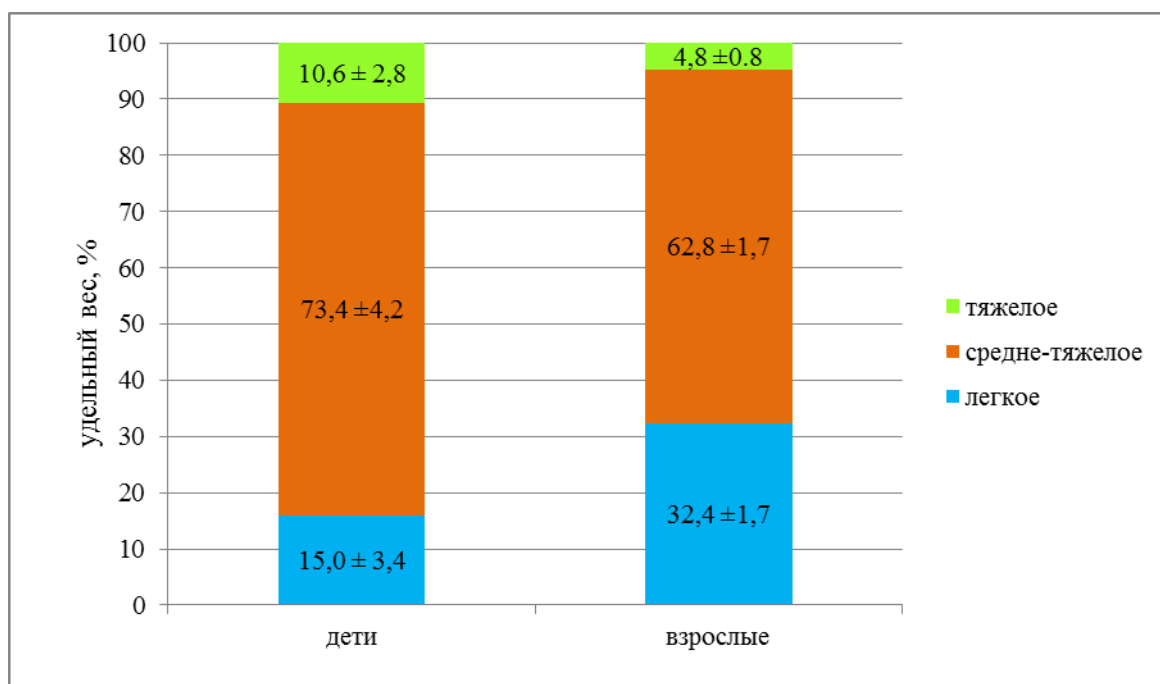


Рисунок 13 - Тяжесть клинического течения КВЭ у детей и взрослых за 2008 – 2016 гг. (среднемноголетние данные) (%)

Распределение этих форм было идентичным: при преобладании, как у детей, так и у взрослых средне-тяжелого течения заболевания, регистрировались, как легкие, так и тяжелые формы КВЭ. При этом, у детей достоверно больше встречались средне-тяжелое и тяжелое течение заболевания по сравнению со взрослыми ( $p < 0,05$ ) (Таблицы 5, 6).

Таблица 5 - Тяжесть клинического течения КВЭ у детей за 2008 – 2016 гг. (среднемноголетние данные) (%)

Годы	Абс.число заболевших	Легкое течение		Средне-тяжелое течение		Тяжелое течение	
		абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
2008	24	3	12,5±6,8	18	75,0±8,8	3	12,5±6,8
2009	26	3	11,5±6,2	20	76,9±8,3	3	11,5±6,2
2010	16	3	18,8±9,8	11	68,8±11,6	2	12,5±8,3
2011	15	3	20,0±10,3	10	66,7±12,1	2	13,3±8,8
2012	11	1	9,0±8,6	9	81,8±11,6	1	9,0±8,6
2013	5	1	20,0±17,9	4	80,0±17,9	0	0
2014	5	1	20,0±17,9	4	80,0±17,9	0	0
2015	5	0	0	4	80,0±17,9	1	20,0±17,9
2016	6	2	33,3±19,2	4	66,7±19,2	0	0
Всего	113	17	15,0±3,4	84	73,4±4,2	12	10,6±2,8

Таблица 6 - Тяжесть клинического течения КВЭ у взрослых за 2008 – 2016 гг. (среднеголетние данные) (%)

Годы	Абс.число заболевших	Легкое течение		Средне-тяжелое течение		Тяжелое течение	
		абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
2008	47	8	17,0±5,5	38	80,9±5,7	1	2,1±2,1
2009	137	29	21,2±3,5	101	73,7±2,8	7	5,1±1,9
2010	108	49	45,4±4,8	53	49,1±4,8	6	5,6±2,2
2011	101	38	37,6±4,8	54	53,5±5,0	9	8,9±2,8
2012	90	55	61,1±5,1	30	33,3±5,0	5	5,6±2,4
2013	53	17	32,1±6,4	34	64,2±6,6	2	3,8±2,6
2014	78	30	38,5±5,5	43	55,1±5,6	5	6,4±2,8
2015	113	16	14,2±3,3	94	83,2±3,5	3	2,7±1,5
2016	67	15	31,1±5,7	52	77,6±5,1	0	0
Всего	794	257	32,4±1,7	499	62,8±1,7	38	4,8±0,8

Таким образом, в структуре клинических форм у детей не регистрировались иннапаратные формы инфекции, в то время как у взрослых они занимали до 22,7±1,5 %. У детей при преобладании лихорадочных форм, достоверно чаще, в отличие от взрослых, встречались очаговые формы инфекции.

### 3.1.5. Распределение заболеваемости по территории

Распределение заболеваемости КВЭ по административным территориям ПК было неравномерно. Административные территории ПК были представлены пятью ландшафтно-климатическими подзонами с различными условиями для развития клещей: средняя тайга, которая составила 7,5 % от территории ПК (Соликамский р-н., Красновишерский р-н., Чердынский р-н.), южная тайга - 42,5 % (Березниковский р-н., Краснокамский р-н., Лысьвенский р-н., Большесосновский р-н., Верещагинский р-н., Добрянский р-н., Ильинский р-н., Карагайский р-н., Нытвенский р-н., Оханский р-н., Очерский р-н., Пермский р-н., Сивинский р-н., Усольский р-н., Коми-округ, г.Пермь), хвойно-широколиственные леса – 27,5% (Бардымский р-н., Березовский р-н., Еловский р-

н., ЗАТО «Звездный», Кишертский р-н., Куединский р-н., Октябрьский р-н., Осинский р-н., Уинский р-н., Чайковский р-н., Частинский р-н., Чернушинский р-н.), р-н. Кунгурской лесостепи – 7,5% (Кунгурский р-н., Ординский р-н., Суксунский р-н.), провинция горной тайги - 15 % (Александровский р-н., Горнозаводский р-н., Гремячинский р-н., Губахинский р-н., Кизеловский р-н., Чусовской р-н.).

Оценка ландшафтно-климатических подзон по степени риска заражения населения КВЭ в соответствии с критериями, предложенными В.К.Ястребовым, позволила выделить на территории ПК две зоны: высокого и среднего риска заражения (Таблица 7) [121].

Таблица 7 - Основные показатели выделения эпидемиологических зон по степени риска заражения населения КВЭ

Эпидемиологические зоны	показатели						Показатель повторяемости заболеваний**
	Вид клещей	Продолжительность активности клещей (дни)	Показатель заболеваемости на 100 000 населения ( $\bar{y}$ )	Иммунная прослойка* (%)	Зараженность клещей вирусом КВЭ (%)	Численность клещей на 1 км учета ( $\bar{x}$ )	
Высокий риск заражения	I.persulcatus, Dermacentor reticulatus	100 и более	21-200	30-90	Более 5	8-22 и более	0,7-1
Средний риск заражения	I.persulcatus, Dermacentor reticulatus	80-90	4,1-20	10-30	2-4,9	4-7,9	0,3-0,69
Низкий риск заражения	I.persulcatus, Dermacentor reticulatus	До 75	0,1-4,0	До 10	0,5-1,9	0,3-3,9	0,1-0,29

\*доля лиц с титрами противоклещевых антител 1:100 и более в %.

\*\* отношение числа лет с заболеваниями в районе к анализируемому временному периоду.



На территории ПК к зонам с высоким риском заражения были отнесены подзоны хвойно-широколиственных лесов, южной тайги и кунгурской лесостепи, занимающие 77,5 % от всех территорий края. К зонам со средним риском заражения были включены средняя тайга и провинция горной тайги (Таблица 8).

Таблица 8 - Типизация природных очагов КВЭ в ПК и выделение зон риска заражения относительно совокупного населения

Показатели	Ландшафтно-климатические подзоны				
	средняя тайга	южная тайга	хвойно-широколиственные леса	кунгурская лесостепь	провинция горной тайги
тип населения иксодовых клещей и доминирующие виды	Монодоминантный, <i>I.persulcatus</i> ,	Бидоминантный, <i>I.persulcatus</i> , <i>D. reticulatus</i>	Бидоминантный, <i>I.persulcatus</i> , <i>D. reticulatus</i>	Бидоминантный, <i>I.persulcatus</i> , <i>D. reticulatus</i>	Бидоминантный, <i>I.persulcatus</i> , <i>D. reticulatus</i>
Продолжительность активности клещей (дни)	173				
Показатель заболеваемости на 100 000 населения (у)	5,1±0,3*	16,6±0,3	18,3±0,7*	14,9±0,9	15,1±0,7
Иммунная прослойка (%)	45,3±2,9*	51,8±2,6	44,8±2,8*	65,0±3,0	62,0±3,2
Зараженность клещей <i>I.persulcatus</i> , вирусом КВЭ (%)	5,2±1,2	6,0±1,3	9,1±1,2	2,5±0,8*	6,1±1,2
Зараженность клещей <i>D. reticulatus</i> , вирусом КВЭ (%)	-	6,8±1,2	9,6±2,4	11,0±2,0	0
Численность клещей на 1 км учета (х)	5,8				
Показатель повторяемости заболеваний	0,5	0,9	0,8	0,7	0,5
Зона риска заражения*	средняя	высокая	высокая	высокая	средняя

\* $p < 0,05$

Во всех трех подзонах с высоким риском заражения встречались два рода иксодовых клещей: наряду с заселением данных ландшафтно-климатических подзон *I.persulcatus*, на этих территориях с апреля 2013 г. встречались и клещи рода *Dermacentor reticulatus*. Зараженность клещей ВКЭ в этих трех подзонах колебалась от 2,5 ± 0,8% до 11,1 ± 2,0 % (при среднем значении 4,8 ± 1,2%). Зараженность клещей *I.persulcatus* ВКЭ в зонах высокого риска достигала

значений аналогичных общей зараженности клещей обоих родов (при среднем значении  $5,8\% \pm 1,2$ ), и была достоверно выше в подзонах южной тайги и хвойно-широколиственных лесов ( $p < 0,05$ ). Однако, зараженность клещей *D. reticulatus* ВКЭ во всех трех зонах высокого риска была выше зараженности клещей *I. persulcatus* и колебалась от  $6,8\% \pm 1,2$  до  $11,0\% \pm 2,0$  при среднем значении  $9,2\% \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ) и не имела достоверных отличий друг от друга. Во всех трех зонах высокого риска отмечался высокий уровень иммунной прослойки, который колебался от  $44,8 \pm 2,8\%$  до  $65,0 \pm 3,0\%$  (при среднем значении  $53,8\% \pm 5,9$ ), при этом в подзоне кунгурской лесостепи уровень иммунной прослойки был достоверно выше, чем в других зонах высокого риска заражения ( $p < 0,05$ ). Зоны высокого риска заражения характеризовались показателями заболеваемости от  $14,9 \pm 0,9$  до  $18,3 \pm 0,7$  на 100 000 населения (среднее значение  $16,6 \pm 0,9$  на 100 000 населения.). В подзоне хвойно-широколиственных лесов отмечался уровень заболеваемости КВЭ, достоверно превышающий показатель в кунгурской лесостепи ( $p < 0,05$ ), и не имеющий достоверных отличий от показателя в подзоне южной тайги ( $p > 0,05$ ). Показатели повторяемости в данных зонах заражения имели наибольшие значения, которые находились в пределах от 0,7 до 0,9 (среднее значение 0,8).

В провинции горной тайги со средним риском заражения КВЭ, как и в зонах высокого риска заражения, встречались два рода клещей: *I. persulcatus* и *D. reticulatus*. Подзона средней тайги была заселена только одним видом клещей *I. persulcatus*, клещи рода *D. reticulatus* на этой территории не регистрировались. Зараженность клещей ВКЭ в зонах среднего риска заражения соответствовала показателю зараженности клещей *I. persulcatus* вирусом КВЭ, так как зараженность клещей *D. reticulatus* в провинции горной тайги в динамике наблюдения отсутствовала, Зараженность в подзонах среднего риска заражения колебалась от  $6,1 \pm 1,2\%$  до  $12,2 \pm 2,1\%$ , среднее значение показателя зараженности составило  $7,2\% \pm 1,1$ , достоверно не отличаясь друг от друга и от показателя в зонах высокого риска заражения ( $p > 0,05$ ). Уровень иммунной

прослойки в зонах среднего риска заражения находился в пределах от 45,3 %  $\pm$ 2,9 до 62,0 %  $\pm$ 3,2, среднее значение 53,7 %  $\pm$ 8,4, достоверно не отличаясь от показателя в зонах высокого риска. В провинции горной тайги уровень иммунной прослойки был достоверно выше показателя в подзоне средней тайги ( $p < 0,05$ ). В зонах среднего риска заражения показатели заболеваемости находились в пределах от 5,1  $\pm$  0,3 на 100 000 населения до 15,1  $\pm$  0,7 на 100 000 населения при среднем значении 10,1  $\pm$ 5,0 на 100 000 населения, который достоверно не отличался от показателя в зонах высокого риска заражения. Заболеваемость КВЭ в провинции горной тайги в 3 раза превышала таковую в подзоне средней тайги ( $p < 0,05$ ). Показатели повторяемости в зонах со средним риском заражения достигали показателя 0,5 и были достоверно ниже показателей в зонах высокого риска заражения.

Оценку таких показателей, как продолжительность активности клещей в днях, а также численность клещей на 1 км учета в разрезе выделенных ландшафтно-климатических подзон провести не удалось, по причине отсутствия данных.

Оценка заболеваемости взрослого и детского населения ПК по ландшафтно-климатическим подзонам, выделенным с учетом эпидемиологического риска заражения показала, что только в подзоне хвойно-широколиственных лесов с высоким риском заражения, заболеваемость детей КВЭ была достоверно выше по сравнению со взрослыми ( $p < 0,05$ ). Это обусловлено, очевидно, высоким эпизоотическим потенциалом очага в данной зоне, о чем свидетельствует самый высокий показатель повторяемости в подгруппе детей, превышающий аналогичный показатель в других подзонах и среди взрослого населения (Таблица 9).

Таблица 9 - Заболеваемость КВЭ детского и взрослого населения ПК в ландшафтно-климатических подзонах различного риска заражения за 1985-2016 гг. (на 100 000 соответствующего контингента)

Показатели		Ландшафтно-климатические подзоны и риск заражения				
		средняя тайга (средний риск)	южная тайга (высокий риск)	хвойно-широколиственные леса (высокий риск)	кунгурская лесостепь (средний)	провинция горной тайги (средний)
Показатель заболеваемости на 100 000 населения(у)	взрослые	4,9±0,6	19,3±0,3	16,5±0,6	13,4±1,0	13,3±0,8
	дети	5,8±1,5	17,2±1,7	21,2±1,5*	16,3±2,2	18,0±1,9
Показатель повторяемости заболеваний	взрослые	0,7	0,8	0,5	0,8	0,8
	дети	0,3	0,5	0,7	0,5	0,5

\*p <0,05

Таким образом, сравнительная характеристика эпидемических проявлений эпизоотического процесса КВЭ у детей и взрослых выявила ряд особенностей:

- заболеваемость детей на протяжении всего периода наблюдения (32 года) превышала таковую среди взрослых: 15,3±1,6 на 100 000 детского населения против 12,1±0,7 на 100 000 взрослого населения (p<0,05);

- выявлены различия в цикличности: многолетняя динамика заболеваемости у детей характеризовалась большим числом циклов при меньшей их продолжительности и большей амплитуде колебаний. Амплитуда колебаний заболеваемости в разные фазы циклов у детей превышала аналогичные показатели среди взрослых в 1,5 раза;

- выявлены различия во внутригодовой динамике заболеваемости: дети вовлекались в эпидемический процесс позже с июня, взрослые - в мае. Продолжительность сезонного подъема заболеваемости КВЭ у детей была короче: 5 месяцев против 7 у взрослых. Выраженность сезонного подъема у детей была выше: индекс сезонности составил 4,7 против 3,6, коэффициент сезонности 76 % ± 0,5 и 70 % ± 0,9 соответственно;

- группами риска явились неорганизованные дети в возрасте 3-6 лет (32,9 ± 8,9 на 100 000 населения) и школьники 7-14 лет (23,6 ± 2,8 на 100 000 населения);

- у детей, как и у взрослых, преобладали лихорадочные формы КВЭ. Достоверно чаще у детей встречались очаговые формы заболевания и не регистрировались инapparтные формы. Преобладали средне - тяжелые клинические формы КВЭ, чаще, в отличие от взрослых, встречались и тяжелые формы инфекции.

- территорией риска заболеваемости детей явилась подзона хвойно-широколиственных лесов, характеризующаяся высоким показателем повторяемости, достоверно превышающим значение у взрослых, в то время как у взрослых территорией риска явилас южная тайга.

## ГЛАВА 4. УСЛОВИЯ ЗАРАЖАЕМОСТИ И ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ ВИРУСНЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ ДЕТЕЙ

Поскольку эпидемические проявления эпизоотического процесса КВЭ у детей имеют свои особенности, мы провели дифференцированную оценку условий заражаемости детей и взрослых и влияния на заболеваемость детей и взрослых таких факторов риска, как численность и вирусофорность (инфицированность) клещей, объемы акарицидных и дератизационных обработок, объемы профилактических прививок, экстренная серопротекция и индивидуальные меры неспецифической защиты.

### Условия заражаемости

Как показали наши исследования, дети достоверно чаще подвергались нападению клещей на дачных участках ( $62,6 \pm 1,4 \%$ ), где численность переносчиков и их резервуарных хозяев минимальны, и, как следствие, низкий лоймопотенциал антропоургических очагов. Только  $19,1 \pm 1,2 \%$  и  $18,3 \pm 1,2\%$  детей были покусаны в лесу и во время прогулок в парках массового отдыха в городской черте (Таблица 10).

Таблица 10 – Характеристика условий заражаемости детей и взрослых в ПК (%)

Контингент	Всего, абс.	Место нападения клещей на человека					
		Дачные участки		Лес и природа		Зоны массового отдыха в городе	
		Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
Дети	1083	678	$62,6 \pm 1,5$	207	$19,1 \pm 1,2$	198	$18,3 \pm 1,2$
Взрослые	1125	482	$42,8 \pm 1,4$	587	$52,2 \pm 1,5$	56	$5,0 \pm 0,6$

Взрослые достоверно чаще подвергались нападению клещей в лесу (в  $52,2 \pm 1,5$  % случаев), где существуют все условия для внутривидовой гетерогенности и, соответственно, высокий лоймопотенциал природного очага: возбудитель, много резервуарных хозяев и переносчиков. На втором месте по условиям заражаемости взрослых - посещение дачных участков ( $42,8 \pm 1,4$  %), на третьем - прогулки в городе ( $5,0 \pm 0,6$  %) ( $p < 0,05$ ).

Дифференцированная оценка условий заражаемости детей разных возрастных групп показала, что дети до 2 лет и 3-6 лет, как организованные, так и неорганизованные, были укушены клещами, преимущественно, на дачных участках. Так, дети до 2 лет подвергались нападению клещей на дачных участках в  $78,4 \pm 3,2$  % случаях, организованные дошкольники - в  $73,9 \pm 2,0$  %, неорганизованные дошкольники - в  $67,2 \pm 4,4$  %. Достоверно реже дети до 2 лет и организованные и неорганизованные дети 3-6 лет были укушены клещами при посещении леса и парков в городе (Таблица 11).

Таблица 11 – Характеристика условий заражаемости детей различных возрастных групп (%)

Контингент	Место нападения клещей на человека						Всего, абс.	%
	Дачные участки		Лес и природа		Зоны массового отдыха в городе			
	абс.	% $\pm$ m	абс.	% $\pm$ m	абс.	% $\pm$ m		
Дети до 2 лет	131	$78,4 \pm 3,2$	20	$12,0 \pm 2,5$	16	$9,6 \pm 2,3$	167	100,0
Организованные дети 3-6 лет	342	$73,9 \pm 2,0$	68	$14,7 \pm 1,6$	53	$11,4 \pm 1,5$	463	100,0
Неорганизованные дети 3-6 лет	78	$67,2 \pm 4,4$	19	$16,4 \pm 3,4$	19	$16,4 \pm 3,4$	116	100,0
Школьники 7-14 лет	127	$37,7 \pm 2,7$	100	$29,6 \pm 2,5$	110	$32,7 \pm 2,6$	337	100

Школьники, в отличие от дошкольников, характеризовались особыми условиями заражаемости, сходными со взрослыми. Они в равной степени были

покусаны клещами при посещении как дачных участков, парков в городе, так и леса (природы) ( $37,7 \% \pm 2,7 \%$ ,  $32,7 \pm 2,6 \%$  и  $29,6 \pm 2,5 \%$  соответственно) ( $p > 0,05$ ).

### Численность клещей

Как известно, основным резервуаром и переносчиком ВКЭ в природе являются клещи, и заражение людей происходит, преимущественно, через укусы инфицированных вирусом клещей.

Дифференцированная оценка значимости численности клещей в формировании заболеваемости детей различных возрастных групп за весь период наблюдения выявила отсутствие влияния данного фактора на заболеваемость как неорганизованных и организованных дошкольников, так и школьников ( $r = 0,3$ ,  $p = 0,08$ ,  $F = 3,2$ ,  $R^2 = 15,5 \%$ ,  $r = 0,1$ ,  $p = 0,7$ ,  $F = 0,2$ ,  $R^2 = 0 \%$  и  $r = 0,3$ ,  $p = 0,1$ ,  $F = 3,0$ ,  $R^2 = 10,3 \%$  соответственно).

При этом следует заметить, что до 2003 г. (период высокого уровня заболеваемости) численность клещей оказывала влияние на заболеваемость неорганизованных дошкольников и школьников ( $r = 0,7$  и  $r = 0,7$  соответственно). С 2004 г. данный фактор не играл существенной роли в формировании заболеваемости, как дошкольников, так и школьников ( $r = 0,2$ ,  $r = 0,3$  при  $p > 0,05$ ) (Таблица 12).

Таблица 12 - Коэффициенты корреляции между численностью клещей и заболеваемостью ВКЭ детей различных возрастных групп в 1990 - 2003 гг. и 2004 - 2016 гг.

Группа населения	Периоды по годам	Коэффициент корреляция (r)	Достоверность различий (p)	Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации $R^2$
Неорганизованные дети 3-6 лет	1990 - 2003	0,7	0,02	7,7	53,5
Организован-	1990 -	0,1	0,9	0	0



ные дети 3-6 лет	2003				
Школьники	1990 - 2003	0,7	0,005	11,3	56,4
Неорганизованные дети 3-6 лет	2004-2016	0,2	0,5	0,4	4,1
Организованные дети 3-6 лет	2004-2016	0,3	0,4	0,8	0
Школьники	2004-2016	0,3	0,4	0,8	6,8

В отличие от детей численность клещей оказывала существенное влияние на заболеваемость взрослых (коэффициент корреляции  $r = 0,4$ ,  $p = 0,03$ ,  $F = 5,8$ ). Детерминированность заболеваемости взрослых от численности клещей составила 38,6 %. Данная закономерность прослеживалась, как в период высокого, так и низкого уровней заболеваемости ( $r = 0,7$ ,  $p = 0,004$ ,  $F = 12,8$ ,  $R^2 = 51,6$  % и  $r = 0,5$ ,  $p = 0,04$ ,  $F = 3,8$ ,  $R^2 = 50,3$  % соответственно).

Таким образом, численность клещей не оказывала влияния на заболеваемость детей различных возрастных групп. Исключение составляет период высокого уровня заболеваемости (до 2003 г.), когда прослеживалась значимость данного фактора на заболеваемость неорганизованных детей 3-6 лет и школьников. В отличие от детей, численность клещей оказывала существенное влияние на заболеваемость взрослых.

### **Вирусофорность клещей**

Многолетняя динамика зараженности клещей, выловленных из природных экобиотопов ВКЭ, за 1994 - 2016 гг. характеризовалась стабильностью (темп убыли - 0,3%) и составила в среднем  $3,0 \pm 0,1$  % с колебаниями от  $0,7 \pm 0,5$  % (2014 г.) до  $5,8 \pm 0,5$  % (1999 г.), как и на других территориях РФ эндемичных по КВЭ [7, 23, 50] (Таблица 13).

Таблица 13 - Инфицированность ВКЭ клещей, выловленных из природных экобиотопов ПК в 1994-2016 гг. (%±m)

Года	Количество исследованных клещей	Количество клещей, содержащих антиген ВКЭ	% клещей, зараженных вирусом КЭ ±m
1994	601	7	1,2±0,4
1995	386	13	3,4±0,9
1996	1854	61	3,3±0,4
1997	564	10	1,8±0,6
1998	673	12	1,8±0,5
1999	1842	107	5,8±0,5
2000	1335	36	2,7±0,4
2001	725	11	1,5±0,5
2002	771	22	2,9±0,6
2003	977	21	2,2±0,5
2004	354	8	2,3±0,8
2005	180	5	2,8±1,2
2006	175	2	1,1±0,8
2007	215	12	5,6±1,6
2008	233	7	3,0±1,1
2009	117	1	0,9±0,9
2010	400	19	4,8±1,1
2011	400	8	2,0±0,7
2012	200	7	3,5±1,3
2013	115	1	0,9±0,9
2014	304	2	0,7±0,5
2015	119	3	2,5±1,4
2016	322	12	3,7±1,0
Всего	12862	387	3,0±0,1

Влияния вирусофорности клещей, выловленных из природных экобиотопов, на заболеваемость организованных и неорганизованных дошкольников и школьников нами не установлено ( $r = 0,1$ ,  $p = 0,8$ ,  $F = 0,1$ ,  $R^2 = 1,5$  %,  $r = 0,3$ ,  $p = 0,1$ ,  $F = 2,7$ ,  $R^2 = 11,4$  % и  $r = 0,4$ ,  $p = 0,06$ ,  $F = 3,5$ ,  $R^2 = 17,6$  % соответственно).

Не было установлено влияния уровня инфицированности клещей, выловленных из природных экобиотопов, на заболеваемость детей различных возрастных групп и в отдельные периоды (до 2003 г. и после 2004 г.) (Таблица 14).

Таблица 14 – Коэффициенты корреляции между вирусофорностью клещей, выловленных из природных экобиотопов, и заболеваемостью КВЭ детей различных возрастных групп в 1990 - 2003 гг. и 2004 - 2016 гг.

Группа населения	Периоды по годам	Коэффициент корреляция (r)	Достоверность различий (p)	Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации (R <sup>2</sup> )
Неорганизованные дети 3-6 лет	1990 - 2003	0,5	0,1	2,8	18,6
Организованные дети 3-6 лет	1990 - 2003	-	-	-	-
Школьники	1990 - 2003	0,6	0,1	2,3	13,8
Неорганизованные дети 3-6 лет	2004-2016	0	0,8	0	3,1
Организованные дети 3-6 лет	2004-2016	0,2	0,5	0,4	3,5
Школьники	2004-2016	0,4	0,2	1,5	12,4

\* нет данных для анализа

Напротив, между заболеваемостью КВЭ взрослого населения и инфицированностью клещей ВКЭ, выловленных из природных экобиотопов установлен значимый коэффициент корреляции ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,04$ ,  $F = 4,3$ ). Коэффициент детерминации заболеваемости взрослых от данного фактора риска составил 37,1 %. Влияние вирусофорности клещей, выловленных из природных биотопов, на заболеваемость взрослых было установлено, как в периоды высокого (до 2003 г.), так и низкого уровней заболеваемости (после 2004 г.). Однако, влияния вирусофорности отловленных клещей из природных экобиотопов на заболеваемость взрослых в эти периоды было несущественным ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,006$ ,  $F=3,8$ ,  $R^2 = 42,2$  % и  $r = 0,4$ ,  $p = 0,04$ ,  $F = 3,8$ ,  $R^2 = 40,0$  % соответственно) (Рисунок 14).



Рисунок 14 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ взрослого населения ПК на (на 100 000 населения) и инфицированность клещей, выловленных из природных экобиотопов (на %) за 1994-2016 гг.

Таким образом, инфицированность клещей, выловленных из природных экобиотопов, не оказывала влияния на заболеваемость детей различных возрастных групп в отличие от взрослых.

Вирусофорность клещей, снятых с пострадавших от укусов людей в 2004 - 2016 гг., составила в среднем  $5,3 \pm 0,1$  % и в 1,8 раза превышала таковую у клещей, отловленных из природных экобиотопов ( $p < 0,05$ ). При этом, в отличие от вирусофорности клещей, находившихся в природе, у которых показатель инфицированности был стабильным все эти годы, инфицированность клещей, снятых с пострадавших людей, характеризовалась выраженной тенденцией к снижению (темп убыли составил – 8,3 %). Инфицированность клещей, снятых с пострадавших от их укусов людей за этот период колебалась от  $1,3 \pm 0,1$  % (2016 г.) до  $9,9 \pm 0,3$  % (2005 г.) (Таблица 15).

Таблица 15 - Инфицированность ВКЭ клещей, снятых с людей в 2004-2016 гг. (%±m)

Года	Количество исследованных клещей	Количество клещей, содержащих антиген ВКЭ	% клещей, зараженных вирусом КЭ ± m
2004	15123	1455	9,6±0,2
2005	13421	1339	9,9±0,3
2006	13030	1123	8,6±0,2
2007	13539	749	5,5±0,2
2008	12690	673	5,3±0,2
2009	16805	954	5,7±0,2
2010	17887	660	3,7±0,1
2011	24661	820	3,3±0,1
2012	14408	784	5,4±0,2
2013	11834	457	3,9±0,2
2014	20694	733	3,5±0,1
2015	16679	790	4,7±0,2
2016	12348	159	1,3±0,1
Всего	203119	10696	5,3 ±0,1

Влияния зараженности клещей, снятых с пострадавших людей, на заболеваемость организованных ( $r = 0,3$  (средняя прямая связь) и неорганизованных дошкольников ( $r = 0,3$  (прямая связь средней силы), а также школьников ( $r = 0,47$  (прямая связь средней силы) при  $p > 0,05$ ,  $F < 3,2$ ,  $R^2 < 50,0\%$  не выявлено.

Данный фактор не оказывал влияния и на заболеваемость КВЭ взрослого населения ( $r = 0,1$  при  $p > 0,05$ ,  $F < 3,2$ ,  $R^2 < 50,0\%$ ) (прямая слабая связь).

Обращает внимание, что вирусофорность клещей, снятых с детей, была в 4,5 раза ниже, по сравнению с показателем у взрослых ( $3,3 \pm 0,1\%$  и  $14,9 \pm 0,8\%$  соответственно) ( $p < 0,05$ ). Зараженность клещей, снятых с пострадавших от их укусов детей колебалась от  $2,6 \pm 0,3\%$  (2015 г.) до  $4,6 \pm 0,1\%$  (2016 г.). Вирусофорность клещей, снятых с пострадавших от их укусов взрослых за аналогичный период колебалась от  $12,8 \pm 1,3\%$  (2016 г.) до  $17,5 \pm 1,1\%$  (2015 г.).

Таким образом, инфицированность клещей, снятых с людей, не оказывала влияние на заболеваемость ни в одной анализируемой группе, как детей, так и взрослых.

## Акарицидные обработки

Как известно, акарицидные обработки до 80-х годов были массовыми, проводились на всех неблагополучных территориях, в основном в виде авиаобработок с применением ДДТ, обладавшего длительным остаточным действием. В 1985-2000 гг. произошло изменение методологии акарицидных обработок с постепенным увеличением объемов локальных акарицидных обработок, включая территории, связанные с нахождением людей в городских парках, на кладбищах и отказ от использования ДДТ. При этом, если в 1985-1988 гг. объемы акарицидных обработок находились в пределах от 983 гектаров до 1303 гектара при среднем 1165 гектаров, то уже в 1989-2000 гг. произошло сокращение их объемов в 4,7 раза (246 гектаров). Начиная с 2001 г. по 2016 г. происходило ежегодное увеличение площадей, при этом приоритетно обрабатывались отдельно взятые эпидемиологически значимые территории (точечные обработки). Объемы акарицидных обработок достигли к 2016 г. 6460 гектаров при среднем значении в этом периоде 3174 гектара.

Дифференцированная оценка влияния объемов акарицидных обработок на заболеваемость детей различных возрастных групп выявила обратную связь средней силы между объемами акарицидных обработок и заболеваемостью школьников ( $r = - 0,6$ ,  $p=0,003$ ,  $F=17,6$ ,  $R^2= 47,1$  %) (Рисунок 15).

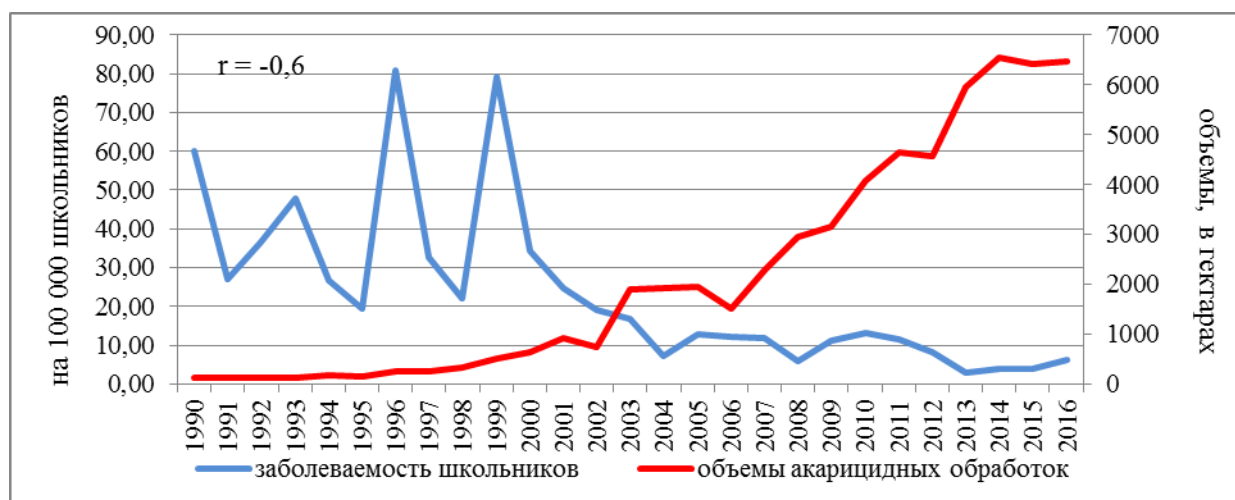


Рисунок 15 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ школьников и объемов акарицидных обработок (1990-2016 гг.)

При этом, данный фактор не оказывал влияния на заболеваемость неорганизованных и организованных дошкольников ( $p > 0,05$ ,  $F < 3,2$ ,  $R^2 < 50,0\%$ ).

Анализ влияния акарицидных обработок на заболеваемость по двум периодам (до 2003 г. и после 2004 г.) показал, что в годы высокого уровня заболеваемости при низких объемах акарицидных обработок (в среднем 575 гектаров) они не оказывали влияния на уровень заболеваемости как у дошкольников, так и у школьников ( $p > 0,05$ ). Напротив, в годы низкого уровня заболеваемости с увеличением объемов акарицидных обработок до 6460 гектаров было выявлено существенное влияние данного фактора на заболеваемость школьников (обратная сильная связь) (Таблица 16).

Таблица 16 – Коэффициенты корреляции между объемами акарицидных обработок и заболеваемостью КВЭ детей различных возрастных групп в 1990 - 2003 гг. и 2004 - 2016 гг.

Группа населения	Периоды по годам	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)	Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации ( $R^2$ )
Неорганизованные дети 3-6 лет	1990 - 2003	0,4	0,2	1,9	13,4
Организованные дети 3-6 лет	1990 - 2003	0,4	0,08	3,0	35,6

Школьники	1990 - 2003	0,3	0,3	1,3	9,9
Неорганизованные дети 3-6 лет	2004-2016	- 0,4	0,07	3,0	17,8
Организованные дети 3-6 лет	2004-2016	- 0,3	0,3	1,1	8,9
Школьники	2004-2016	- 0,7	0,009	9,7	51,2

Установлено существенное влияние объемов акарицидных обработок и на заболеваемость взрослого населения ( $r = - 0,4$ ,  $p = 0,02$ ,  $F=6,3$ ). Коэффициент детерминированности заболеваемости взрослого населения от объемов акарицидных обработок составил 47,4 %. Регрессионная модель показала, что увеличение объемов акарицидных обработок на 1 гектар приводит к снижению заболеваемости КВЭ на 0,004 на 100 000 населения или на 0,11 случая в масштабах всего края (Рисунок 16).

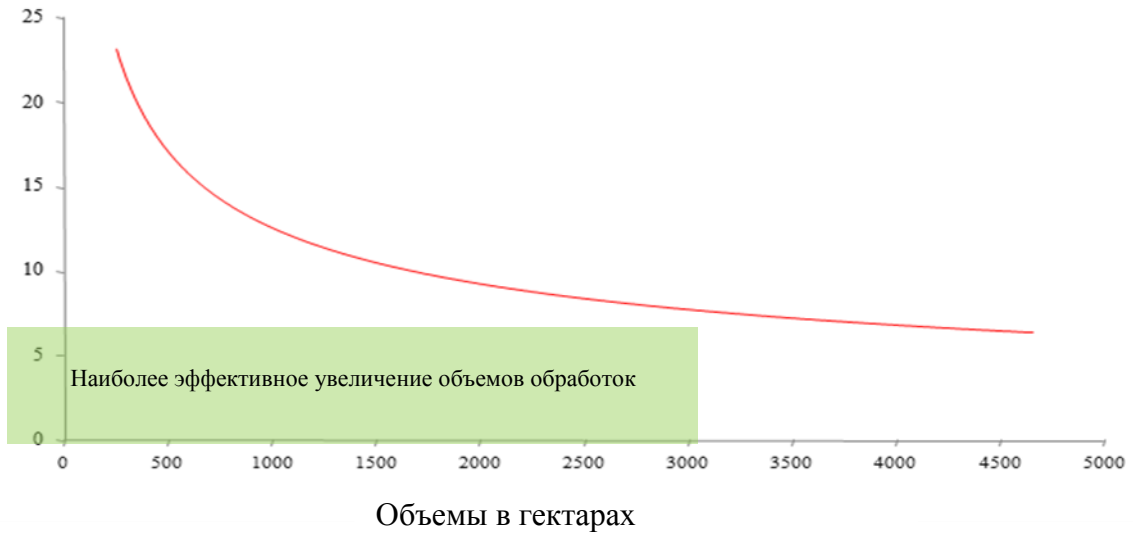


Рисунок 16 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ взрослого населения ПК и объемов акарицидных обработок (1985-2016 гг.)

Таким образом, для предупреждения одного случая КВЭ среди взрослых необходимо обработать 9 гектаров площадей. При этом, степенная регрессионная зависимость показала, что существенное снижение эффективности акарицидных



обработок было выявлено после превышения уровня в 3000 – 4000 гектаров. Если прогностически продлить линию степенной регрессии до 5000 гектаров, то влияния объемов акарицидных обработок на снижение заболеваемости КВЭ взрослых практически прекращается (Рисунок



17). Объемы в гектарах

Рисунок 17 - Регрессионная модель зависимости заболеваемости КВЭ от объемов акарицидных обработок.

Аналогичная закономерность была выявлена и в отдельные периоды. Так, в годы высокого уровня заболеваемости при малых объемах акарицидных обработок они не оказывали влияния на заболеваемость взрослых ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,25$ ,  $F = 1,4$ ,  $R^2 = 11,4\%$ ). Напротив, в годы низкого уровня заболеваемости, при достижении объемов акарицидных обработок до 6460 гектар, они, как и у школьников, оказывали существенное влияние на заболеваемость взрослых ( $r = -0,3$ ,  $p = 0,02$ ,  $F = 3,0$ ,  $R^2 = 41,4\%$ ).

Таким образом, нами установлено существенное влияние акарицидных обработок на заболеваемость школьников и взрослого населения и отсутствие такового на заболеваемость дошкольников.

### Дератизационные обработки

Объемы дератизационных обработок в 1996-2016 гг. находились в пределах от 1326 гектар (2003 г.) до 4521 гектар (2015 г.) при среднем показателе 2055 гектар и имели умеренную тенденцию к росту (темп прироста составил 4,6 %).

Не установлено влияния объемов дератизационных обработок на заболеваемость организованных дошкольников ( $r = 0,4$  (средняя прямая связь), неорганизованных дошкольников ( $r = 0,4$  (прямая связь средней силы) и школьников ( $r = 0,3$  (прямая связь средней силы) при  $p > 0,05$ ,  $F < 3,2$ ,  $R^2 < 50,0\%$  соответственно), как в целом за анализируемый период, так и в отдельные периоды до 2003 г. и после 2004 г. (Таблица 17).

Таблица 17 – Коэффициенты корреляции между объемами дератизационных обработок и заболеваемостью КВЭ детей различных возрастных групп в 1996 - 2003 гг. и 2004 - 2016 гг.

Группа населения	Периоды по годам	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)	Критерий Фишера (F)	Коэффициент детерминации ( $R^2$ )
Неорганизованные дети 3-6 лет	1996 - 2003	0,2	0,2	2,9	3,4
Организованные дети 3-6 лет	1996 - 2003	0,3	0,8	2,0	15,4
Школьники	1996 - 2003	0,2	0,5	2,3	8,9
Неорганизованные дети 3-6 лет	2004-2016	0,3	0,09	2,0	7,8
Организованные дети 3-6 лет	2004-2016	0,3	0,5	2,1	8,1
Школьники	2004-2016	0,3	0,07	2,7	21,2

Данный фактор не оказывал существенного влияния на заболеваемость взрослого населения ( $r = - 0,2$ ,  $p > 0,05$ ) за исключением периода низкого уровня заболеваемости, когда объемы дератизационных обработок увеличились до 4521 гектаров ( $r = - 0,6$ ,  $p = 0,01$ ,  $F = 7,5$ ,  $R^2 = 40,0\%$ ), при этом детерминированность

заболеваемости взрослых от объемов дератизационных обработок в этот период составила 40,5 % (Рисунок 18).



Рисунок 18 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ взрослого населения ПК и объемов дератизационных обработок (1996-2016 гг.)

Таким образом, дератизационные обработки оказывали влияние на заболеваемость взрослых при увеличении их объемов до 6460 гектаров и не влияли на заболеваемость дошкольников и школьников.

### Вакцинопрофилактика

Как показали наши исследования, охват совокупного населения профилактическими прививками против КВЭ в 1985 - 2016 гг. был низким и колебался от  $2,3 \pm 0,1$  % (1998 г.) до  $10,6 \pm 0,1$ % (2010 г.) с тенденцией к умеренному росту (темп прироста = 1,3 %), при среднем охвате  $6,3 \pm 0,1$ % (Рисунок 19).

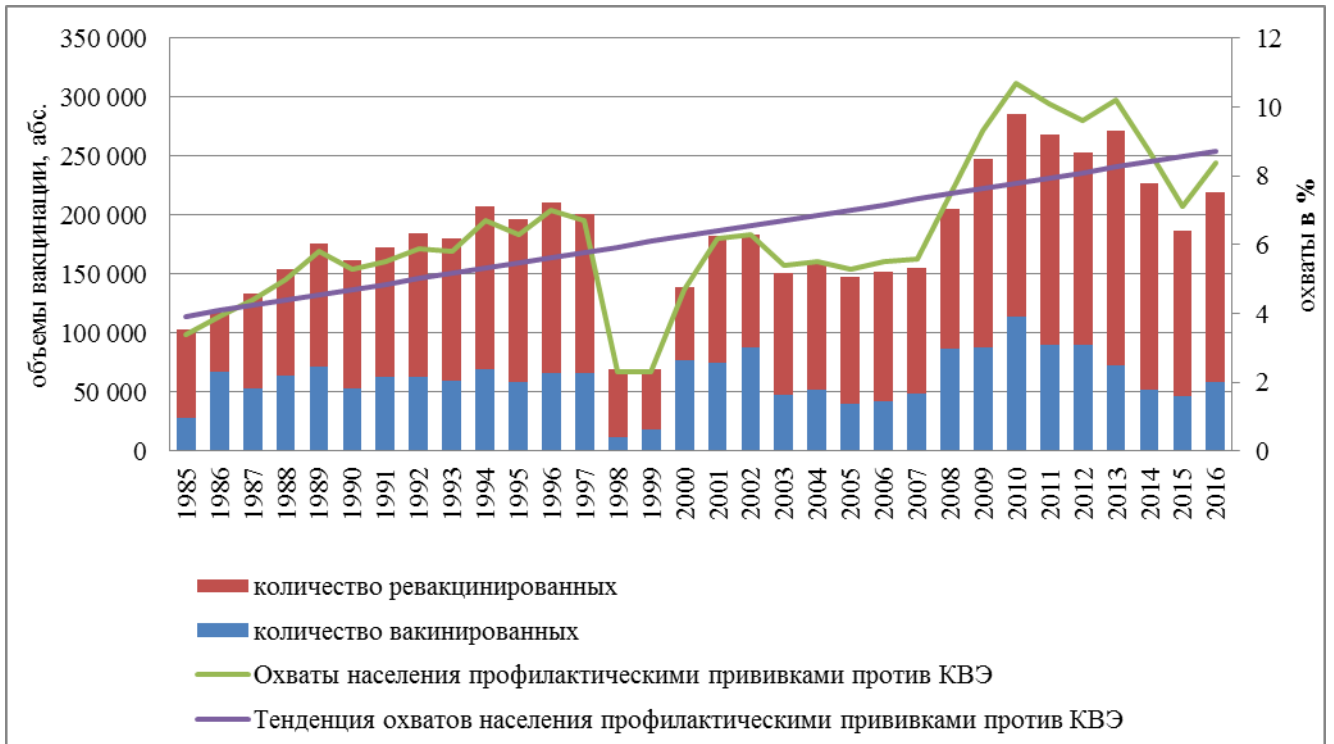


Рисунок 19 - Структура объемов вакцинации и ревакцинации (абсолютное число) и охватов профилактическими прививками (%) совокупного населения ПК за 1985-2016 гг.

Корреляционный анализ зависимости заболеваемости КВЭ совокупного населения от объемов профилактических прививок (даже при незначительном охвате) выявил существенное влияние данного фактора на заболеваемость ( $r = -0,7$ ,  $p < 0,001$ ,  $F = 21,8$ ). Профилактические прививки среди совокупного населения в объеме 6319,3 на 100 000 населения детерминировали заболеваемость КВЭ на 45,4 % (Рисунок 20).

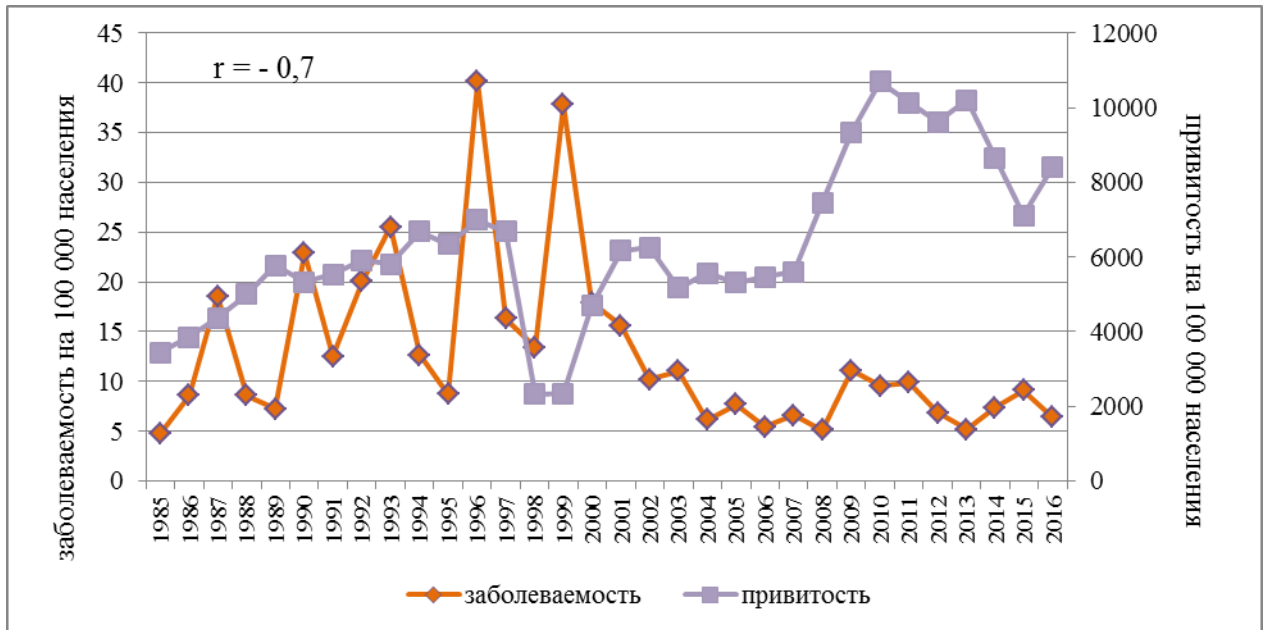


Рисунок 20 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ совокупного населения РК и объемы профилактических прививок (на 100 000 населения) (1985-2016 гг.)

Индекс профилактической эффективности вакцинопрофилактики у детей составил 2,7, у взрослых - 1,2 ( $p < 0,05$ ), коэффициент профилактической эффективности - 62,5 % и 12,5 % соответственно (Рисунок 21).

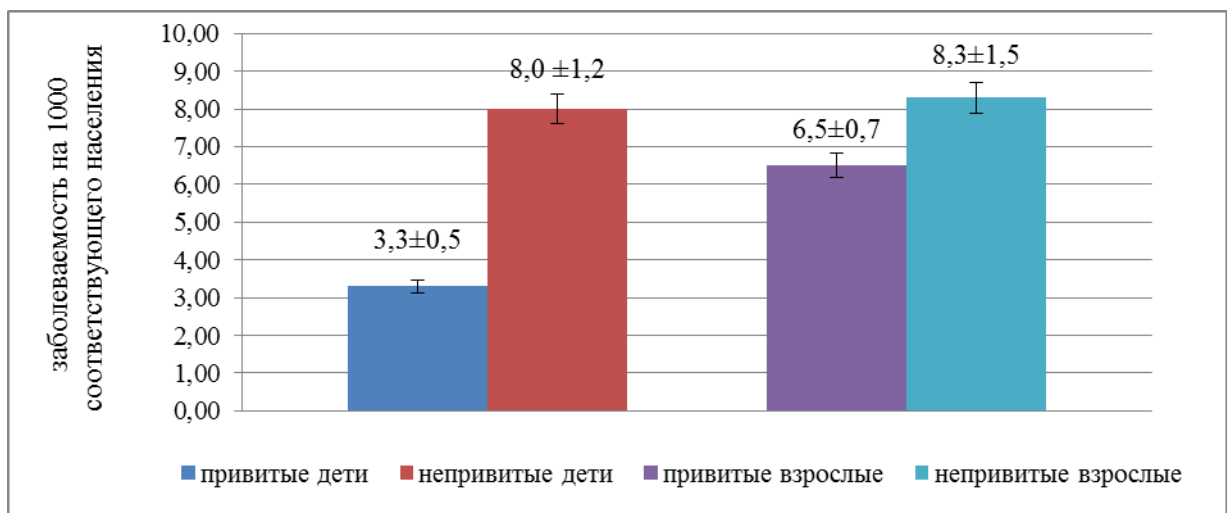


Рисунок 21 - Заболеваемость КВЭ среди детей и взрослых (в зависимости от привитости) за 2008-2016 гг. (на 1000 соответствующего населения)

Различия в профилактической эффективности вакцинопрофилактики у детей и взрослых, обусловлены, на наш взгляд, различиями в их восприимчивости к инфекции. Так, согласно данным, Лучининой С.В., у взрослых иммунитет формируется как в результате вакцинации, так и при естественном проэпидемичивании при частых контактах с клещами [15]. Как показали наши исследования, доля защищенных взрослых, непривитых против КВЭ составила 51,3 %, детей – 6,6 %.

Оценка прививочного анамнеза (наличие вакцинации или ревакцинации против КВЭ) в 2013-2016 гг. по данным выборочных исследований у детей и взрослых, обратившихся в лабораторию «ЦГ и Э ПК» для исследования клещей, показала, что дети были привиты в 3 раза реже ( $4,8 \pm 1,2$  %) по сравнению со взрослыми ( $15,1 \pm 1,6$  %) ( $p < 0,05$ ).

Выявлено существенное влияние профилактических прививок на заболеваемость школьников ( $r = - 0,73$ ,  $p = 0,01$ ,  $F = 10,5$ ). Детерминированность заболеваемости школьников от данного фактора составила 53,8 %. Степенная регрессионная модель среди школьников показала, что увеличение охвата их профилактическими прививками на 1 % приводит к снижению заболеваемости школьников на 0,0002 на 100 000 соответствующего контингента. То есть, для предупреждения одного случая КВЭ надо провести как минимум однократную иммунизацию 5000 школьников. Установлено, что необходимым ежегодным объемом профилактических прививок (вакцинация и ревакцинация) среди школьников, который будет упреждать заболеваемость до показателя  $2,75 \pm 0,7$  на 100 000 соответствующего контингента, составляет 70000 прививок, что соответствует охвату детского населения профилактическими прививками  $32,0 \pm 3,0$  % (Рисунок 22).

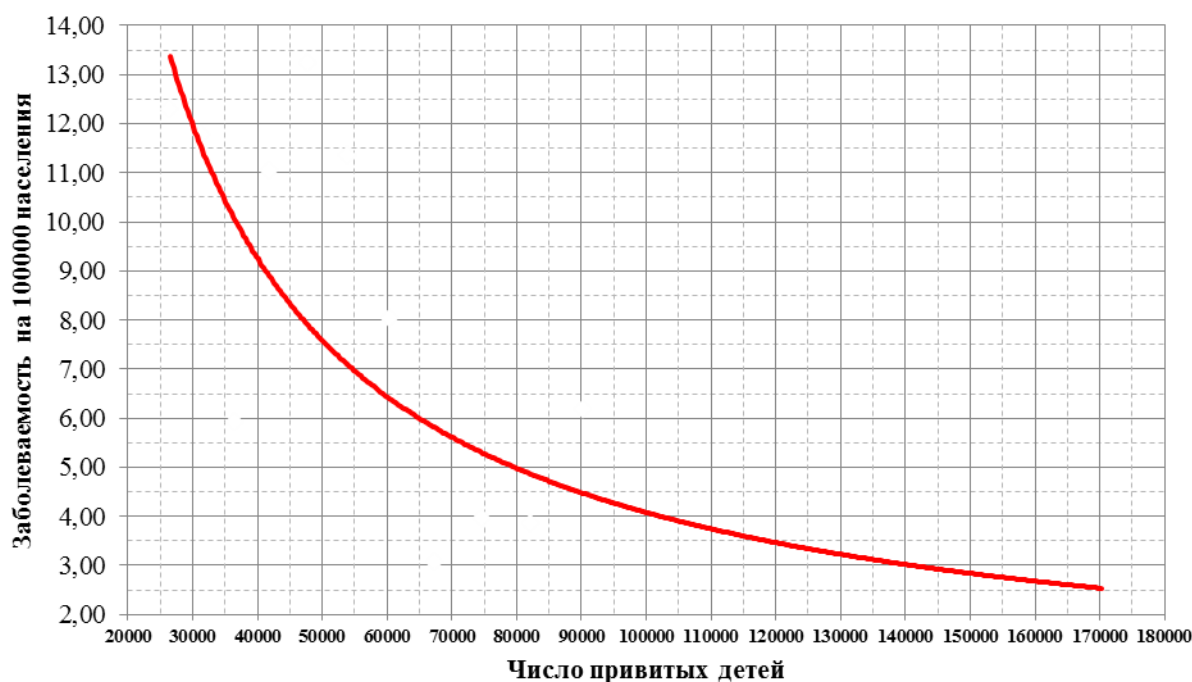


Рисунок 22 - Регрессионная зависимость заболеваемости школьников КВЭ от объемов профилактических прививок на территории ПК

Проведенное когортное исследование по оценке влияния на заболеваемость, такого фактора, как вакцинация, выявило более значимое ее профилактическое влияние на заболеваемость взрослых по сравнению с детьми (OR= 0,4, 95 % ДИ: 0,3-0,5 и OR = 0,8, 95% ДИ: 0,6-0,9 соответственно) ( $p < 0,05$ ).

На основе выборочной экспертной оценки 778 медицинских карт детей, привитых против КВЭ в 2004-2013 гг., было выявлено, что в структуре используемых вакцин преобладала отечественная вакцина производства г. Москва (культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая вакцина) ( $95,0 \pm 0,8\%$ ), до 2010 г. для иммунизации использовалась также и вакцина производства г.Томск («Энцеви́р»). В последние годы стали использовать и зарубежные вакцины в рамках альтернативной иммунизации (за счет собственных средств родителей) (Рисунок 22).

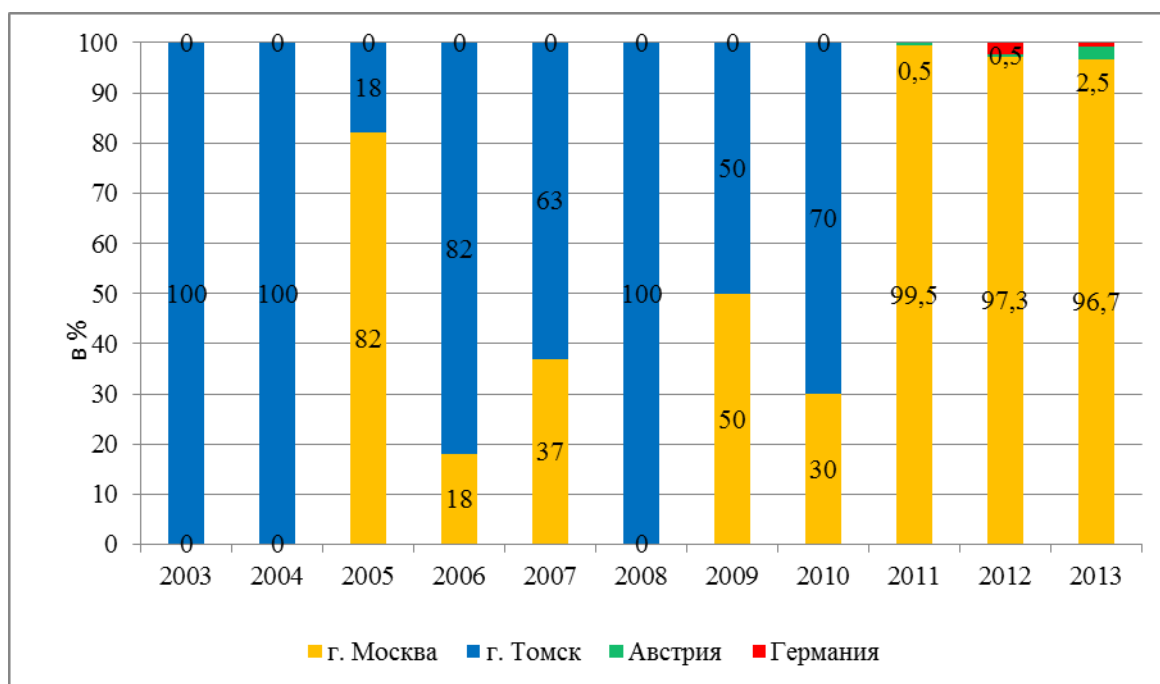


Рисунок 23 - Структура используемых вакцин против КВЭ разных производителей в г. Перми в 2003-2013 гг. (%)

Доля детей, ответивших на введение вакцины поствакцинальными реакциями составила  $5,7 \pm 0,4$  %. В  $94,0 \pm 1,2$  % случаев поствакцинальные реакции возникали на первое введение препарата. Системные реакции, преимущественно, ( $41,2 \pm 0,6$  %) были средней степени выраженности, слабые и сильные реакции в равной степени были зарегистрированы у  $29,4 \pm 0,2$  % привитых. Поствакцинальные реакции достоверно чаще возникали у девочек, в возрасте 4-5 лет ( $3,5 \pm 2,1$  на 100 привитых) по сравнению с мальчиками ( $2,3 \pm 1,7$  на 100 привитых) ( $p < 0,05$ ). Первую прививку против КВЭ дети получали, преимущественно, весной ( $77,1 \pm 1,5$  %), осенью прививалось лишь  $22,9 \pm 1,5$  % детей ( $p < 0,05$ ). Все поствакцинальные реакции были зарегистрированы также весной. Анализ схем и интервалов между прививками выявил в  $11,7 \pm 0,3$ % и  $25 \pm 0,8$ % случаев нарушение интервалов при иммунизации отечественными и зарубежными вакцинами соответственно. У 43 детей ( $17 \pm 5,7$  %) имело место присоединение в поствакцинальном периоде интеркуррентных заболеваний.



Таким образом, при организации вакцинопрофилактики КВЭ имеют место нарушения в схемах и интервалах введения вакцин, большее количество поствакцинальных реакций, регистрируется в весенний период года, как правило, на первую вакцинацию, чаще у девочек 4-5 лет. Среди детей реализуемый объем профилактических прививок остается недостаточным. Упреждающее воздействие профилактических прививок на заболеваемость достигается при  $32,0 \pm 3,0\%$  охвате школьников профилактическими прививками.

### Серопротекция

В 2006-2016 гг. охваты детей, подвергшихся нападению клещей, экстренной серопротекцией, от числа обратившихся за медицинской помощью, колебались от  $4,1 \pm 0,1\%$  (2016 г.) до  $30,6 \pm 0,1\%$  (2006 г.) при среднем показателе -  $10,5 \pm 0,1\%$ . Охваты экстренной серопротекцией взрослых в эти же годы колебались от  $2,4 \pm 0,1\%$  (2011 г.) до  $14,6 \pm 0,1\%$  (2006 г.) при среднем показателе  $4,6 \pm 0,1\%$  (Таблица 18).

Таблица 18 - Охваты экстренной серопротекцией детей и взрослых, обратившихся по поводу присасывания клещей за 2006-2016 гг. ( $\% \pm m$ )

годы	детское население				взрослое население			
	обращаемость	введен Уг	охват	$\pm m$	обращаемость	введен Уг	охват	$\pm m$
2006	4482	1370	30,6	0,1	16646	2432	14,6	0,1
2007	4239	746	17,6	0,1	17699	785	4,4	0,1
2008	3388	231	6,8	0,1	14546	594	4,1	0,1
2009	3551	419	11,8	0,1	19952	683	3,4	0,1
2010	3782	286	7,6	0,1	17957	563	3,1	0,1
2011	5243	376	7,2	0,1	28356	680	2,4	0,1
2012	3188	193	6,1	0,1	16730	587	3,5	0,1
2013	2788	191	6,9	0,1	12775	458	3,5	0,1
2014	4116	454	11,0	0,1	21226	1008	4,8	0,1
2015	3525	208	5,9	0,1	18214	562	3,1	0,1
2016	2526	106	4,1	0,1	11974	446	3,7	0,1
Всего	38302	4474	10,5	0,1	184101	8352	4,6	0,1

Проведенное аналитическое когортное исследование по оценке влияния экстренной серопротекции на заболеваемость детей и взрослых установило отсутствие ее профилактического влияния, как на заболеваемость детей ( $OR= 1,2$ , 95 % ДИ: 0,8-1,9), так и взрослых ( $OR= 1,3$ , 95 % ДИ: 0,9-1,8) ( $p>0,05$ ).

Таким образом, ведущими профилактическими мероприятиями у школьников являются вакцинопрофилактика и акарицидные обработки, которые детерминировали заболеваемость на 50,0 %. При этом, объемы акарицидных обработок предупреждали заболеваемость школьников на 42,0%, объемы профилактических прививок – на 58,0%, от числа предупрежденных случаев. У детей дошкольного возраста основным профилактическим мероприятием является вакцинопрофилактика.

### **Индивидуальные меры неспецифической профилактики**

Оценка индивидуальных мер неспецифической профилактики КВЭ у взрослых и детей (информированность населения, ношение однотонной, герметичной одежды, использование химических средств индивидуальной защиты, проведение само- и взаимоосмотров) была проведена в исследовании «случай-контроль» по результатам опроса, проведенного по специально разработанной анкете. Как показали проведенные исследования, информированность взрослого населения в отношении мер, предупреждающих присасывание клеща и тактики поведения при обнаружении факта присасывания, не имела достоверных различий как в группе респондентов, подвергшихся нападению клещей, так и в группе контроля (не подвергшихся нападению клещей). Однако, при высокой информированности взрослых об индивидуальных

мерах защиты, применяли эти знания на практике далеко не всегда. Выявлена высокая профилактическая эффективность применения химических средств индивидуальной защиты (репеллентов и акарицидов), само- и взаимоосмотров и плотной хлопковой одежды. Так, в группе респондентов, пострадавших от укуса клеща, химические средства использовали лишь  $53,0 \pm 1,6$  % опрошенных, в то время как в группе не пострадавших от укусов клещей -  $72,0 \pm 2,0$ % ( $p < 0,05$ ). Наиболее часто используемыми химическими средствами у взрослых были: «рефтамид максимум» ( $40,0 \pm 1,2$  %), «фумитокс антиклещ» ( $28,0 \pm 2,4$  %) и «рефтамид антиклещ» ( $16,0 \pm 1,6$  %), «GARDEX экстрим» ( $16,0 \pm 1,6$  %).

Само- и взаимоосмотры в течение первых 2-х часов пребывания в лесу респонденты, пострадавшие от укусов клещей, использовали только в  $30,0 \pm 2,3$  % случаев, в группе, не пострадавших от укусов клещей -  $47,0 \pm 1,8$  % ( $p < 0,05$ ). Взрослые, отмечавшие присасывание клеща на момент опроса, в  $41,0 \pm 1,4$  % случаев использовали хлопковую, плотную ткань при посещении леса, в то время как респонденты, отрицавшие нападение клещей, использовали ее достоверно чаще ( $70 \pm 2,1$  %) ( $p < 0,05$ ). Не установлено достоверных различий в профилактической эффективности цвета и герметичности одежды. Так, в группах опрошенных, подвергшихся и не подвергшихся нападению клещей, доля лиц, использующих светлую однотонную одежду, составила  $47,0 \pm 1,8$  % и  $53,0 \pm 1,9$  % соответственно ( $p > 0,05$ ). Не установлено также достоверных различий и в профилактической эффективности герметичности одежды. Среди лиц, подвергшихся и не подвергшихся нападению клещей, доля взрослого населения, использующих герметичную одежду составила  $48,0 \pm 1,8$  % и  $52,0 \pm 2,0$  % соответственно ( $p > 0,05$ ) (Рисунок 24).

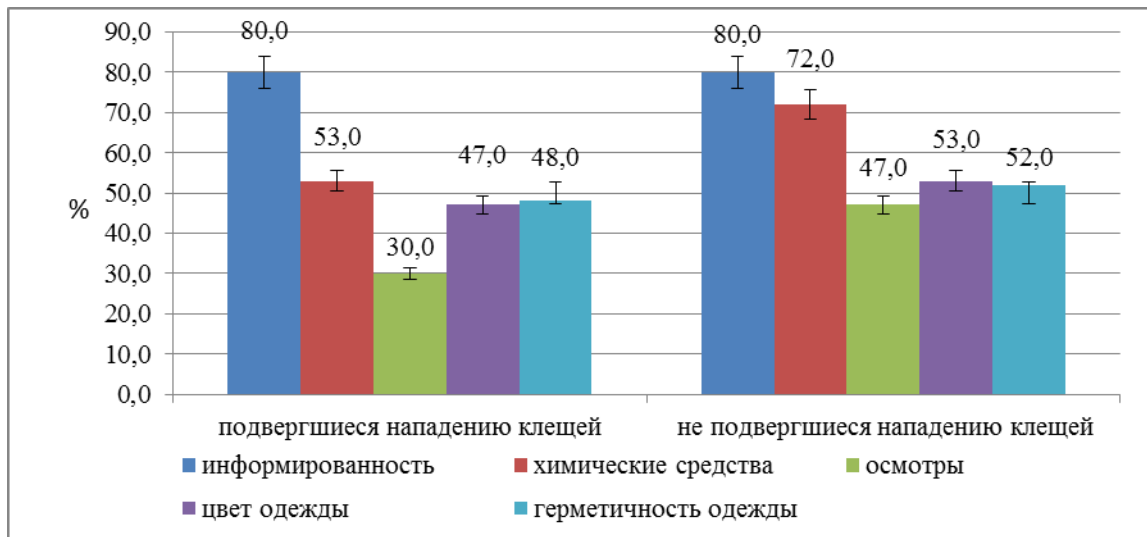


Рисунок 24 - Частота использования взрослым населением, подвергшихся и не подвергшихся нападению клещей индивидуальных неспецифических мер профилактики КВЭ (результаты опроса)(%)

Результаты эпидемиологического аналитического исследования «случай-контроль» среди взрослых, подвергшихся и не подвергшихся нападению клещей, показали, что наименьшая эффективность была отмечена при использовании плотной, хлопковой одежды (ОШ= 0,3, 95 % ДИ: 0,2-0,5). Наибольшая профилактическая эффективность была выявлена при использовании химических средств (акарицидов) и само- и взаимоосмотров (ОШ= 0,5, 95 % ДИ: 0,2-0,8 и ОШ= 0,5, 95 % ДИ: 0,3-0,9 соответственно). Влияния таких факторов защиты как цвет и герметичность одежды на предупреждение присасывания клещей у взрослых выявлено не было (ОШ= 0,8, 95% ДИ: 0,4-1,3 и ОШ= 0,9, 95 % ДИ: 0,5-1,5 соответственно).

Информированность о мерах неспецифической профилактики у родителей и детей была аналогичной. Однако, при высокой информированности родителей, об индивидуальных мерах защиты, применяли эти знания также далеко не всегда. Родители детей, подвергшихся нападению клещей, использовали химические средства для неспецифической профилактики КВЭ в  $43,0 \pm 1,6$  % случаев против  $82,0 \pm 2,0$  % - в группе не пострадавших от укусов клещей. Спектр применяемых репеллентов и акарицидов для детей отличался от препаратов, используемых

взрослыми. Так, для детей родители чаще использовали репелленты с меньшей токсичностью (согласно инструкции по применению). Наиболее часто используемыми химическими средствами неспецифической профилактики у детей были: «OFF-детский» ( $32,0 \pm 1,9\%$ ), «GARDEX от клещей baby» ( $28,5 \pm 1,8\%$ ) и «Mosquitall» ( $26,4 \pm 1,7\%$ ), «Бибан» ( $14,0 \pm 1,1\%$ ).

Только в  $40,0 \pm 2,0\%$  случаев родители детей, подвергшихся нападению клещей, проводили взаимоосмотры детей в течение каждых 15-60 минут прогулки против  $60,0 \pm 2,8\%$  - в группе детей не пострадавших от нападения клещей ( $p < 0,05$ ). Хлопковую, плотную ткань использовали лишь  $28,2 \pm 1,4\%$  опрошенных родителей, дети которых, подверглись нападению клещей, в то время как родители детей, не подвергшихся нападению клещей, такую одежду использовали достоверно чаще ( $70,0 \pm 2,9\%$ ) ( $p < 0,05$ ). Светлый цвет одежды при прогулке детей, которые подверглись нападению клещей, был использован лишь в  $36,0 \pm 2,1\%$  случаев, в то время как среди детей, не подвергшихся нападению клещей, он преобладал -  $75,0 \pm 3,0\%$  ( $p < 0,05$ ). Не установлено достоверных различий в вариантах герметичности одежды у детей, подвергшихся и неподвергшихся нападению клещей (Рисунок 25).

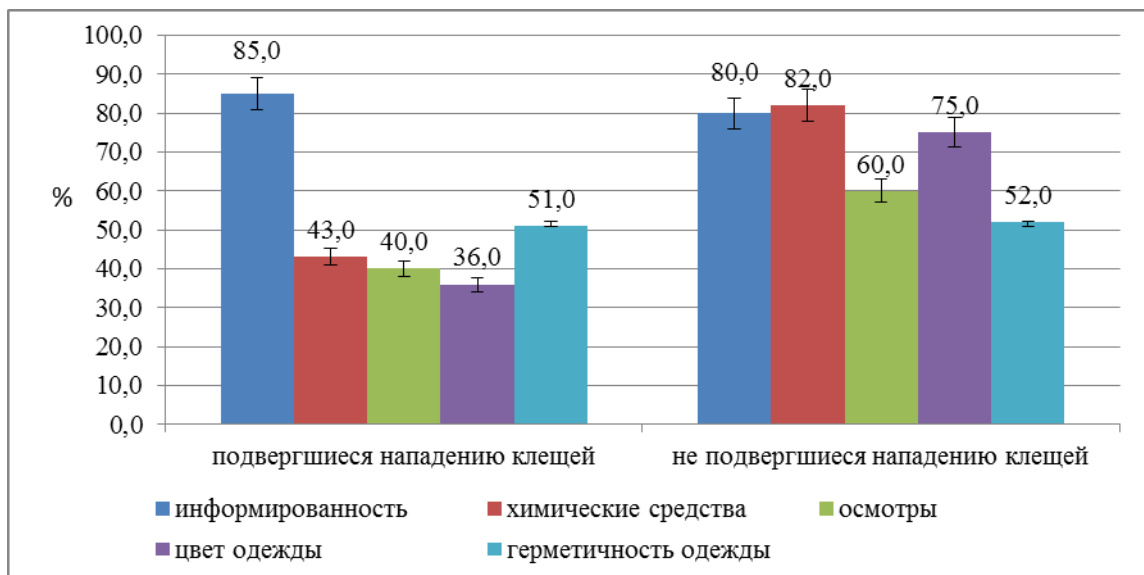


Рисунок 25 - Частота использования индивидуальных неспецифических мер профилактики КВЭ у детей, подвергшихся и не подвергшихся нападению клещей (результаты опроса родителей детей)(%)

Результаты эпидемиологического аналитического исследования «случай-контроль» показали, что наименьшей профилактической эффективностью у детей обладали такие факторы неспецифической защиты, как использование химических средств (репеллентов) (ОШ=0,2, 95 % ДИ: 0,1-0,3) и плотной, хлопковой и светлой одежды (ОШ= 0,2, 95 % ДИ: 0,1-0,3 и ОШ = 0,2, 95 % ДИ: 0,1-0,3 соответственно). Наибольшая профилактическая эффективность выявлена при проведении само- и взаимоосмотров (ОШ= 0,4, 95 % ДИ: 0,3-0,8). Влияния такого фактора защиты как герметичность одежды на предупреждение факта присасывания клещей у детей выявлено не было (ОШ= 1,0, 95 % ДИ: 0,6-1,7).

Таким образом, индивидуальные меры неспецифической защиты при КВЭ явились эффективными средствами профилактики нападения и присасывания клещей. Информированность как у детей, так и у взрослых о них достаточно высока, что согласуется с данными, полученными отечественными и зарубежными исследователями, однако при высокой информированности используются они далеко не всегда [25, 63, 98, 132]. У детей в отличие от взрослых важное значение имел более короткий интервал проведения взаимоосмотров (каждые 15 минут против 2-х часов у взрослых) и использование светлой одежды.

В свете вышеизложенного, можно заключить, что на заболеваемость детей дошкольного возраста КВЭ численность и вирусофорность клещей не влияют. Заболеваемость же школьников детерминируется численностью и вирусофорностью клещей, выловленных из природных экобиотопов, на 10,3 % и 17,6 % соответственно. На заболеваемость взрослых эти факторы оказывали существенное влияние, коэффициенты детерминации составили 38,6 % и 37,1 % соответственно. Выявленные различия в значимости этих факторов обусловлены разными условиями заражаемости. В  $73,6 \pm 1,6$  % случаев дети дошкольного возраста были подвержены нападению клещей на дачных участках, характеризующихся низким лоймопотенциалом очага КВЭ. Взрослые подвергались укусам клещей, преимущественно на природе и в лесу в  $52,2 \pm 1,8$

% . Школьники в равной степени подвергались нападению клещей, как на дачах, в парках в городе, так и в лесу и на природе ( $37,7 \pm 2,7$  %,  $32,7 \pm 2,6$  % и  $29,6 \pm 2,5$  % соответственно).

Основной мерой профилактики КВЭ среди детей дошкольного возраста является вакцинопрофилактика, так как акарицидные и дератизационные обработки на дачных участках не проводятся.

Заболеваемость школьников при охвате их профилактическими прививками на  $32,0 \pm 3,0$  % детерминируется вакцинопрофилактикой на 58,0 %, акарицидными обработками на 42,0 % от общего числа предупрежденных случаев КВЭ.

Не установлено профилактической эффективности серопрфилактики, как у детей, так и взрослых.

Наиболее эффективной мерой неспецифической профилактики у детей являются само- и взаимоосмотры (каждые 15 минут против 2-х часов у взрослых). Меньшей эффективностью характеризовались такие меры, как использование химических средств защиты (репеллентов) и светлой одежды. У взрослых же применение химических средств (акарицидов) и само- и взаимоосмотров характеризовалось одинаковой профилактической эффективностью. Светлая одежда оказывала меньшее профилактическое влияние у взрослых по сравнению с детьми.

## ГЛАВА 5 ОБОСНОВАНИЕ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ДЕТСКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА

### 5.1. Оценка реактогенности отечественной вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский»

Общее число поствакцинальных реакций у детей, привитых вакциной «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» составило  $17,2 \pm 4,0$  % против  $9,6 \pm 3,2$  % в группах детей, иммунизированных вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект/Джуниор» ( $p > 0,05$ ). В структуре поствакцинальных реакций как у детей, привитых вакциной «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский», так и у детей иммунизированных вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект/ Джуниор» преобладали местные и системные поствакцинальные реакции слабой степени выраженности, которые не оказывали существенного влияния на общее самочувствие детей.

Согласно инструкций по применению вакцин курс вакцинации предусматривает двукратное введение препарата с интервалом 0-14 дней (экстренная схема иммунизации) и 0-60 дней (плановая схема вакцинации). Дифференцированная оценка реактогенности отечественной вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» при использовании экстренной и плановой схем иммунизации выявила различия в частоте поствакцинальных реакций. Так, после двукратного курса иммунизации по экстренной схеме вакцинации поствакцинальные реакции были выявлены у 9 детей ( $21,4 \pm 6,3$  %) привитых отечественной вакциной, при вакцинации по плановой схеме иммунизации - у 6 детей ( $13,3 \pm 5,1$  % случаев) ( $p > 0,05$ ). После двукратной иммунизации «ФСМЕ-Иммун Инжект / Джуниор» по экстренной схеме вакцинации поствакцинальные реакции были выявлены у 4



привитых детей ( $9,1 \pm 4,3\%$  случаев), по плановой схеме - у 4 детей ( $10,3 \pm 4,9\%$  случаев) ( $p > 0,05$ ).

Общее число поствакцинальных реакций на введение вакцины «ЭнцеВир® Нео детский» по экстренной схеме вакцинации, составило 16 ( $38,0 \pm 7,5\%$ ) (Таблица 19).

Таблица 19 - Частота и характер поствакцинальных реакций у детей на введение вакцин «ЭнцеВир® Нео детский» и «ФСМЕ-Иммун Инжект/Джуниор» по экстренной и плановой схемам иммунизации

Группы детей	Количество поствакцинальных реакций после законченного курса вакцинации								Итого	
	Местные реакции				Системные реакции					
	Слабые		Средние		Слабые		Средние		абс.	%±m
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m		
привитые отечественной вакциной по схеме 0-14 дней (n= 42)	6	14,2±5,4*	2	4,8±3,3	6	14,2±5,4*	2	4,8±3,3	16	38,0±7,5*
привитые отечественной вакциной по схеме 0-60 дней (n= 45)	2	4,4±3,1	2	4,4±3,1	1	2,2±2,2	3	6,7±3,7	8	17,7±5,7
Привитые зарубежной вакциной по схеме 0-14 дней (n= 45)	1	2,3±2,3	0	-	1	2,3±2,3	2	4,5±3,1	4	9,1±5,1
Привитые зарубежной вакциной по схеме 0-60 дней (n= 39)	3	7,6±4,2	0	-	2	5,1±3,5	1	2,6±2,5	6	15,3±5,8
Итого	12		4		10		8		34	20,0±3,0

\* достоверность различий ( $p < 0,05$ )

Поствакцинальные реакции были представлены 8-ю местными и 8-ю системными реакциями слабой и средней степени выраженности в равной доле. Частота слабых местных и системных поствакцинальных реакций в 3 раза превышала частоту поствакцинальных реакций средней степени выраженности

Общее число поствакцинальных реакций на введение отечественной вакцины при использовании плановой схемы вакцинации было достоверно ниже и составило 8 ( $17,7 \pm 5,7\%$ ) против 16 ( $38,0 \pm 7,5\%$ ) при экстренной схеме иммунизации и было представлено 4-мя местными и 4-мя системными поствакцинальными реакциями. В структуре поствакцинальных реакций слабые поствакцинальные реакции составили 60 %, средние - 40 %.

Местные поствакцинальные реакции у детей, привитых отечественной вакциной, были представлены болью в месте инъекции, гиперемией от 3 мм до 40 мм и отеком размером до 40 мм. Системные поствакцинальные реакции - были представлены общей слабостью, головной болью, головокружением, болью в животе, тошнотой, болью в животе, повышенной утомляемостью и повышением температуры до  $38,5^{\circ}\text{C}$ .

Общее число поствакцинальных реакций на введение вакцины «ФСМЕ-Иммун Инжект / Джуниор» по экстренной схеме вакцинации составило 4 ( $9,1 \pm 5,1\%$ ), и было представлено 1 местной и 3-мя системными поствакцинальными реакциями. Доли поствакцинальных реакций слабой и средней степени выраженности были равными и составили по 50 % соответственно. Частота слабых местных и системных поствакцинальных реакций была представлена в равной степени по 50 %, Поствакцинальные реакции средней степени выраженности были выявлены только при системных поствакцинальных реакциях и не регистрировались при местных поствакцинальных реакциях.

Общее число поствакцинальных реакций на введение вакцины «ФСМЕ-Иммун Инжект / Джуниор» по плановой схеме вакцинации составило 6 ( $15,3 \pm 5,8\%$ ), и было представлено 3-мя местными и 3-мя системными поствакцинальными реакциями с преобладанием поствакцинальных реакций слабой степени

выраженности (в 83,6 %). Поствакцинальные реакции средней степени выраженности были выявлены только при системных поствакцинальных реакциях и не регистрировались при местных поствакцинальных реакциях.

Таким образом, отечественная вакцина «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» при использовании по экстренной схеме вакцинации характеризовалась достоверно большим числом поствакцинальных реакций по сравнению с плановой схемой иммунизации ( $38,0 \pm 7,5\%$  и  $17,7 \pm 5,7\%$  соответственно). Различия в количестве поствакцинальных реакций на введение вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» и «ФСМЕ-Иммун Инжект / Джуниор» были обусловлены поствакцинальными реакциями слабой степени выраженности ( $p < 0,05$ ). При иммунизации детей отечественной вакциной по плановой схеме вакцинации число поствакцинальных реакций достоверно не отличалось от числа поствакцинальных реакций при иммунизации зарубежной вакциной.

В структуре поствакцинальных реакций как у детей, привитых вакциной «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский», так и у детей иммунизированных вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект/ Джуниор» преобладали местные и системные поствакцинальные реакции слабой степени выраженности, которые не оказывали существенного влияния на общее самочувствие детей. Частота поствакцинальных реакций средней степени выраженности в группах детей привитых отечественной вакциной достоверно не отличалась и составила  $10,3 \pm 3,3\%$  случаев против  $3,6 \pm 2,0\%$  случаев в группах детей, привитых зарубежной вакциной ( $p > 0,05$ ). Поствакцинальные реакции у детей, привитых отечественной вакциной, как и у детей, привитых зарубежной вакциной, возникали преимущественно на первое введение вакцин, купировались самостоятельно, без применения лечебных препаратов. Продолжительность поствакцинальных реакций колебалась от 1 до 3 суток. Сильных поствакцинальных реакций и осложнений зарегистрировано не было.

Были зарегистрированы у привитых в  $13 \pm 2,6\%$  случаев и нежелательные явления (НЯ) легкой и средней степени выраженности, несвязанные с

вакцинацией. У четырех детей, привитых вакциной «ЭнцеВир® Нео детский» по экстренной схеме вакцинации НЯ наблюдались в виде острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), острого бронхита, инфекции мочевыводящих путей. У восьми детей, привитых отечественной вакциной, по плановой схеме вакцинации были зарегистрированы такие НЯ, как ОРВИ, нефротическая реакция, инфекция мочевыводящих путей, функциональная диспепсия, ветряная оспа. У 5 детей, привитых зарубежной вакциной по экстренной схеме вакцинации, НЯ проявлялись в виде инфекции мочевыводящих путей, ОРВИ, ветряной оспы. У 6 детей, привитых зарубежной вакциной по плановой схеме вакцинации, были зарегистрированы такие НЯ, как ОРВИ, острый тонзиллит, инфекция мочевыводящих путей. Число и характер нежелательных явлений не имели достоверных отличий среди детей, привитых вакцинами «ЭнцеВир® Нео детский» и «ФСМЕ-Иммун Инжект /Джуниор».

Таким образом, отечественная вакцина при иммунизации по плановой схеме характеризовалась достоверно меньшим числом поствакцинальных реакций по сравнению с иммунизацией по экстренной схеме вакцинации ( $p < 0,05$ ). Большинство поствакцинальных реакций при иммунизации вакциной «ЭнцеВир® Нео детский» возникали на первое введение препарата, как и при иммунизации вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект /Джуниор» и были представлены, преимущественно, поствакцинальными реакциями слабой степени выраженности, купировались самостоятельно в течение 1-3 суток без назначения лекарственных препаратов. Все выше изложенное позволяет заключить, что вакцина «ЭнцеВир® Нео детский» характеризовалась по показателям реактогенности сопоставима с зарубежной вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект /Джуниор».

## 5.2. Оценка безопасности отечественной вакцины «ЭнцеВир® Нео детский»

Оценка показателей общего анализа крови (ОАК) в динамике наблюдения (до вакцинации, перед второй вакцинацией и через месяц после второй иммунизации) не выявила существенных различий как в группах детей, привитых отечественной вакциной по экстренной и плановой схемам иммунизации, так и в группах детей, привитых зарубежной вакциной по тем же схемам иммунизации. Все показатели были в пределах нормальных значений (Таблицы 20, 21).

Таблица 20 - Динамика изменений общеклинических показателей крови детей привитых вакциной «ЭнцеВир® Нео детский» и «ФСМЕ-Иммун Инжект /Джуниор» по экстренной схеме (0-14 дней) (средние значения)

Показатели (норма)	Сроки и группы наблюдения при вакцинации по экстренной схеме иммунизации					
	До вакцинации		Перед второй вакцинацией		Через месяц после второй вакцинации	
	M±m		M±m		M±m	
	Дети, привитые отечественной вакциной (n =42)	Дети, привитые зарубежной вакциной (n =44)	Дети, привитые отечественной вакциной (n =42)	Дети, привитые зарубежной вакциной (n =44)	Дети, привитые отечественной вакциной (n =42)	Дети, привитые зарубежной вакциной (n =44)
Гемоглобин (120,0-175 г/л)	137,7±1,0	133,0±1,9	128,6±1,2	128,7±1,6	132,1±1,4	129,9±1,5
Эритроциты (3,0-5,6×10 <sup>12</sup> /л)	4,2±0,1	4,0±0,1	4,1±0,1	4,0±0,1	4,3±0,1	4,4±0,1
Лейкоциты (4,0-5,6×10 <sup>9</sup> /л)	7,3±0,2	8,2±0,5	6,9±0,1	8,5±0,4	7,0±0,2	8,2±0,2
Базофилы, %	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Палочкоядерные нейтрофилы(0,0-	1,3±0,1	1,9±0,1	0,89±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1	0,8±0,1

6,0%)						
Сегментоядерные нейтрофилы (47,0-72,0%)	55,6±1,1	59,1±0,9	54,3±1,4	55,8±1,4	55,4±0,8	52,9±1,3
Эозинофилы (0,0-6,0%)	1,8±0,2	3,3±0,3	1,6±0,1	3,2±0,3	2,0,7±0,2	3,1±0,3
Лимфоциты (18,0-40,0%)	33,6±1,1	36,6±1,2	35,6±1,2	37,8±1,2	38,93±1,0	37,1±1,4
Моноциты (2,0-11,0%)	5,8±0,24	5,1±0,1	5,6±0,2	5,2±0,2	5,2±0,1	5,1±0,1
СОЭ (0,0-15,0 мм/ч)	7,8±1,0	8,2±1,3	8,9±1,1	11,4±1,1	9,1±0,6	10,8±0,6

Таблица 21 - Динамика изменений общеклинических показателей крови детей привитых вакциной «ЭнцеВир® Нео детский» и «ФСМЕ-Иммун Инжект /Джуниор» по плановой схеме (0-60 дней) (средние значения)

Показатели (норма)	Сроки и группы наблюдения при иммунизации по плановой схеме вакцинации					
	До вакцинации		Перед второй вакцинацией		Через месяц после второй вакцинации	
	M±m		M±m		M±m	
	Группа привитых отечественной вакциной (n =45)	Группа привитых зарубежной вакциной (n =39)	Группа привитых отечественной вакциной (n =45)	Группа привитых зарубежной вакциной (n =39)	Группа привитых отечественной вакциной (n =45)	Группа привитых зарубежной вакциной (n =39)
Гемоглобин (120,0-175 г/л)	145,4±1,9	133,9±1,5	142,5±1,8	135,3±1,6	138,8±1,9	132,4±1,9
Эритроциты (3,0-5,6×10 <sup>12</sup> /л)	4,3±0,1	4,3±0,1	4,2±0,1	4,2±0,1	4,2±0,0	4,3±0,1
Лейкоциты (4,0-5,6×10 <sup>9</sup> /л)	7,1±0,2	6,9±0,4	7,0±0,2	7,1±0,5	7,3±0,1	7,4±0,3
Базофилы, %	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
Палочкоядерные нейтрофилы(0,0-6,0%)	1,5±0,1	2,2±0,2	0,9±0,1	1,1±0,1	0,8±0,1	0,8±0,1
Сегментоядерные	54,6±1,2	57,3±1,7	55,9±0,9	59,8±1,8	58,2±1,3	55,8±2,90

нейтрофилы (47,0-72,0%)						
Эозинофилы (0,0-6,0%)	2,4±0,2	2,2±0,3	2,1±0,2	3,1±0,3	2,2±0,1	2,8±0,2
Лимфоциты (18,0-40,0%)	33,2±1,1	33,2±1,2	33,4±0,9	31,96±1,1	35,6±1,1	39,8±1,1
Моноциты (2,0-11,0%)	4,8±0,2	5,2±0,2	5,6±0,2	5,3±0,2	4,6±0,2	4,6±0,2
СОЭ (0,0-15,0 мм/ч)	7,1±0,4	6,1±0,4	6,5±1,0	7,8±0,6	8,9±1,6	9,2±1,9

Достоверных различий показателей ОАК у детей, привитых вакцинами «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» и «ФСМЕ - Иммуно Инъект /Джуниор» не отмечалось ( $p > 0,05$ ).

Не было выявлено достоверных отличий и в показателях биохимического анализа крови в динамике вакцинации, в группах привитых как отечественной, так и зарубежной вакциной ( $p > 0,05$ ). Все значения показателей находились в пределах нормы. У привитых детей, как в группах наблюдения, так и в группах сравнения, не было выявлено нарушений пигментного обмена (общий билирубин), ферментативной активности печени (АЛТ, АСТ), нарушений со стороны функции печени (Таблицы 22, 23).

Таблица 22 - Динамика изменений биохимических показателей крови детей привитых вакциной «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» и «ФСМЕ-Иммуно Инъект/Джуниор» по экстренной схеме вакцинации (0-14 дней) (средние значения)

Показатели (норма)	Сроки и группы наблюдения при вакцинации по экстренной схеме иммунизации					
	До вакцинации		Перед второй вакцинацией		Через месяц после второй вакцинации	
	M±m		M±m		M±m	
	Группа привитых отечест-	Группа привитых зарубеж-	Группа привитых отечест-	Группа привитых зарубеж-	Группа привитых отечест-	Группа привитых зарубеж-

	венной вакциной (n =42)	ной вакциной (n =44)	венной вакциной (n =42)	ной вакциной (n =44)	венной вакциной (n =42)	ной вакциной (n =44)
Глюкоза, до 6,2 ммоль/л	5,1±0,1	4,8±0,1	4,0±0,1	5,1±0,1	4,6±0,13	5,0±0,1
АЛТ (до 40,0 Ед/л)	37,2±1,6	28,6±2,2	33,4±1,4	29,4±1,3	31,2±1,3	33,2±1,0
АСТ (до 40,0 Ед/л)	26,8±1,2	28,6±1,6	25,9±1,3	25,4±1,2	25,9±1,3	28,7±1,3
Билирубин общий (до 20,0 мкм/л)	10,8±1,1	9,3±0,9	10,2±0,6	8,8±0,3	8,4±0,4	6,6±0,2

Таблица 23 - Динамика изменений биохимических показателей крови детей привитых вакциной «ЭнцеВир® Нео детский» и «ФСМЕ-Иммун Инжект /Джуниор» по плановой схеме (0-60 дней) (средние значения)

Показатели (норма)	Сроки и группы наблюдения при иммунизации по плановой схеме вакцинации					
	До вакцинации		Перед второй вакцинацией		Через месяц после второй вакцинации	
	M±m		M±m		M±m	
	Группа привитых отечест- венной вакциной (n =45)	Группа привитых зарубеж- ной вакциной (n =39)	Группа привитых отечест- венной вакциной (n =45)	Группа привитых зарубеж- ной вакциной (n =39)	Группа привитых отечест- венной вакциной (n =45)	Группа привитых зарубеж- ной вакциной (n =39)
Глюкоза, до 6,2 ммоль/л	5,0±0,1	4,6±0,1	5,0±0,1	4,8±0,1	5,1±0,1	5,2±0,1
АЛТ (до 40,0 Ед/л)	32,1±2,2	31,2±2,0	29,8±1,1	28,6±0,9	28,9±1,1	30,1±1,2
АСТ (до 40,0 Ед/л)	32,3±2,0	25,9±2,5	29,7±1,3	29,8±1,1	23,6±0,8	32,8±2,8



Билирубин общий (до 20,0 мкм/л)	11,2±0,6	8,9±0,9	9,8±0,1	6,9±0,6	7,2±0,1	7,4±0,4
--	----------	---------	---------	---------	---------	---------

Существенных изменений в показателях общего анализа мочи в динамике наблюдения за весь период исследования как в группах детей, привитых отечественной, так и зарубежной вакцин по экстренной и плановой схемам иммунизации не отмечалось. Достоверных отличий в удельном весе, реакции мочи, числе лейкоцитов и плоского эпителия между исследуемыми группами детей не выявлено ( $p > 0,05$ ). У ряда детей были обнаружены в небольших количествах бактерии, слизь и плоский эпителий в моче, что было обусловлено нарушением правил забора материала для исследования. Контрольное исследование мочи, проведенное в конце периода наблюдения, свидетельствовало о нормализации показателей общего анализа мочи у этих детей.

Таким образом, вакцина «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» при иммунизации детей, как по экстренной, так и по плановой схемам вакцинации, характеризуется высоким профилем безопасности и сопоставима с зарубежной вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект /Джуниор».

### **5.3. Оценка иммуногенности отечественной вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский»**

Вакцина «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» показала высокий уровень иммуногенности вне зависимости от схемы введения препарата.

После однократной вакцинации «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» в группе детей, привитых по экстренной схеме, уровень сероконверсии составил 88,1±4,5%, через месяц после второй иммунизации снизился до 78,6±6,3% и достиг 100 % через 6 месяцев после второй иммунизации (Таблица 24).

Таблица 24 - Характеристика иммуногенности вакцин «ЭнцеВир® Нео детский» и «ФСМЕ - Иммун Инжект /Джуниор» в изучаемых группах по уровню сероконверсии

Группы наблюдения	Уровень сероконверсии					
	После первой вакцинации		После второй вакцинации		Через 6 месяцев после двукратной вакцинации	
	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
Группа привитых отечественной вакциной по экстренной схеме иммунизации (n =42)	37	88,1±4,5	33	78,6±6,3	42	100,0
Группа привитых отечественной вакциной по плановой схеме иммунизации (n =45)	38	84,4±4,8	41	91,1±4,2	45	100,0
Группа привитых зарубежной вакциной по экстренной схеме иммунизации (n =44)	39	88,6±4,8	32	72,7±6,7	44	100,0
Группа привитых зарубежной вакциной по плановой схеме иммунизации (n =39)	33	84,6±5,8	36	92,3±4,3	39	100,0

После первой иммунизации отечественной вакциной по плановой схеме вакцинации уровень сероконверсии достиг аналогичного значения, как и при иммунизации по экстренной схеме (84,4±4,8 %), через месяц после второй иммунизации несколько увеличился до 91,1±4,2 % и достиг 100 % через 6 месяцев

после второй иммунизации. Следует заметить, что уже после однократной вакцинации отечественной и зарубежной вакциной как по экстренной, так и по плановой схемам иммунизации, уровень сероконверсии был выше нормативного значения показателя. Достоверных различий в уровне сероконверсии при иммунизации «ЭнцеВир® Нео детский» и «ФСМЕ-Иммун Инжект /Джуниор» выявлено не было, как среди привитых по экстренной (0-14 дней), так и по плановой схемам вакцинации (0-60 дней) ( $p>0,05$ ).

СГТ антител после однократной вакцинации «ЭнцеВир® Нео детский» в группе детей, привитых по экстренной схеме была достоверно выше показателя в группе привитых по плановой схеме вакцинации ( $949,9 \pm 158,0$  и  $470,3 \pm 152,6$  соответственно ( $p<0,05$ ) (Таблица 25).

Таблица 25 - Характеристика иммуногенности вакцин «ЭнцеВир® Нео детский» и «ФСМЕ - Иммун Инжект /Джуниор» в изучаемых группах по СГТ и фактору сероконверсии

Группа наблюдения	СГТ			Фактор сероконверсии		
	После первой вакцинации	После второй вакцинации	Через 6 месяцев после второй вакцинации	После первой вакцинации	После второй вакцинации	Через 6 месяцев после второй вакцинации
Группа привитых отечественной вакциной по экстренной схеме иммунизации (n =42)	949,9±158,0	525,0±158,0	905,0±154,3	23,7	13,2	22,6
Группа привитых отечественной вакциной по плановой схеме	470,3±152,6*	898,1±152,6	844,4±149,0	11,8	22,5	21,1

иммунизации (n=45)						
Группа привитых зарубежной вакциной по экстренной схеме иммунизации (n=44)	1026,6±154,3	692,4±309,9	919,4±306,2	26,6	17,3	23,0
Группа привитых зарубежной вакциной по плановой схеме иммунизации (n=39)	929,5±164,2	1475,5±164,2	1071,5±352,7	23,2	36,9	26,7

\* достоверность различий ( $p < 0,05$ )

Следует заметить, что СГТ при иммунизации отечественной вакциной по экстренной схеме не уступала показателю в группе детей, привитых «ФСМЕ-Иммун Инжект/Джуниор» ( $949,9 \pm 158,0$  и  $1026,6 \pm 154,3$  соответственно) ( $p > 0,05$ ). Через месяц после второй вакцинации у детей привитых «ЭнцеВир® Нео детский» по экстренной схеме вакцинации произошло достоверное снижение СГТ в 1,8 раза с последующим достоверным нарастанием в 1,7 раза через 6 месяцев после второй иммунизации ( $p < 0,05$ ). В группе детей привитых отечественной вакциной по плановой схеме иммунизации в отличие от иммунизации по экстренной схеме вакцинации, максимальная СГТ была отмечена через месяц после второй иммунизации ( $898,1 \pm 152,6$ ), к 6 месяцу после законченной иммунизации СГТ снизилась и достоверно не отличалась от показателей СГТ при иммунизации по схеме 0-14 дней ( $p > 0,05$ ). Следует заметить, что СГТ при иммунизации вакциной «ЭнцеВир® Нео детский» по экстренной и плановой схемам вакцинации не уступала показателям зарубежной вакцины «ФСМЕ - Иммун Инжект/Джуниор», полученным через месяц и через 6 месяцев после второй вакцинации ( $p > 0,05$ ).

Фактор сероконверсии после однократной вакцинации отечественной вакциной у детей, привитых по экстренной схеме иммунизации, был достоверно выше по сравнению с показателем при иммунизации по плановой схеме (23,7 и 11,8 соответственно) ( $p < 0,05$ ) и не уступал показателю, полученному при иммунизации зарубежной вакциной по аналогичной схеме вакцинации (23,2 и 26,6 соответственно) ( $p > 0,05$ ). В последующий период наблюдения (через месяц после второй вакцинации) фактор сероконверсии при иммунизации отечественной вакциной по экстренной схеме вакцинации достоверно снизился в 1,8 раза, при иммунизации по плановой схеме вакцинации, наоборот, фактор сероконверсии достоверно увеличился в 1,9 раз и достиг показателя 22,5 ( $p < 0,05$ ). Аналогичная ситуация была отмечена при анализе фактора сероконверсии при иммунизации зарубежной вакциной по тем же схемам вакцинации. Через 6 месяцев после вакцинации фактор сероконверсии не имел достоверных отличий показателей как в группе детей, привитых вакциной «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» по экстренной и плановой схемам иммунизации (22,6 и 21,1 соответственно), так и детей, привитых вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект/ Джуниор» (23,0 и 26,7 соответственно) ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, новая отечественная вакцина «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» при иммунизации детей характеризовалась высокой иммуногенностью и была сопоставима с показателями зарубежной вакцины «ФСМЕ - Иммун Инжект /Джуниор» при иммунизации как по экстренной (0-14 суток), так и по плановой схеме вакцинации (0-60 дней). Двукратная иммунизация детей отечественной вакциной по экстренной схеме иммунизации формирует гуморальный иммунитет такой же напряженности, как и при плановой схеме иммунизации:  $905,0 \pm 154,3$  и  $844,4 \pm 149,0$  соответственно ( $p > 0,05$ ).

Результаты, полученные нами, позволили сделать вывод о том, что вакцина «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» при иммунизации как по экстренной (0-14 суток), так и плановой (0-60 суток) схемах иммунизации низкоректогенна, хорошо

переносится детьми и сопоставима по показателям безопасности и иммуногенности с зарубежной вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект/ Джуниор».

Отечественная вакцина при иммунизации детей по плановой схеме иммунизации характеризуется меньшей реактогенностью по сравнению с использованием экстренной схемы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика КВЭ представляет серьезную проблему здравоохранения РФ вследствие широкого распространения инфекции, тяжелого клинического течения, высокой летальности и инвалидности [3, 11,27,25,31,50]. Различия в природных и социальных факторах, обуславливающих формирование природных очагов инфекции в отдельных регионах, диктуют необходимость проведения региональных исследований по изучению эпидемиологии КВЭ и оценке эффективности профилактических мероприятий [21,39,64].

История изучения отдельных вопросов клиники, диагностики и профилактики КВЭ в Прикамье составляет более 30 лет, однако, последнее исследование по изучению эпидемиологии этой инфекции в ПК проведено более 15 лет назад [104].

Не смотря на природно-очаговый характер данного заболевания, КВЭ болеют и дети, у которых инфекция протекает достаточно тяжело, нередко сопровождаясь осложнениями [17,50,96]. Между тем, при достаточно подробной характеристике в научной литературе клинических проявлений КВЭ у детей, диагностики и лечения, отдельных исследований по эффективности специфической профилактики [13,17,56,196], публикаций, характеризующих особенности эпидемиологии и профилактики КВЭ у детей в доступной нам литературе мы не встретили. Не изучены проявления заболеваемости детей КВЭ, факторы риска, условия заражения детей и эффективность неспецифических мер защиты.

В свете вышеизложенного, целью настоящего исследования явилась оценка эпидемических проявлений эпизоотического процесса клещевого вирусного энцефалита у детей, определение условий и факторов риска их инфицирования и усовершенствование мер профилактики среди данного контингента.

Заболееваемость КВЭ совокупного населения Пермского края в 1985 - 2016 гг. характеризовалась высокими показателями, превышающими таковые по РФ в 4 раза ( $12,8 \pm 0,7$  и  $3,2$  на 100 000 населения по РФ соответственно), с умеренной тенденцией к снижению (среднегодовой темп снижения - 1,2 %) ( $p < 0,05$ ). Визуальная оценка многолетней динамики заболеваемости позволила выявить 2 периода (1985-2003 гг.- годы высокого и 2004-2016 гг. – годы низкого уровня заболеваемости), отличающихся, как выяснилось в ходе анализа, и по системе профилактических мероприятий.

Первый период характеризовался высокими показателями заболеваемости (от минимального  $4,7 \pm 1,1$  до максимального  $40,1 \pm 2,4$  на 100 000 населения при среднемноголетнем показателе  $16,4 \pm 2,2$ ) и умеренной тенденцией к росту. Численность клещей в этот период составила 5,8 на флаго/км, вирусофорность клещей, выловленных из природных экобиотопов-  $3,1 \pm 0,1$  %. Охваты населения ПК профилактическими прививками не превышали  $5,2 \pm 1,1$  %, объемы акарицидных обработок – 1900 гектар, дератизационных обработок – 1877 гектар.

Второй период характеризовался низким уровнем заболеваемости (от минимального  $5,2 \pm 1,1$  до максимального  $11,2 \pm 1,4$  на 100 000 населения при среднемноголетнем показателе  $7,4 \pm 0,5$ ) с тенденцией заболеваемости к стабилизации. Численность и вирусофорность клещей, выловленных из природных экобиотопов, во втором периоде достоверно не отличалась от первого и составила соответственно 5,8 на флаго/км и  $2,7 \pm 0,3\%$  ( $p > 0,05$ ). Отсутствие достоверных изменений численности клещей в этот период отмечали в своих работах Хазова Г.Н. (2012 г.), Коренберг Э.И. (2013 г.), Щучинова Л.Д. (2014 г.) [50,51,115]. Охват населения профилактическими прививками в этот период увеличился до  $10,7 \pm 1,1$  %, акарицидные и дератизационные обработки увеличились в 3,4 и 1,9 раз и составили соответственно 6460 гектар и 3547 гектар ( $p < 0,05$ ).

Как показали наши исследования, различия в уровнях и тенденциях заболеваемости в эти периоды определялись периодичностью заболеваемости



обусловленную, преимущественно, биологическим фактором (с 2002 г. по 2014 г. отмечался период низкой активности, то есть отрицательная фаза цикла), изменением методологии и увеличением объемов акарицидных обработок (переход на локальные обработки эпидемиологически значимых объектов и увеличением объемов до 6460 гектаров) и увеличением охватов населения профилактическими прививками (до  $10,7 \pm 1,0$  %).

Дифференцированная оценка заболеваемости КВЭ в ПК среди детского и взрослого населения за 32 года в интенсивных среднемноголетних показателях выявила, что заболеваемость детей до 14 лет на 26,4 % превышала таковую у взрослых ( $15,3 \pm 1,6$  и  $12,1 \pm 0,7$  на 100 000 соответствующего контингента) ( $p < 0,05$ ). При этом, следует заметить, что данная закономерность была обусловлена эпидемической ситуацией 1985-2003 гг., когда заболеваемость детей существенно превышала заболеваемость взрослого населения ( $20,9 \pm 1,8$  и  $15,3 \pm 0,8$  на 100 000 соответствующего населения соответственно) ( $p < 0,05$ ). В период же низкого уровня заболеваемости (2004-2016 гг.) различия в показателях заболеваемости детей и взрослых стали несущественными ( $7,8 \pm 1,3$  и  $7,4 \pm 0,6$  на 100 000 соответствующего контингента) ( $p > 0,05$ ).

Выявлены различия и в цикличности эпидемических проявлений эпизоотического процесса КВЭ у детей и взрослых. Многолетняя динамика заболеваемости детей характеризовалась большим числом циклов (3 против 2-ух у взрослых), меньшей их продолжительностью (3-5 лет против 6-7 лет у взрослых) и более выраженной амплитудой колебаний, в 1,5 раза превышающей значения у взрослых.

Дети вовлекались в эпидемический процесс на месяц позже: в июне, взрослые – в мае. Продолжительность сезонного подъема заболеваемости детей составила 5 месяцев (июнь - октябрь) против 7 (май-ноябрь) у взрослых. Однако, при меньшей продолжительности сезонного подъема заболеваемости интенсивность его у детей была более выраженной. Индекс сезонности у детей

составил 4,7 против 3,6 у взрослых, коэффициент -  $76 \% \pm 0,5$  и  $70 \% \pm 0,9$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

Группами риска заболеваемости явились неорганизованные дети 3-6 лет ( $32,9 \pm 8,9$  на 100 000 соответствующего возраста) и школьники 7-14 лет ( $23,6 \pm 2,8$  на 100 000 школьников), заболеваемость среди которых в 2,0 и 1,4 раза соответственно превышала заболеваемость детей до 14 лет в целом, в 2,6 и 1,8 раза – заболеваемость взрослых. Следует заметить, что в 2004-2016 гг. произошло перераспределение групп риска: заболеваемость школьников в этот период существенно снизилась и уже не превышала показатель заболеваемости среди детей до 14 лет ( $8,5 \pm 3,6$  на 100 000 школьников и  $7,2 \pm 1,3$  на 100 000 детского населения соответственно) и только неорганизованные дети 3-6 лет оставались группой риска ( $24,2 \pm 8,2$  на 100 000 соответствующего возраста). Выявленная закономерность была обусловлена значительным увеличением охвата школьников профилактическими прививками:  $35,0 \pm 2,0 \%$  против  $2,0 \pm 0,5\%$  в группе детей до 6 лет ( $p < 0,05$ ).

Существенные различия выявлены и в клинической структуре заболеваемости детей и взрослых. При преобладании в клинической структуре заболеваемости, как детей, так и взрослых лихорадочных форм КВЭ ( $69,0 \pm 1,2 \%$  и  $52,6 \pm 0,6 \%$  соответственно), у детей, в отличие от взрослых, не регистрировались инapparантные формы заболевания. Достоверно чаще встречались очаговые формы инфекции ( $7,1 \pm 1,3 \%$  против  $3,8 \pm 0,7\%$  у взрослых). У детей КВЭ протекал более тяжело: доля средне-тяжелого и тяжелого течения заболевания составила  $73,4 \pm 4,2 \%$  и  $10,6 \pm 2,8\%$  соответственно против  $62,8 \pm 1,7 \%$  и  $4,8 \pm 0,8 \%$  соответственно у взрослых ( $p < 0,05$ ). Полученные нами результаты согласуются с данными Самарова М.Н. по характеру клинического течения КВЭ у детей в г. Перми в 2006 г. [93]. Следует заметить, что в 90-е годы КВЭ у детей, согласно исследованиям Мамунца А.Х. (1997 г.), протекал менее тяжело: в структуре заболеваемости доля очаговых и легких форм составляла соответственно  $4,2\%$  и  $49,8\%$  против  $7,1 \pm 1,3 \%$  и  $15,9 \pm 3,4 \%$  по результатам

наших исследований [66]. Существенно отличается клиническое течение КВЭ у детей и в отдельных регионах, что обусловлено особенностями природных очагов и различиями в системе профилактических мероприятий. Так, в Кемеровской области, согласно данным Попонниковой Т.В., лихорадочная форма КВЭ протекает у детей тяжело, часто приводит к острому менингоэнцефалиту с судорожно-коматозным течением, отеком головного мозга, а также менингоэнцефалополиомиелиту, после которых развивается кожевниковская эпилепсия [58,86].

Территорией риска инфицирования и заболеваемости детей явилась подзона хвойно-широколиственных лесов, характеризующаяся высоким эпизоотическим потенциалом, высокой восприимчивостью детей и повторяемостью, у взрослых – подзона южной тайги.

Выявленные особенности эпидемических проявлений эпизоотического процесса КВЭ у детей по сравнению со взрослыми были обусловлены, как показали наши исследования, различиями в условиях заражения и факторах риска.

Дети, 3-6 лет, как организованные, так и неорганизованные, подвергались нападению клещей, преимущественно, на дачных участках ( $73,9 \pm 2,0$  % и  $67,2 \pm 4,4$  % соответственно), реже – в лесу ( $14,7 \pm 1,6$  % и  $16,4 \pm 3,4$  % соответственно) и парках города ( $11,4 \pm 1,5$  % и  $16,4 \pm 3,4$  % соответственно). Взрослые, в отличие от детей, были подвержены нападению клещей, преимущественно, в лесу ( $52,2 \pm 1,5$  %), реже на дачных участках ( $42,8 \pm 1,4$  %) и парках в городской черте ( $5,0 \pm 0,6$  %). Школьники же, характеризовались условиями заражения, сходными со взрослым населением. Они в равной степени были подвержены укусам клещей как при посещении дачных участков, парков в городе и леса ( $37,7$  %  $\pm$   $2,7$  %,  $32,7 \pm 2,6$  % и  $29,6 \pm 2,5$  % соответственно) ( $p > 0,05$ ).

Выявлены существенные различия и в факторах риска заболеваемости у детей в сравнении со взрослыми.

Как показали наши исследования, численность клещей не оказывала существенного влияния на заболеваемость детей, что обусловлено, на наш взгляд, тем, что измерение численности клещей происходило на стационарных маршрутах, расположенных в местах естественного пребывания клещей (природных экобиотопах) [70]. Заражение же детей происходит, преимущественно, на дачных участках, где согласно отчетным данным подсчет численности клещей не проводится. Между тем численность клещей на 38,6 % детерминировала заболеваемость взрослых.

Не оказывала существенного влияния на заболеваемость детей и вирусофорность клещей, выловленных из природных экобиотопов. Напротив, детерминированность заболеваемости КВЭ взрослых от инфицированности клещей, выловленных из природных экобиотопов, составила 37,1 %. Данная закономерность, также была обусловлена различиями в условиях заражаемости. Как уже указывалось выше, дети инфицировались на дачных участках, где количество и разнообразие прокормителей клещей минимально, что сформировало низкий лоймопотенциал природного очага и низкую вирусофорность клещей. Природные же экобиотопы, где, преимущественно, инфицируются взрослые, характеризуются высоким лоймопотенциалом природных очагов КВЭ. Размножение и циркуляция ВКЭ здесь происходит более активно, что способствует широкой диссеминации и гетерогенности природного пула и повышает его вирусофорность [50].

Вирусофорность клещей, снятых с людей, также не оказывала влияния на заболеваемость ни в одной группе наблюдения (дошкольники, школьники, взрослые), что обусловлено, как свидетельствуют исследования Щучиновой Л.Г. (2014 г.), Мефодьева В.В.(2002 г.), Мельниковой О.В. (1997 г.) изменением поведенческих реакций зараженных клещей и размножением ВКЭ в организме питающихся переносчиков после укуса человека [68,117].

Оценка эффективности неспецифических и специфических мер защиты детей от КВЭ также выявила ряд особенностей.

Установлено существенное влияние акарицидных обработок (при достижении объемов более 4000 гектаров) на их заболеваемость школьников ( $r = -0,6$  при  $p < 0,05$ ) и взрослых и отсутствие влияния на заболеваемость дошкольников (организованных и неорганизованных) (при  $p > 0,05$ ). Отсутствие упреждающего влияния акарицидных обработок на заболеваемость дошкольников связано с тем, что они в  $73,9 \pm 1,6$  % случаев подвергались укусам клещей на дачных участках, где акарицидные обработки не проводятся. Детерминированность заболеваемости школьников от объемов акарицидных обработок составила 42,0 %. При этом следует отметить, что в годы высокого уровня заболеваемости при недостаточных объемах акарицидных обработок (575 гектаров) они не оказывали упреждающего влияния на заболеваемость школьников. При увеличении объемов акарицидных обработок и изменении методологии их организации (локальные обработки эпидемиологически значимых объектов до 6460 гектаров, на которых подвергаются нападению клещей  $32,7 \pm 2,6$  % школьников) было достигнуто упреждающее воздействие на заболеваемость школьников ( $r = -0,7$ ,  $p < 0,05$ ). Аналогичная закономерность выявлена и среди взрослого населения. Коэффициент корреляции между заболеваемостью и объемами акарицидных обработок составил  $r = -0,4$ , при  $p < 0,05$ . Аналогичной точки зрения придерживается и большинство других исследователей, однако объемы акарицидных обработок, оказывающих упреждающее влияние на заболеваемость имеют региональные особенности [2, 10, 17, 31, 36, 39, 45, 48, 53, 75, 78, 79, 90, 101, 111, 112]. Так, Конькова – Рейдман А.Б.(2014 г.) предлагает с учетом типизации природных очагов КВЭ с высоким риском заражения демпинговый тип акарицидных обработок (2-3 раза за эпидемический сезон). Злобин В.И. (2015 г.), Коренберг Э.И. (2013 г.) считают, что противоклещевая обработка по четким эпидемиологическим показаниям ограниченной территории оздоровительных учреждений, воинских частей лесных поселений, садово-огородных и дачных участков остается важным средством профилактики КВЭ [31,46,47,50,51].

Обращают на себя внимание исследования Романенко В.В. (2015 г.), Есюниной М.С. (2015 г.) об отсутствии влияния акарицидных обработок на заболеваемость КВЭ совокупного населения [28,90]. Такая закономерность выявлена на территории Свердловской области, характеризующейся высокими охватами населения профилактическими прививками (80%) [18].

Дератизационные обработки не оказывали влияния на заболеваемость детей, как дошкольного, так и школьного возраста. Однако, при увеличении дератизационных обработок после 2004 г. до 4521 гектаров выявлено их упреждающее влияние на заболеваемость взрослых [104].

Выявлена высокая профилактическая эффективность специфической профилактики КВЭ, особенно у детей. Индекс профилактической эффективности специфической профилактики у детей составил 2,7, у взрослых - 1,2, коэффициент профилактической эффективности - 62,5 % и 12,5 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Различия в профилактической эффективности специфической профилактики у детей и взрослых, на наш взгляд, связаны с разной восприимчивостью детей и взрослых, что согласуется с данными литературы. В работах Лучининой С.В. (2015 г.) показано, что у взрослых невосприимчивость к инфекции формируется не только за счет профилактических прививок, но и естественного проэпидемичивания при частых контактах с клещами [16]. Аналогичной точки зрения придерживается и Коренберг Э.И. [50,51]. В отличие от взрослых, у детей невосприимчивость формируется, преимущественно, за счет вакцинопрофилактики [121,124]. Доля защищенных взрослых, по данным нашего исследования, непривитых против КВЭ составила 51,3 %, детей – 6,6 %. Как показали наши исследования коэффициент корреляции между объемами профилактических прививок среди детей (школьники) и заболеваемостью составил  $r = - 0,7$ ,  $p = 0,01$ ,  $F = 10,5$ . На значимость вакцинации в профилактике КВЭ детей и взрослых указывали в своих работах Злобин В.И., Романенко В.В., Есюнина М.С., Рудаков С.К. Heinz F.X., Sundin M. и др. [28,31,32,90,92,140,141]. На основании регрессионной модели нами установлено, что профилактические

прививки детерминируют заболеваемость школьников на 58,0% от общего числа предупрежденных случаев. Нами установлено, что упреждающий эффект профилактических прививок на заболеваемость школьников может быть достигнут при охвате их профилактическими прививками не менее  $32,0 \pm 3,0$  %.

Экстренная серопротекция КВЭ в группе лиц (детей и взрослых), обратившихся за медицинской помощью по поводу укусов клещей, как показали результаты проводимого нами когортного исследования, не оказывала профилактического эффекта (ОР= 1,2, 95 %ДИ: 0,8-1,9 и ОР= 1,3, 95 %ДИ: 0,9-1,8). Следует заметить, что однозначного мнения о влиянии экстренной серопротекции на предупреждение заболеваемости КВЭ в научной литературе не существует. Ряд исследователей Широкоступ С.В. (2013 г.) Пенъевская Н.А. (2013 г.), Злобин В.И. (2013 г.), Лучинина С.В.(2016 г.) и др. считают, что введение специфического иммуноглобулина населению, обратившемуся по поводу укусов клещей, оказывает профилактическое влияние на предупреждение заболеваемости, эффективность которого зависела от своевременности его введения, титра антител и дозы [32,114]. Публикации зарубежных исследователей, согласуются с нашими исследованиями об отсутствии профилактической эффективности серопротекции[135,145,180].

Выявлены отличия и в значимости мер индивидуальной неспецифической профилактики КВЭ у детей и взрослых. У детей, в отличие от взрослых, более высокой эффективностью характеризовались само- и взаимоосмотры детей родителями каждые 15 минут (ОШ=0,4, 95 % ДИ: 0,3-0,8), менее значимы оказались применение химических средств защиты (репеллентов) (ОШ=0,2, 95 % ДИ: 0,1-0,3) и светлой одежды (ОШ=0,2, 95 % ДИ: 0,1-0,3). У взрослых одинаково значимыми в предупреждении инфицирования оказались проведение само- и взаимоосмотров (ОШ= 0,5, 95% ДИ: 0,3-0,9) и применение химических средств защиты (акарицидов) (ОШ= 0,4,95 % ДИ: 0,2-0,8).

Поскольку основной мерой защиты является специфическая профилактика детей от КВЭ, в условиях импортозамещения большое внимание уделяется

разработке новых детских отечественных вакцин, в том числе против КВЭ. Одной из таких новых вакцин явился отечественный иммунобиологический лекарственный препарат производства АО «НПО» Микроген» «ЭнцеВир® Нео детский» с уменьшенной антигенной нагрузкой для профилактики КВЭ у детей 3-17 лет. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности новой детской отечественной вакцины против КВЭ при вакцинации детей в сравнении с зарубежной вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект/ Джуниор», которая используется в РФ с 2007 г., показала, что она хорошо переносится детьми и не уступает по показателям реактогенности, безопасности и иммуногенности зарубежной вакцине.

Общее число поствакцинальных реакций в группах детей, привитых вакциной «ЭнцеВир® Нео детский» составило  $17,2 \pm 4,0$  % против  $9,6 \pm 3,2$  % детей, иммунизированных вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект / Джуниор» ( $p > 0,05$ ). Иммунизация отечественной вакциной не сопровождалась развитием у детей нежелательных явлений в поствакцинальном периоде. В структуре поствакцинальных реакций как у детей, привитых вакциной «ЭнцеВир® Нео детский», так и у детей иммунизированных вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект/ Джуниор» преобладали местные и системные поствакцинальные реакции слабой степени выраженности. Частота поствакцинальных реакций средней степени выраженности в группах наблюдения и сравнения была минимальной и достоверно не отличалась ( $10,3 \pm 3,3$  % и  $3,6 \pm 2,0$  % соответственно) ( $p > 0,05$ ). Сильных поствакцинальных реакций и осложнений зарегистрировано не было. Возникшие слабовыраженные местные и системные реакции были кратковременны (1-3 дня) и не вызывали ухудшения состояния здоровья привитых, что свидетельствует о низкой реактогенности и хорошей переносимости вакцины.

Согласно инструкциям по применению вакцин против КВЭ, иммунизация против КВЭ проводится по двум схемам: по экстренной (0-14 суток) и плановой (0-60 суток), мы провели дифференцированную оценку реактогенности,



безопасности и иммуногенности вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» при иммунизации по экстренной и плановой схемам. Число поствакцинальных реакций у детей, привитых по экстренной схеме вакцинации отечественной вакциной было достоверно выше по сравнению с плановой схемой ( $38,0 \pm 7,5\%$  против  $17,7 \pm 5,7\%$  соответственно) ( $p < 0,05$ ), что позволило нам рекомендовать ее применение, преимущественно, по плановой схеме иммунизации.

Установлен высокий профиль безопасности вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский». Показатели общего и биохимического анализов крови, общего анализа мочи у детей, привитых отечественной вакциной в динамике наблюдения, были в пределах нормальных значений и не отличались от таковых у детей, привитых зарубежной вакциной ( $p > 0,05$ ).

Вакцина «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» характеризуется и высокой иммуногенностью, сопоставимой с вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект / Джуниор». Через 6 месяцев после завершения курса иммунизации у всех детей, привитых как отечественной, так и зарубежной вакциной уровень сероконверсии достиг 100,0%, СГТ составила  $874,5 \pm 151,4$  и  $995,5 \pm 168,2$  соответственно, фактор сероконверсии - 21,9 и 24,9 соответственно ( $p > 0,05$ ). Следует заметить, что через 14 и 60 суток после однократной вакцинации отечественной вакциной уровень сероконверсии у детей привитых как по экстренной, так и по плановой схеме был выше нормативного значения показателя и не имел достоверных отличий. Напротив, СГТ антител при иммунизации по экстренной схеме была достоверно выше, чем при иммунизации по плановой схеме ( $949,9 \pm 158,0$  и  $470,3 \pm 152,6$  соответственно) и сопоставима со СГТ, выявленной при иммунизации детей зарубежной вакциной ( $1026,6 \pm 154,3$  и  $929,5 \pm 164,2$  соответственно) ( $p > 0,05$ ). Получены достоверные отличия и при оценке фактора сероконверсии. После однократной иммунизации отечественной вакциной по экстренной схеме фактор сероконверсии достиг показателя 23,7, был достоверно выше показателя, полученного при использовании схемы 0-60 дней (11,8) ( $p < 0,05$ ), и достоверно не отличался от показателей при иммунизации зарубежной вакциной по экстренной и плановой

схемам иммунизации (26,6 и 23,3 соответственно) ( $p > 0,05$ ). После второй вакцинации СГТ и фактор сероконверсии не имели достоверных различий как при иммунизации вакциной «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский», так и «ФСМЕ-Иммун Инжект/Джуниор» по экстренной и плановой схемам.

Изложенное выше, позволяет заключить, что вакцина «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» по показателям реактогенности, безопасности, иммуногенности не уступает зарубежной вакцине «ФСМЕ-Иммун Инжект/Джуниор» и может быть рекомендована для специфической профилактики КВЭ у детей, преимущественно с использованием плановой схемы иммунизации. Результаты исследований явились основанием для регистрации новой детской отечественной вакцины против КВЭ (регистрационный номер: ЛП-002601 от 22.08.2014 г.).

Таким образом, эпидемические проявления эпизоотического процесса КВЭ у детей имеют свои особенности, которые определяются различиями в условиях заражения и факторах риска. Выявленные закономерности эпидемических проявлений КВЭ и факторы риска, формирующие заболеваемость среди детей явились основанием для совершенствования стратегии и тактики профилактики. В структуре мер профилактики детей дошкольного возраста ведущее значение занимают специфическая профилактика и использование индивидуальных неспецифических мер защиты: само- и взаимоосмотры каждые 15 минут, применение репеллентов и светлой одежды. В профилактике КВЭ у школьников значимыми являются как специфическая профилактика, так и акарицидные обработки и индивидуальные неспецифические меры профилактики.

## ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость детей КВЭ достоверно превышает заболеваемость взрослых ( $15,3 \pm 1,6$  против  $12,1 \pm 0,7$  на 100 000 соответствующего населения ( $p < 0,05$ ) и характеризуется большим числом циклов в многолетней динамике при более выраженной амплитуде колебаний, меньшей продолжительностью сезонного подъема (5 месяцев против 7) и большей его выраженностью (индекс сезонности составил 4,7 против 3,6). В структуре клинических форм преобладают лихорадочные ( $69,0 \pm 1,2$  % против  $52,6 \pm 0,6$  % у взрослых) и средне - тяжелое течение инфекции ( $84,9 \pm 0,4$  % против  $62,8 \pm 1,7$  % у взрослых ( $p < 0,05$ ). Группами риска являются неорганизованные дети 3-6 лет и школьники 7-14 лет ( $32,9 \pm 8,9$  и  $23,6 \pm 2,8$  на 100 000 соответствующего контингента соответственно), территорией риска - подзона хвойно-широколиственных лесов.

2. Заражение детей дошкольного возраста ВКЭ происходит преимущественно на дачных участках ( $73,9 \pm 1,6$  %), школьников в равной доле - на дачных участках, в местах массового отдыха в городской черте, и неорганизованного отдыха на природе ( $37,7$  %  $\pm 2,7$  %,  $32,7 \pm 2,6$  % и  $29,6 \pm 2,5$  % соответственно), взрослых, преимущественно, - при неорганизованном отдыхе на природе ( $52,2 \pm 1,8$  %).

3. Для детей дошкольного возраста приоритетным фактором риска являются недостаточные охваты профилактических прививок, для школьников - низкие объемы акарицидных обработок и профилактических прививок. Для упреждающего воздействия профилактических прививок на заболеваемость детского населения необходимо ежегодно прививать  $32,0 \pm 3,0$  % детей.

4. Наиболее эффективными мерами неспецифической профилактики КВЭ у детей, являются частое проведение само- и взаимоосмотров (каждые 15 минут) (ОШ = 0,4, 95 % ДИ: 0,3-0,8), использование химических средств (репеллентов) и светлой одежды (ОШ = 0,2 и ОШ = 0,2 соответственно при 95 % ДИ: 0,1-0,3).

5. Установлен высокий профиль безопасности и иммуногенности новой детской отечественной вакцины против клещевого вирусного энцефалита с уменьшенной антигенной нагрузкой не уступающей зарубежной вакцине «ФСМЕ-Иммун Инжект/ Джуниор». Уровень сероконверсии через 6 месяцев после двукратной вакцинации для вакцин «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» и «ФСМЕ-Иммун Инжект/ Джуниор» составил 100 %, СГТ -  $874,5 \pm 151,4$  и  $995,5 \pm 168,2$  соответственно, фактор сероконверсии - 21,9 и 24,9 соответственно. Отечественная вакцина «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» при использовании плановой схемы иммунизации характеризуется меньшим числом поствакцинальных реакций ( $17,7 \pm 5,7$  % против  $38,0 \pm 7,5$  % у привитых по экстренной схеме вакцинации).

6. Выявленные особенности эпидемических проявлений КВЭ у детей, условия заражения ВКЭ и факторы риска явились основанием для совершенствования стратегии и тактики специфических и неспецифических мер защиты детей дошкольного и школьного возраста (Информационно – методическое письмо для врачей первичного звена здравоохранения и врачей эпидемиологов по использованию специфических и неспецифических мер профилактики клещевого вирусного энцефалита у детей).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты исследований по оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности новой детской отечественной вакцины против КВЭ с уменьшенной антигенной нагрузкой производства АО «НПО» Микроген» (Вакцина «ЭнцеВир® Нео детский») (регистрационный номер: ЛП-002601 от 22.08.2014 г.) позволили рекомендовать ее к использованию в рамках реализации национального и регионального календарей профилактических прививок по плановой схеме вакцинации. Охват профилактическими прививками среди детского населения должен быть не менее  $32,0 \pm 3,0$  % в каждой возрастной группе.

2. Организовать ежегодные акарицидные обработки дачных участков в объеме не менее 25 гектаров на  $1000 \text{ м}^2$ , как одного из основного места инфицирования дошкольников ( $73,9 \pm 1,6$  %) и школьников ( $37,7 \pm 2,7$  %).

3. Рекомендовать медицинским организациям, Управлению Роспотребнадзора, ФБУЗ «ЦГ и Э» активизировать санитарно-просветительскую работу по индивидуальным мерам неспецифической защиты детей от КВЭ. Обратить особое внимание на само - и взаимоосмотры (каждые 15 минут), использование репеллентов и светлой одежды.

4. Результаты исследования по оптимизации профилактики КВЭ у детей внедрить в образовательный процесс СУЗов и ВУЗов РФ на додипломном и последипломном уровнях.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ – аланин-аминотрансфераза

АСТ – аспартат-аминотрасфераза

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ВКЭ – вирус клещевого энцефалита

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВУЗ – высшее учебное заведение

ГХЦГ – гексахлорциклогексан

ДДТ – дихлор-дифенил-трихлорэтан

ИФА – иммуноферментный анализ

КВЭ – клещевой вирусный энцефалит

ИЛП – иммунобиологический лекарственный препарат

Минздрав – министерство здравоохранения

МО – медицинская организация

НЯ - нежелательное явление

ОР – относительный риск

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

СП – санитарные правила

СГТ – средняя геометрическая титра

СУЗ – среднее учебное заведение

ФБУЗ «Ц Г и Э» – федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «

Центр гигиены и эпидемиологии»

ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аитов, К.А. Возможности экстренной профилактики клещевого энцефалита / К.А. Аитов, Г.А. Данчинова, В.И. Злобин // Медицинский совет. – 2013. – № 3. – С. 102-105.
2. Аитов, К. А. Сочетанные формы клещевых инфекций в Прибайкалье / К. А. Аитов, Н. Ю. Медведева, М.К. Туваков // Вестник современной науки. – 2016. – № 1(1). – С. 124-129.
3. Аммосов, А.Д. Клещевой энцефалит: информационно-методическое пособие / А.Д. Аммосов. Кольцово. – 2006. – 115 с.
4. Анализ многолетнего опыта изучения инактивированных культуральных вакцин для профилактики клещевого энцефалита отечественного и зарубежного производства по показателю качества – специфическая активность (иммуногенность) / М. С. Воробьева, О. С. Афолина, О. А. Бархалева, М. С. Щербинина, К. А. Саркисян, А. В. Рукавишников, В. А. Шевцов, В.П.Бондарев // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение. – 2015. – № 4. – С. 4-10.
5. Анализ соответствия четырех вакцинных штаммов современных изолятам вируса клещевого энцефалита сибирского типа / О.В.Морозова, В.Н.Бахвалова, О.Ф. Потапова, А.Е.Гришечкин, Е.И.Исаева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 5 (66). – С. 67-75.
6. Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита / Т.Ю. Козлова, Л.М. Хантимирова, А.В.Рукавишников, В.А.Шевцов // Биопрепараты.профилактика. Лечение. – 2018. – Т.18, № 1. – С. 33-41.
7. Балашов, Ю.С. Иксодовые клещи – паразиты и переносчики инфекций / Ю.С. Балашов // СПб.: Наука. – 1998. – 287 с.
8. Белов, А.Б. Эколого – эпидемиологическая систематика инфекционных болезней / А.Б. Белов, П.И. Огарков // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 6. – С. 49-53.

9. Беляков, В.Д. Эпидемиологический надзор – основа современной организации противозидемической работы / В.Д. Беляков // Журнал микробиология, эпидемиологии и иммунобиология. – 1985.– № 5. – С. 53-58.
10. Беляков, В.Д. Саморегуляция паразитарных систем / В.Д. Беляков, В.Д. Голубев, Г.Д. Каминский // М.: Медицина. – 1987. – 236 с.
11. Борисов, В.А. Клещевой энцефалит / В.А. Борисов // Новосибирск: «Наука». – 2002. – 183 с.
12. Бондаренко, А.Л. Клещевые нейроинфекции: монография / А.Л. Бондаренко, О.Н. Любезнова, Е.Л. Контякова // Киров. – 2013. – 274 с.
13. Брико, Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики / Н.И. Брико // Лечащий врач. – 2012. – № 10. – С. 57.
14. Брико, Н.И. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / Н.И.Брико под ред. В.И. Покровского. Москва.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 400 с.
15. Васильев, К.Г. Аналитическая эпидемиология / К.Г.Васильев, И.К.Рейнару, В.Н. Ягодинский // Таллин. – 1977. – 296 с.
16. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых / С.В. Лучинина, А.И. Семенов, О.Н. Степанова, В.В.Погодина, С.Г. Герасимов, М.С. Щербинина, Л.И. Колесникова, Т.А.Суслова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т.15, № 1 (86). – С. 67-76.
17. Влияние специфической иммунопрофилактики на заболеваемость клещевым энцефалитом у детей Красноярского края / Н. Н. Опейкина, С. Е. Скударнов, Л. М. Куртасова, А. В. Шульмин, А. А. Васильева // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 3. – С.70-73.
18. Волкова, Л.И. Эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Свердловской области / Л.И. Волкова, Р.Г. Образцова // Материалы расширенного пленума проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты». – Москва. – 2003. – С. 31-32.



19. Волкова, Л.И. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале / Л.И. Волкова, О.П. Ковтун, А.Б. Галунова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. – 2010. – № 21. – С. 59-69.
20. Встречаемость антигена вируса клещевого энцефалита у населения, пострадавшего от укусов иксодовых клещей / А.В. Ляпунов, Г.А. Данчинова, М.А. Хаснатинов, Т.А. Туник, Е.В. Арбатская, И.В.Петрова, М.В. Савелькаева, Е.Л. Горбунова, Е.П. Гладкова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. – № 2 (90). – С.115-118.
21. Галюков, И.А. Антропогенные факторы в заболеваемости населения клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом на Южном Урале и Зауралье, организация профилактики восстановительного лечения и диспансеризация больных: дис.... д-ра мед.наук / И.А. Галюков. Екатеринбург. – 2010. – 368 с.
22. Геворкян, И. С. Об эффективности методов борьбы с мышевидными грызунами на животноводческих фермах [Электронный ресурс] / И.С. Геворкян // Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. – 2016. – Т. 12. – Вып. 2.
23. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц // М.: Практика. – 1998. – 459 с.
24. Гусманова, А.К. Анализ заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами в Пермской области (1991-2001 годы) / А.К.Гусманова, И.И.Алыпova, М.Ю.Девятков // Клещевые боррелиозы. Материалы научно-практической конференции Ижевск. – 2002. – С.115-118.
25. Данчинова, Г.А. Экология иксодовых клещей и передаваемых ими возбудителей трансмиссивных инфекций в Прибайкалье и на сопредельных территориях :автореф. дис... докт. биол. наук / И.Г. Дампилова. – Иркутск. – 2006. – 45 с.
26. Данчинова, Г.А. Туризм и проблема «клещевых» инфекций в республике Бурятия / Г.А. Данчинова, А.В. Ляпунов, М.А. Хаснатинов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 5 (84). – С. 36- 43.

27. Демина, Т.В. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования / Т.В. Демина, Ю.П. Джигоев, И.В. Козлова // Вопросы вирусологии. – 2012. – № 4. – С.12-19.
28. Есюнина, М.С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля /: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.02.02 / Есюнина Мария Сергеевна– Пермь. – 2015. - 28 с.
29. Захарычева, Т.А. Дальневосточный клещевой энцефалит и его лечение в современных условиях / Т.А. Захарычева, Т.В. Мжельская // Журнал инфекционной патологии. – 2013. - № 1. – С. 25.
30. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит / Л.А. Зильбер // Архив биологических наук. – 1939. – Т. 56, Вып. 2. - С. 9-37.
31. Злобин, В.И. Клещевые трансмиссивные инфекции / В.И. Злобин, Н.В. Рудаков, И.В. Малов. – Новосибирск: Наука. – 2015. – 224 с.
32. Злобин, В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия профилактики / В.И. Злобин // TerraMedica. – 2010. – № 2. – С.13-21.
33. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей / А.П.Иерусалимский – Новосибирск: Наука. – 2001. – 360 с.
34. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины «Клещ-Э-Вак»: «взрослая» форма / М.Ф. Ворович, Г.Б. Майкова, Л.Л. Чернохаева, В.В. Романенко, А.В. Анкудинова, Ю.Х. Хапчаев, Г.Г. Карганова, А.А. Ишмухаметов, С.Г. Дроздов // Вопросы вирусологии. – 2017. –Т. 62 (2). – С. 73-80.
35. Исаева, М.П. Апаптоз как механизм цитопатического действия вируса клещевого энцефалита/ М.П.Исаева. Г.Н.Леонова, В.Б.Кожемяко //Вопросы вирусологии. – 1998. – № 4. – С. 182-186.

36. Карпов, С. П. Типы очагов клещевого энцефалита в Западной Сибири и вопросы их оздоровления / С.П. Карпов, В.М. Попов, А.Г. Колмакова // Труды Института зоологии АН Каз ССР. – 1960. – Т. 12. – С. 23-29.
37. Карпова М.Р. Легендарная экспедиция (к 75- летию открытия вируса клещевого энцефалита) / М.Р.Карпова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. Т. 27, № 3. – С. 20-27.
38. Клещевой энцефалит / Н.А.Морозов, Э.А.Кашуба, М.Д.Орлов, М.Я.Крючков, А.А.Бельтикова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 4. – С. 13-20.
39. Климат как один из факторов, влияющих на уровень заболеваемости клещевым энцефалитом / В.И. Злобин, Г.А. Данчинова, О.В. Сунцова, Л.А. Бадугева // Сборник материалов международного семинара «Изменение климата и здоровье населения в России в XXI веке». – Москва. – 2004. – С. 121-124.
40. Козлов, В.Г. Экономические аспекты лечения клещевого энцефалита / В.Г. Козлов, Н.А. Малышева, Н.Н. Бартфельд // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24, № 2. – С. 56-60.
41. Козлов Л.Б. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля за клещевым энцефалитом на сопряженных территориях Урала и Сибири (на примере Тюменской области): автореф. дис. ... д-ра мед.наук: 14.00.30 / Л.Б. Козлов – Пермь. – 2009. – 46 с.
42. Козлова, И.В. Сочетанные очаги трансмиссивных клещевых инфекций на территории Прибайкалья. / И.В. Козлова, М.М. Верхозина, Т.В. Демина// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2010. – №4. – С. 44-46.
43. Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов: автореф. дис. ... докт. мед.наук: 14.00.30 / Козлова Ирина Валерьевна. – Иркутск. – 2008. – 45 с.
44. Колясникова, Н.М. Лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами, на основе молекулярно-генетических методов / Н.М.

Колясникова, Л.С. Карань, М.Г. Топоркова // Молекулярная диагностика: сб. трудов / под ред. В.И. Покровского. – Т. 5. – М.: ООО «Рекламное Агентство «ЭйВиДжи». – 2011. – С. 87-89.

45. Конькова-Рейдман, А.Б. Клещевые нейроинфекции: клиническая характеристика, иммунопатогенез и новые фармакотерапевтические стратегии / А.Б. Конькова-Рейдман // Терапевтический архив. – 2016. –Т.88, № 11. – С. 55-61.

46. Конькова-Рейдман, А.Б. Особенности патоморфоза клещевого энцефалита на Южном Урале / А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин, Л.В. Тер - Багдасарян // Инфекционные болезни. – 2014. – Т.12, №3. – С. 24-31.

47. Конькова-Рейдман, А.Б. Современные аспекты эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами / А.Б. Конькова-Рейдман, Л.В. Тер-Багдасарян // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. –Т.19, № 5. – С. 26-31.

48. Конькова-Рейдман, А. Б. Специфическая и неспецифическая профилактика клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов на Южном Урале / А. Б. Конькова-Рейдман, В. И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 111, № 4. – С. 71-74.

49. Коренберг, Э.И. Районирование ареала вируса клещевого энцефалита.сообщение II. Структура ареала / Э.И. Коренберг // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1977. – № 4. – С. 387-394.

50. Коренберг, Э.И. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Помелова, Н.С. Осин; под редакцией А.Л. Гинцбурга, В.Н. Злобина. – М.: Наука. – 2013. – 463 с.

51. Коренберг, Э. И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов / Э. И. Коренберг // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 5. – С. 7-17.

52. Коренберг, Э. И. Проблемы клещевых и паразитарных заболеваний / Э.И. Коренберг, Ю.В. Ковалевский. - СПб., – 2000. – С.13.

53. Коренберг, Э. И. Таежный клещ *Ixodes persulcatus* Schulze (Acarina, Ixodidae). Морфология, систематика, экология, медицинское значение / Э.И. Коренберг, Ю.В. Ковалевский // Л.: Наука. – 1985. – С. 193.
54. Коренберг, Э. И. Что такое природный очаг / Э.И. Коренберг // М.: Знание. – 1983. - 64 с.
55. Коренберг, Э.И. Природная очаговость инфекций: современные проблемы и перспективы исследований / Э.И. Коренберг // Зоологический журнал – 2010. – № 89 (1) – С. 5-18.
56. Клинико-лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в Пермском крае / В.Ю. Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Нефедова, Н.Н. Воробьева, В.И. Фризен, В.Г. Помелова, Т.И. Кузнецова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 11-15.
57. Клинико-патогенетическая картина клещевых инфекций у детей / А.А. Черникова, А.В. Гордеец, В.А. Шаркова, В.И. Спицин // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. – 2012. – № 20. – С. 38-41
58. Клинико-эпидемиологические особенности очаговых форм клещевого энцефалита / О.Н.Любезнова, А.Л. Бондаренко, Е.Л. Контякова, Е.Г. Тихомолова, Н.М. Попонникова // Медицинский альманах. – 2015. – № 5(40). – С. 156-158.
59. Кузнецова, В.Г. Клещевой энцефалит в клинической практике врача / В.Г. Кузнецова, Е.И. Краснова, Н.Г. Патурина // Лечащий врач. – 2015. - № 1. – С. 20-24.
60. Кузьяев, Р.З. Иммуногенетические аспекты поствакцинального и постинъекционного гуморального ответа к вирусу клещевого энцефалита / Р.З. Кузьяев, П.М. Лузин // Современная вакцинология. – 1998. – С.61-62.
61. Леонова, Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем / Г.Н. Леонова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – № 3 (82). – С. 17-22.

62. Леонова, Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем / Г.Н. Леонова // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – № 4. - С. 79-85.
63. Любезнова, О.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в эндемичном регионе европейской части России / О.Н. Любезнова, А.Л. Бондаренко // Журнал инфектологии. – 2016. - Т.8, № 2. – С. 32-39.
64. Любезнова, О.Н. Влияние климатических факторов на распространение клещевых инфекций на территории Кировской области / О.Н.Любезнова, А.Л. Бондаренко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 2. – С. 48-51.
65. Любезнова, О.Н. Оценка уровня знаний населения эндемичного региона по актуальным вопросам клещевых инфекций / О.Н. Любезнова, А.Л. Бондаренко, Е.А. Фаязова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 3. – С. 51-55.
66. Мамунц, А.Х. Особенности клещевого энцефалита в детском возрасте : автореф. дис. ...д –ра мед. наук / Мамунц Алексей Хачатурович. – М., – 1997. - 39 с.
67. Медуницын, Н.В. Вакцинология / Н.В. Медуницын // Москва. Триада. – Х. – 1999. – 272 с.
68. Мельникова, О.В. Сравнительные данные о зараженности клещевым энцефалитом голодных и питавшихся таежных клещей (по результатам иммуноферментного анализа) / О.В. Мельникова, А.Д. Ботвинкин, Г.А. Данчинова // Медицинская паразитология – 1997. – № 1. – С. 44-49.
69. Мельникова, О.П. Эколого- эпидемиологические особенности клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в г. Иркутске / О.П. Мельникова, Е.И. Андаев // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2017. – № 6. – С. 20-26.
70. Метаанализ данных пострегистрационного применения Йодантипирина<sup>®</sup> для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России / А.С.Дорошенко, Е.А.Поморцева, К.В.Морозова, В.А.Фокин // Terramedica. – 2013. – № 1 – С. 27-29.

71. Методология оценки эпидемиологической эффективности специфической профилактики клещевого энцефалита (на примере Омской области) / Н.А. Пеньевская, М.А. Вайтович, Н.В. Рудаков, С.А. Рудакова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 16-19.
72. Методические указания «Сбор, учет и подготовка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих в природных очагах опасных инфекционных болезней» – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2011. – 74 с.
73. Моргацкий, Н.В. Возрастная клинико- иммунологическая характеристика клещевого энцефалита у детей: дисс. ... канд. мед. наук / Моргацкий Николай Валерьевич. – СПб., – 2006. – 162 с.
74. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы / Н.В. Скрипченко, М.В. Иванова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 61 (4). – С. 9-22.
75. Нейроинфекции у детей в современных условиях / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко, М.В. Иванова, В.Е.Карев, Е.Ю.Горелик, М.А.Бухалко // Практическая медицина. – 2017. – № 10 (111). – С. 7-15.
76. Оборин, М.С. Анализ географических закономерностей распространения клещевого энцефалита и лайм-боррелиоза на территории России / М.С.Оборин, О.А.Артамонова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. – № 1 (135). – С.87-92.
77. О неспецифической профилактике клещевого вирусного энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов, крымской геморрагической лихорадки и других инфекций, возбудителей которых передают иксодовые клещи (по состоянию на 01.01.2015 г.): информационное письмо / Н.В. Шестопалов, Н.И. Шашина, О.М. Германт, Н.Д. Пакскина, О.П.Чернявская, В.А.Царенко, Н.З. Осипова, Е.В.Веригина // Медицинский алфавит. – 2014. – Т.1, № 4. – С. 57-64.

78. Онищенко, Г.Г. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко // Вопросы вирусологии. – 2007. – № 5. – С. 8-9.
79. Особенности эпидемиологической ситуации по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз ее развития на 2018 г. / А.Я. Никитин, Е.И. Андаев А.К. Носков, Н.Д. Пакскина, Е.В. Яцменко, Е.В. Веригина, С.В. Балахонов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 1. – С. 44–49.
80. Обоснование эффективности противоэпидемических мероприятий по снижению заболеваемости клещевым энцефалитом в Пермском крае / П.З.Шур, В.А.Фокин, Д.М.Шляпников, М.Ю.Девятков // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 12 (261). – С. 53- 55.
81. Панкина, Т.М. Акарологическая ситуация юга Томской области / Т. М. Панкина, В. Н. Романенко, С. В. Истраткина // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2013. – № 4. – С. 67-76.
82. Панов, А.Г. Клещевой энцефалит / А.Г. Панов // СПб. – Медгиз. – 2013. – 284 с.
83. Пеньевская, Н.Н. Экстренная профилактика клещевого энцефалита с помощью гомологичного специфического иммуноглобулина: теория практика / Н.Н. Пеньевская, В.И.Злобин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 3 (70). – С. 81-89.
84. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 31 января 2018 г. N 01/1205-2018-32 "О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2017 г." [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступ <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71803714/>.
85. Попов, И.В. Клещевой энцефалит: этиология, вакцинация, профилактика / И.В. Попов, С.М. Харит // TerraMedica. – 2011. – № 1. – С. 15-19.



86. Попонникова Т.В. Системные и воспалительные реакции при сочетанной инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей : автореф. дис. ...докт. мед.наук / Попонникова Татьяна Владимировна. – Новосиб., – 2003. – 43 с.
87. Речкин, В.И. Анализ многолетней динамики заболеваемости / В.И. Речкин, А.И. Лебедев, А.С. Першин, В.И. Румовский, под ред. Л.И.Шляхтенко // Ленинград. – 1989. – 25 с.
88. Речкин, В.И. Методы эпидемиологического анализа помесечной динамики заболеваемости // В.И.Речкин под ред. Л.И. Шляхтенко. - Ленинград. – 1989. – 31 с.
89. Результаты клинического исследования по оценке безопасности и иммуногенности вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл (детская доза) / А.В. Анкудинова, В.В. Романенко, М.Ф. Ворович, О.П. Ковтун, М.С. Есюнина, А.В. Киктенко, А.С. Килячина, О.Ю. Аверьянов // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 5. – С. 64–69.
90. Романенко, В.В. Новая стратегия специфической профилактики клещевого энцефалита: опыт реализации массовой вакцинации населения Свердловской области / В.В.Романенко, О.Г.Прохоров, В.И. Злобин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2005. – № 3 (22). – С. 24- 27.
91. Рубцова, И.Ю. Анализ ландшафтно-геоэкологических особенностей территории Удмуртии для выявления геоиндикаторов распространения клещевых зооантропонозов: автореф. дис. ...канд. геогр. наук / Рубцова Ирина Юрьевна. – Самара. – 2013. - 23 с.
92. Рудаков, Н.В. Эпидемиологический надзор и неспецифическая профилактика в системе мер защиты населения от возбудителей инфекций, передаваемых клещами / Н.В.Рудаков, В.К.Ястребов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 6. – С. 4-8.
93. Самаров, М.Н. Структура, клиническая характеристика и лабораторная диагностика заболеваний, возбудители которых передаются иксодовыми

клещами, у детей : автореф. дис. ...канд. мед.наук / Самаров Максим Николаевич. – М. – 2009. – 23 с.

94. СанПин 2.4.4.3048-13 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству и организации работы детских лагерей палаточного типа».

95. Скрипченко, Н.В. Клещевой энцефалит у детей: диагностика, лечение и профилактика/ Н.В. Скрипченко // TerraMedicaNova. – 2010. № 1. – С. 5-11.

96. Скрипченко, Н.В. Особенности клещевого энцефалита у детей / Н.В. Скрипченко // Инфекционные болезни. – 2014. – № 2. – С. 5-11.

97. Скрипченко, Н. В. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко // СПб: Тактик – Студио. – 2015. – 856 с.

98. Социально – экономическое бремя клещевого энцефалита в Российской Федерации / Н.М. Колясникова, Н.А. Авксентьев, Е.В. Деркач, М.В. Авксентьева, А.Е.Платонов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2013. – № 3 (13). – С. 56-69.

99. Сумливая О.Н. Патогенетическое участие серотониновой системы в процессах воспаления при клещевых нейроинфекциях (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз) : автореф. дис. ...д –ра мед. наук / Сумливая Ольга Николаевна. – П.,– 2018. – 50 с.

100. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика - 2018 / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский // Справочник, 13- е издание, расширенное. М., – 2018. – 173 с.

101. Терентьева, Л.А. Экстремальные ситуации природного характера: проблемы, факторы, последствия / Л.А.Терентьева, Р. Дягилева, П.А. Байгужин // Сборник материалов Международной научно-практической интернет – конференции. – 2016. – С. 67-76.

102. Утенкова, Е.О. Течение клещевого энцефалита у лиц пожилого возраста / Е.О. Утенкова // Неврологический журнал. – 2014. – Т.19, № 3. – С. 32-35.

103. Фельдблюм, И.В. Сочетанная неспецифическая и специфическая профилактика вирусного клещевого энцефалита на территории Пермского края / И.В. Фельдблюм, М.Ю.Девятков // РЭТ- инфо. – 2007. – № 2. – С. 11- 15.

104. Фризен, В.И. Эпидемиологическая характеристика и клинико-лабораторная диагностика заболеваний, передающихся иксодовыми клещами (на примере Прикамья) : автореф. дис. ...канд. мед.наук / Фризен Владимир Иванович. – П., – 2005. – 23 с.
105. Хазова, Т.Г. Мониторинг очагов актуальных инфекций, передаваемых кровососущими членистоногими, в Центральной Сибири : автореф. дис.... док.биол. наук / Хазова Татьяна Григорьевна. – Тюмень. – 2006. – 45 с.
106. Характеристика генетических и фенотипических свойств вируса клещевого энцефалита, изолированных из различных источников на территории Восточной Сибири / М.М. Верховзина, И.В. Козлова, Е.К. Дорощенко, О.В.Лисак, Т.В.Демина, С.Е.Ткачев, Ю.П. Джигоев, О.В.Сунцова, Ю.С. Савинова, А.И. Парамонов, В.И. Злобин // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – № 5. – Vol. 2. – Part 1. – P. 76-82.
107. Чернохаева, Л.Л. Современный ареал клещевого вирусного энцефалита в Российской Федерации / Л.Л. Чернохаева, И.С. Холодилов, Н.Д. Пакскина // Медицинская вирусология. – 2016. – № 30 (1). – С. 6-22.
108. Шаповал, А.Н. Профилактика клещевого энцефалита / А.Н. Шаповал. – М.: Медицина, – 1997. – С. 60-90.
109. Шашина, Н.И. Биологические особенности таежного клеща *Ixodes persulcatus* (Ixodidae) как основа разработки средств и методов защиты людей от их нападения / Н.И. Шашина, О.М. Германт // Зоологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 115-121.
110. Шашина, Н.И. Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита – путь длиной в 70 лет / Н.И. Шашина // РЭТ-инфо. – 2007. – № 4. – С. 14-17.
111. Шашина, Н.И. Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита и других клещевых инфекций в современных условиях / Н.И. Шашина, О.М. Германт // Вопросы вирусологии. – 2007. – № 6. – С. 36-39.
112. Шашина, Н.И. Пути решения в Российской Федерации проблем неспецифической профилактики клещевого энцефалита и других инфекций,

передаваемых иксодовыми клещами / Н.И. Шашина // Дезинфекционное дело. – 2005. – № 4. – С. 24-30.

113. Шестакова, И.В. Клещевой вирусный энцефалит у взрослых / И.В.Шестакова // Клинические рекомендации. Москва, ННОИ. – 2015. – 85 с.

114. Широкоступ, С.В. Эпидемическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Алтайском крае и влияние на нее превентивных мероприятий / С.В. Широкоступ // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 2 (69). – С. 62-66.

115. Шучинова, Л.Д. Социальные факторы, определяющие заболеваемость клещевым энцефалитом в республике Алтай / Л.Д. Шучинова, В.И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 78- 80.

116. Шучинова, Л.Д. Изучение популяционного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита в Республике Алтай / Л.Д. Шучинова // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 1 (250). – С. 33- 36.

117. Шучинова, Л.Д. Количественная оценка инфицированности иксодовых клещей республики Алтай вирусом клещевого энцефалита /Л.Д. Шучинова, Л.В. Щучинов, Т.К.Клейн // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 12 (261). – С. 46- 48.

118. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2012 г. и прогноз на 2013 г./ С.В. Балахонов, Н.Д. Пакскина, А.Я. Никитин, А.К. Носков, Е.К. Андаев, М.В. Чеснокова, Н.И. Шишина, О.М. Германт, Е.А. Сидорова // Проблемы особо опасных инфекций. – 2013. – С. 34-37.

119. Эколого- эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита на сопряженных территориях Урала и Сибири / В.В.Мефодьев, Э.А.Кашуба, Л.Б.Козлов, А.А.Огурцов // Екатеринбург. «Путиведь». – 2002. – 280 с.

120. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. / А.Я. Никитин, А.К. Носков,

Е.И. Андаев, Н.Д. Пакскина, Е.В. Яцменко, Е.В. Веригина, С. В. Балахонов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2016. – № 1. – С. 40-43.

121. Ястребов, В. К. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита / В. К. Ястребов, Т. Г. Хазова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 1. – С. 19-24.

122. Amicizia, D. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines / D. Amicizia // Hum. Vaccin. Immun. ther. – 2013. – Vol. 9 (5) – P. 1163-1171.

123. Belova, O.A. Different tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalences in unfed versus partially engorged ixodid ticks – Evidence of virus replication and changes in tick behavior / O.A. Belova, L.A. Burenkova, G.G. Karganova // Ticks and Tick-borne Diseases. – 2012. – Vol. 3. – P. 240-246.

124. Boulanger, N. Protection against tick bites /N. Boulanger, D. Lipsker // Ann DermatolVenerol. – 2015. –Vol. 142(4). – P. 245-251.

125. Broker, M. After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area current positions about post- exposure treatment / M.Broker , H. Kollaritsch // Vaccine. –2008. – Vol. 26. – P. 863-868.

126. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. – 2011. – Vol. 60(2). – P. 1–64.

127. Cimperman, J. Concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and Borreliaburgdorferi in patients with acute meningitis or meningoencephalitis. / J. Cimperman, V. Maraspin, S. Lotric // Abstracts of VI th International Conference of Lyme Borreliosis. Bologna. – 1994. – P. 152-155.

128. Czupryna, P. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993-2008 epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients / P. Czupryna // Eur. J. Neurol. – 2011. – Vol. 18. – P. 673-679.

129. Daniel, M. Sixty years of research of tick-borne encephalitis – a basis of the current knowledge of the epidemiological situation in Central Europe / M. Daniel [et al.] // *Epidemiol. Mikrobiol. Imun.* – 2011. – Vol. 60 (4). – P. 135-155.
130. Daniel, M. Changes of meteorological factors and tick-borne encephalitis incidence in the Czech Republic / M. Daniel // *Epidemiol. Mikrobiol. Imun.* – 2009. – Vol. 5. – P. 179-87.
131. Dantas-Torres, F. Climate change, biodiversity, ticks and tick-borne diseases: the butterfly effect / F. Dantas-Torres // *Int. J. Parasitol. Parasites Wildl.* – 2015. – Vol. 4 (3). - P. 452-461.
132. Dautel, H. How an extreme weather spell in winter can influence vector tick abundance and tick-borne disease incidence Ecology and Prevention of Lyme Borreliosis. / H. Dautel, D. Kämmer, O. Kahl // Wageningen Academic Publishers. – 2016. – P. 335-349.
133. Dietmann, A. Cerebral glucose hypometabolism in tick-borne encephalitis, a pilot study in 10 patients / A. Dietmann, D. Putzer, R. Beer // *Int. J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 51. – P. 73-77.
134. Dobler, G. The TBI book. / G. Dobler, W. Erber, J.S. Heinz // Global Health Press Pte Ltd. – 2018. – 312 p.
135. Factors associated with seroimmunity against tick borne encephalitis virus 10 years after booster vaccination / M. Paulke-Korinek, M. Kundi, B. Laaber, N. Brodtraeger, C. Seidl-Friedrich, U. Wiedermann // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31(9). – P. 1293-7.
136. First human case of tick-borne encephalitis virus infection acquired in the Netherlands / J.A. Graaf, J.H. Reimerink, G.P. Voorn, E.A. bij de Vaate, A. de Vries, B. Rockx, A. Schuitemaker, V. Hira // *Euro. Surveill.* – 2016. – Vol. 21 (33).
137. Foldvari, G. *Dermacentor reticulatus*: a vector on the rise / G. Foldvari // *Parasit. Vectors.* – 2016. – Vol. 9. – P. 314.

138. Frimmel, S. Tick-borne encephalitis habitats in North Eastern Germany: reemergence of TBEV in ticks after 15 years of inactivity / S. Frimmel, A. Krienke, D. Riebold // *BioMed Res. Int.* – 2014. – Vol. 3. – P. 135-138.
139. Geographical distribution of *Dermacentor marginatus* and *Dermacentor reticulatus* in Europe / F. Rubel, K. Brugger, M. Pfeffer, L. Chitimia-Dobler, Y.M. Didyk, S. Leverenz, H. Dautel, O. Kahl // *Ticks Tick-Borne Dis.* – 2016. – Vol. 7. – P. 224-233.
140. Heinz F.X. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: peptide mapping of large non structural protein of European isolates and comparison with other flaviviruses / F.X. Heinz, C. Kunz // *J. Gen. Virol.* – 1982. – Vol. 62. – P. 271- 283.
141. Heinz F.X. The molecular biology of tick-borne encephalitis virus / F.X. Heinz, C.W. Mandl // *APMIC.* – 1993. – Vol. 101. – P. 735-745.
142. Heinz P.X. A topological and functional model of epitopes on the structural glycoprotein of tick-borne encephalitis virus defined by monoclonal antibodies / P.X. Heinz, M. Berger, C. Kunz // *Virology.* – 1983. – Vol. 126. – P. 525-537.
143. Honig, V. Ticks and tick-borne pathogens in South Bohemia (Czech Republic)-Spatial variability in *Ixodes ricinus* abundance, *Borrelia burgdorferi* and tick -borne encephalitis virus prevalence / V. Hönig, P. Svec, P. Halas, Z. Vavruskova, H. Tykalova, P. Kilian, V. Vetiskova, V. Dornakova, J. Sterbova, Z. Simonova, J. Erhart, J. Sterba, M. Golovchenko, N. Rudenko, L. Grubhoffer // *Ticks and Tick-Borne Dis.* – 2015. – Vol. 6(5). – P. 559-567.
144. Immunogenicity against Far Eastern and Siberian subtypes of tick-borne encephalitis (TBE) virus elicited by the currently available vaccines based on the European subtype : Systematic review and meta-analysis / A. Domnich, D. Panatto, E.K. Arbuzova, A. Signori, U. Avio, R. Gasparini, D. Amicizia // *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* – 2014. – Vol. 10 (10). – P. 2819-2833.
145. Immunogenicity of delayed TBE vaccine booster / H.H. Askling, S. Vene, L. Rombo, L. Lindquist // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30(3). – P. 499-502.

146. Inci, A. Tick-Borne Diseases in Turkey: A Review Based on One Health Perspective / A. Inci, A. Yildirim, O. Duzlu, M. Doganay, S. Aksoy // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2016. – Vol. 10(12).
147. Ixodespersulcatus tick is a vector of different agents in the Cisural region, Russia/ E. Korenberg, V. Nefedova, Yu. Kovalevskii // *Proceedings 12 th International Congress of Acarology. Amsterdam.* – 2006. – P. 99.
148. Kaiser, R. Tick-borne encephalitis / R. Kaiser // *Nervenarzt.* – 2016. – Vol. 87(6). – P. 667-680.
149. Kaiser, R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults / R. Kaiser // *Wien Med Wochenschr.* – 2012. – Vol. 162 (11-12). – P. 239-243.
150. Kaiser, R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients / R. Kaiser // *Brain.* – 1999. – Vol. 122 (Pt. 11). – P. 2067-2078.
151. Karelis, G. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973-2009: epidemiology, clinical features and sequelae / G. Karelis // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 62-68.
152. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against TBE in adults using the rapid immunization schedule / O. Zent, W. Jilg, A. Plentz et al. // *Vaccine.* – 2003. – Vol.21. – P. 4655-4660.
153. Korenberg E.I. Main features of tick-borne encephalitis eco-epidemiology in Russia / E.I. Korenberg, Yu.V. Kovalevskii // *ZentralblBakteriol.* – 1999. – 289 (5-7). – P. 525-39.
154. Korenberg, E. Analysis of the long-term dynamics of tick-borne encephalitis (TBE) and ixodid tick-borne borreliosis (ITBB) morbidity in Russia / E. Korenberg, T. Likhacheva // *Int. Journal of Medical Microbiology.* – 2006. – Vol. 296. – P. 54-58.
155. Kovalev, S.Y. Distribution of Far-Eastern tick-borne encephalitis virus subtype strains in the former Soviet Union / S.Y. Kovalev, V.S. Kokorev, I.V. Belyaeva // *J. Gen. Virol.* – 2010. – Vol. 91 (Pt 12). – P. 941-946.



156. Kríz, B. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997-2008) / B. Kríz, C. Benes, M. Daniel // *Epidemiol. Mikrobiol. Imuno.* – 2009. – Vol. 58 (2). – P. 98-103.
157. Kunze, U. Tick-borne encephalitis (TBE): TBE – a notifiable disease. Report of the 15th annual meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE) / U. Kunze // *Ticks Tick-Borne Dis.* – 2013. – Vol. 4. – P. 363-365.
158. Kunze, U. Tick-borne encephalitis – a notifiable disease. review after one year. Report of the 16th annual meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISW-TBE) / U. Kunze // *Ticks Tick-Borne Dis.* – 2014. – P. 456.
159. Kunze, U. Tick-borne encephalitis – still on the map. Report of the 18th annual meeting of the International Scientific Working Group on Tick-Borne Encephalitis (ISWTBE) / U. Kunze // *Ticks Tick-Borne Dis.* – 2016. – Vol. 7. – P. 911-914.
160. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis / A. Pichler, J. Sellner, G. Harutyunyan, A. Sonnleitner, D. S. Klobassa, J.J. Archelos-Garcia, H. Rock, T. Gattringer, F. Fazekas // *J. Neurol. Sci.* – 2017. – Vol. 375. – P. 266-269.
161. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) virus / H. Holzman, C.W. Mandle, P. Guirakhoo et al. // 2<sup>nd</sup> Intern. Symp. on Tick-Borne Encephalitis, Baden near Vienna, Austra. – 1991. – P. 66.
162. Nuttal, P.A. Dynamics of infection in tick vectors and at the tick-horst interface / P.A. Nuttal, M. Labuda // *Adv Virus Res.* – 2003. – Vol. 60. – P.233-272.
163. Persistence of immunity to tick-borne encephalitis after vaccination and natural infection / T. Baldovin, C. R, Bertocello, G. Сагпени, F. Soppelsa, A. Giliberti // *J. Med. Virol.* – 2012. – Vol. 84(8). – P. 1274-8.
164. Petri, E. Tick-borne encephalitis (TBE) trends in epidemiology and current and future management / E. Petri, D. Gniel, O. Zent // *Travel. Med. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 8 (4). – P. 233-245.

165. Poponnikova, T.V. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia / T.V. Poponnikova // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2006. – Vol. 296 (Suppl. 1). – P. 59-62.
166. Randolph, S.E. Co-feeding ticks: epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission / S.E. Randolph, L. Gern, P. Nuttall // *Parasitology Today*. – 1996. – Vol. 12. – P. 472-479.
167. Randolph, S.E. To what extent has climate change contributed to the recent epidemiology of tick-borne diseases? / S.E. Randolph // *Vet. Parasitol.* – 2010. – P. 16792-16794.
168. Rostasy, K. Tick-borne encephalitis in children / K. Rostasy // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2012. – Vol. 162. – P. 244-247.
169. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia / M. Ecker, S. Alisson, T. Meixner, F. Heinz // *J. Gen. Virol.* – 1999. – Vol. 80. – P. 179-185.
170. Suss, J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of effective vaccines / J. Suss // *Vaccine*. – 2003. – Vol. 21 (1). – P. 19-35.
171. Suss, J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007 / J. Suss // *Euro Surveill*. – 2008. – Vol. 13. – P. 1–8.
172. Suss, J. Tick-borne encephalitis 2010: Epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia – An overview / J. Suss // *Ticks and Tick-borne diseases*. – 2011. – Vol. 2. – P. 2-15.
173. Tibbles, C. Does this patient have erythema migrans? / C. Tibbles, J. Edlow // *JAMA*. – 2007. – Vol. 297 ( 23). – P. 2617- 2627.
174. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany – epidemiological data, development of risk areas and virus prevalence in field-collected tick and in tick removed from humans / S.Y. Suss, C. Schrader, U. Falk, N. Wohanka // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2004. – Suppl. 37. – P. 69-79

175. Tick-borne encephalitis (TBE)-vaccination coverage and analysis of variables associated with vaccination, Sweden / H.H. Askling, M. Insulander, M.P. Hergens, A. Leval // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33. – P. 4962-4968.
176. Tick-borne encephalitis. In: Immunization, vaccine and biologicals [website]. Geneva: World Health Organization. 2011 ([http://www.who.int/immunization/topics/tick\\_encephalitis/en/](http://www.who.int/immunization/topics/tick_encephalitis/en/)).
177. Tick-borne encephalitis virus infects human brain microvascular endothelial cells without compromising blood-brain barrier integrity / M. Palus, M. Vancova, J. Sirmarova, J. Elsterova, J. Perner, D. Ruzek // *Virology*. – 2017. – Vol. 507. – P. 110-122.
178. Tick-borne encephalitis / J. F. Valarcher, S. Hägglund, M. Juremalm, G. Blomqvist, L. Renström, S. Zohari, M. Leijon, J. Chirico // *Rev. Sci. Tech.* – 2015. – Vol. 34(2). – P. 453-466.
179. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Weekly epidemiological record*. – 2011. – Vol. 86. – P. 241-256.
180. Vaccination and tick-borne encephalitis / F.X. Heinz, K. Stiasny, H. Holzmann, M. Grgic-Vitek, B. Kriz, A. Essl // *Central Europe. Emerg Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19 (1). – P. 69-76.
181. Vector of tick-borne diseases and epidemiological situation in Latvia in 1993-2002 / A. Bormane, I. Lucenko, A. Duks, V. Mavtchoutko // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2004. – Vol. 293 (suppl. 37). – P. 36-47.
182. Vorobyeva N. N., Diagnostics of tick-borne diseases in the endemic region of Russia / N. N Vorobyeva, E. I. Korenberg, Y. V Grigoryan. // *Wiener Klinische Wochschr.* – 2002. – Vol. 114. – P. 610.
183. Zoldi, V. Tick-borne encephalitis and Lyme disease in Hungary: the epidemiological situation between 1998 and 2008 / V. Zöldi, A. Juhász, C. Nagy // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. – 2013. – Vol. 13 (4). – P. 256-265.

ГБОУ ВПО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России  
Кафедра эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФПК и ППС  
Анкета

***Роль мероприятий по неспецифической индивидуальной профилактике в предупреждении заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом***

**Уважаемый респондент!**

Вы окажете большую помощь в исследовании, если ответите на представленные вопросы по неспецифической профилактике клещевого вирусного энцефалита. Выберите те ответы, которые наиболее полно совпадают с Вашей точкой зрения.

**Данная анкета анонимна!!!!**

1. Пол м ж
2. Ваш возраст \_\_\_\_\_
3. Был ли в этом году укус клеща да нет
4. Если да, то сколько раз 1 2 3 4 и более \_\_\_\_\_
5. Куда выезжали в этот период?  
\_\_\_\_\_
6. Вы знали, как нужно извлекать клеща да нет
7. Вы знали, куда нужно обратиться при обнаружении клеща да нет
8. Какие средства индивидуальной защиты используете для профилактики КВЭ:
  - 8.1.1. Репеленты да нет  
указать какие \_\_\_\_\_
  - 8.1.2. акарицидные средства да нет  
указать какие \_\_\_\_\_
  - 8.1.3. Как часто используете репеленты, акарицидные средства \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
  - 8.1.4. Что обрабатываете репелентами, акарицидными средствами \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_
- 8.2. Проводите ли Вы само и взаимоосмотры да нет
  - 8.2.1. Как часто их проводите (через какой интервал времени)  
15 мин, 30 мин, 45 мин, 1,5 часа, 2 часа, 4 часа, 6 часов,  
после прогулки да нет
- 8.3. Как одеваетесь для прогулки, посещения дачи, леса, парка:
  - 8.3.1 Цвет одежды \_\_\_\_\_
  - 8.3.2. Материал \_\_\_\_\_
  - 8.3.3. Данная одежда максимально закрывает поверхность тела да нет
  - 8.3.4. Заправляете ли одежду, брюки да нет
  - 8.3.5. Используете ли закрытую обувь да нет

Благодарим за помощь в исследовании!!!!