

*На правах рукописи*



**Окунева Ирина Александровна**

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

14.02.02 – эпидемиология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Фельдблюм Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Конькова-Рейдман Алена Борисовна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры инфекционных болезней

**Лукьяненко Наталья Валентиновна** – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии

**Ведущая организация:** Федеральное бюджетное учреждение науки «Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26), с авторефератом на сайтах [www.fcisk.ru](http://www.fcisk.ru) и [www.vac.ed.gov.ru](http://www.vac.ed.gov.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент



**Землянова  
Марина Александровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) характеризуется высоким уровнем заболеваемости, инвалидности, летальности и большим экономическим ущербом на эндемичных территориях Российской Федерации (Онищенко Г.Г., 2007; Ястребов В.К., 2012; Колясникова Н.М. с соавт., 2013; Коренберг Э.И., 2013; Злобин В.И., 2015; Рудаков Н.В., 2016). В настоящее время, по данным Роспотребнадзора, эндемичными по КВЭ являются 48 из 85 субъектов Российской Федерации, что характеризует его широкое распространение (Чернохаева Л.Л. с соавт., 2016; Никитин А.Я. с соавт., 2018). 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 определяет экономическую значимость данной нозологии (Морозов Н.А. с соавт., 2014; Мельникова О.В., 2017). Общая величина социально-экономических потерь ежегодно составляет около 2 миллиардов рублей (Колясникова Н.М. с соавт., 2013).

Проявления заболеваемости КВЭ на отдельных территориях Российской Федерации, характеризующихся различными природными и социальными условиями, имеют существенные различия, что диктует необходимость проведения научных исследований по данной инфекции на региональном уровне (Голубкова А.А., 2012; Рубцова И.Ю., 2013; Широкоступ С.В., 2014; Лукьяненко Н.В., 2014; Есюнина М.С., 2015; Лучинина С.В., 2016; Конькова – Рейдман А.Б. с соавт. 2016; Рудаков Н.В., 2017, Рудакова С.А., 2017).

**Степень разработанности темы исследования.** Территория Пермского края уже много лет является эндемичной по КВЭ. В отдельные годы достаточно глубоко были изучены вопросы клиники, диагностики, иммунологии, лечения и профилактики этой инфекции (Мамунц А.Х., 1997; Масалев В.В., 2000; Фризен В.И., 2005; Самаров М.Н., 2009; Тетерин В.Ю., 2013; Девятков М.Ю., 2014; Шур П.З., 2014; Воробьева Н.Н., 2017; Сумливая О.Н., 2018). Однако последнее диссертационное исследование по эпидемиологии КВЭ в Пермском крае было выполнено более 13 лет назад (Фризен В.И., 2005). В изменившихся природных и социальных условиях, новых знаниях о биологическом факторе эпизоотического процесса исследования по эпидемиологии КВЭ приобретают

особую актуальность, особенно у детей, у которых инфекция протекает достаточно тяжело, нередко обуславливая развитие осложнений (Самаров М.Н., 2009; Попонникова Т.В., 2010; Исаева М.П., 2011; Попов И.В., 2011; Бондаренко А.Л., 2013; Любезнова О.Н. с соавт., 2015; Скрипченко Н.В., 2015; Rostasy K., 2012; Dobler G., 2018).

Между тем, в доступной нам литературе мы нашли единичные работы, посвященные изучению эпидемиологических особенностей КВЭ у детей и совершенствованию отдельных профилактических мероприятий (Пеньевская Н.А. с соавт., 2012; Дорошенко А.С. с соавт., 2013; Опейкина Н.Н. с соавт., 2015). Отсутствуют данные об условиях заражаемости и ведущих факторах риска, способствующих заражению детей, значимости для детей таких мер профилактики, как специфическая профилактика, акарицидные и дератизационные обработки, индивидуальные неспецифические меры защиты. Не определены необходимые объемы профилактических прививок и акарицидных обработок для упреждающего воздействия на заболеваемость детей. Спорным остается вопрос и о целесообразности применения иммуноглобулина для экстренной профилактики КВЭ у детей. Ряд ученых считают, что своевременное применение специфического иммуноглобулина с высоким титром антител и достаточной дозе нейтрализует вирус, предупреждает развитие заболевания и оказывает положительное влияние на исход болезни (Масалев В.В., 2000; Аитов К.А. с соавт., 2013; Дорошенко А.С. с соавт., 2013; Пеньевская Н.Н., 2013; Злобин В.И., 2015). Другие указывают на неэффективность иммуноглобулина, связывая это с введением его на ранних сроках, что обеспечивает супрессивное влияние на собственный гуморальный иммунитет ребенка и способствует формированию хронических форм КВЭ (Исаева М.П. с соавт., 2011; Amicizia D., 2013; Dobler G., 2018).

**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 клещевого вирусного энцефалита 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 различных возрастных групп. Установлены ведущие специфические и неспецифические меры профилактики КВЭ у детей, характеризующиеся высокой эффективностью. Определены объемы профилактических прививок, упреждающие развитие заболеваемости детей. Дана характеристика реактогенности, безопасности и иммуногенности новой детской отечественной вакцины против клещевого вирусного энцефалита с уменьшенной антигенной нагрузкой при иммунизации детей по плановой и экстренной схемам.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Получены новые знания об эпидемических проявлениях заболеваемости детей клещевым вирусным энцефалитом (динамике, тенденциях, структуре и пространственной характеристике в зависимости от ландшафтно-климатических подзон) 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 Российской Федерации и оптимизации мер защиты детского населения от КВЭ.

**Методология и методы исследования.** Данная работа представляет собой совокупность эпидемиологических (описательно-оценочных, аналитических и экспериментальных), иммунологических, клинико-лабораторных, социологических (метод анкетирования) и статистических методов исследования. Основными методологическими характеристиками работы являются целостность, комплексность, системность, объективность и валидность.

**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. Заражение детей происходит в более короткие сроки (с июня по октябрь) при более выраженном сезонном подъеме заболеваемости. Группами риска являются неорганизованные дети 3-6 лет и школьники, территорией риска – подзона хвойно-широколиственных лесов.

2. Заражение детей дошкольного возраста происходит, преимущественно, на дачных участках, школьники в равной мере подвержены нападению клещей на дачных участках, в парках города 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 схеме

вакцинации. Меньшее число поствакцинальных реакций возникает у детей, привитых с использованием плановой схемы иммунизации.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций обеспечены комплексным подходом, большим объемом изученных материалов, накопленных за длительный период наблюдения (1985-2016 гг.), применением адекватных современных эпидемиологических, иммунологических, клинико-лабораторных, социологических и статистических методов исследования.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на межрегиональных научных сессиях молодых ученых «Молодые ученые – здравоохранению Урала» (г. Пермь, 2012–2015гг.), втором Конгрессе педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2012 г.), межрегиональной конференции «Роль вакцинопрофилактики в современном мире» (Пермь, 2013 г.), на научной конференции иностранных языков с международным участием (Пермь, 2013 г., 2016г.), заседаниях Пермского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (2014-2016 гг.), V Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные болезни взрослых и детей: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики» (Рязань, 2014 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока» (Иркутск, 2015 г.), межрегиональной научно-практической конференции «За здоровое завтра» (Пермь, 2016 г.), краевой научно-практической конференции «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики в рамках Европейской недели иммунизации» (Пермь, 2017 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на расширенном заседании кафедр эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования, общей гигиены и экологии человека, коммунальной гигиены и гигиены труда, гигиены питания и гигиены детей и подростков, общественного здоровья и здравоохранения факультета дополнительного профессионального образования, микробиологии и вирусологии, инфекционных болезней,

фтизиопульмонологии Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера (протокол № 6 от 21.06.2018).

**Публикации по материалам исследования.** По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

**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 вакцина успешно используется в различных регионах России, 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 КВЭ у детей.

Результаты работы внедрены в образовательный процесс на кафедрах эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования, инфекционных болезней и детских инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами всех факультетов, слушателями факультета дополнительного профессионального образования и подготовке кадров высшей квалификации.

**Личный вклад автора и благодарности.** Автор принимала участие в планировании и организации исследования, формулировке цели и задач работы, определении объемов и методов исследований. Лично провела сбор, анализ и обобщение материалов, сформулировала выводы и практические рекомендации. Автором лично подготовлены публикации по материалам исследования, сделаны доклады на конференциях различного уровня.

Автор выражает сердечную благодарность и глубокую признательность научному руководителю д-ру мед. наук, профессору И.В. Фельдблум за мудрое руководство; особую



признательность рецензентам – д-ру мед. наук, профессору Р.З. Кузьяеву, канд. мед. наук М.Ю. Девяткову и официальным оппонентам – д-ру мед. наук, профессору А.Б. Коньковой-Рейдман и д-ру мед. наук, профессору Н.В. Лукьяненко – за большую кропотливую работу при оппонировании диссертации. Исследователь благодарит главного государственного санитарного врача по Пермскому краю В.Г. Костарева и коллектив ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» за содействие в сборе материалов для исследования. Автор выражает особую благодарность за помощь и поддержку коллективу кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии факультета дополнительного профессионального образования Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 183 источника, из них 121 отечественных и 62 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 25 рисунками и 25 таблицами.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**В первой главе «Эпидемиологические особенности клещевого вирусного энцефалита у детей (обзор данных литературы)»** проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы об основных эпидемических проявлениях заболеваемости КВЭ в глобальном масштабе и в Российской Федерации. Рассмотрены вопросы специфической и неспецифической профилактики КВЭ.

**Вторая глава «Материалы и методы исследования»** посвящена детальному описанию использованных при выполнении работы материалов и методов. Исследование носило комплексный характер и включало эпидемиологические (описательно-оценочные, аналитические, экспериментальные), иммунологические, клиничко-лабораторные, социологические и статистические методы.

Сравнительный анализ многолетней динамики заболеваемости

КВЭ детей и взрослых, а также совокупного населения проведен за 1985-2016 гг. по данным официальной статистики (формы № 1, 2) с оценкой многолетней эпидемической тенденции, цикличности, определением периодов высокого и низкого уровней заболеваемости, амплитуды колебаний и продолжительности циклов. Анализ внутригодовой динамики заболеваемости КВЭ проведен с определением типовой помесечной динамики заболеваемости, верхнего предела круглогодичной заболеваемости, сезонной активизации эпидемического процесса, индекса и коэффициента сезонности (методика В.И. Речкина с соавт., 1989 г.). Оценка возрастной структуры заболеваемости детей КВЭ и распределения заболевших по клиническим проявлениям в многолетней динамике проведены с расчетом экстенсивных и интенсивных показателей. Пространственная характеристика заболеваемости и определение эпидемиологических зон риска заражения проведены с использованием критериев Ястребова В.К. (2012 г.).

Сбор клещей для определения численности и наличия возбудителя КВЭ проводился на стационарных маршрутах в подзоне южной тайги, а также при разовых обследованиях. Вирусофорность клещей, выловленных из природы ( $n = 12862$ ) и снятых с людей ( $n = 203119$ ), определяли в ИФА и ПЦР на базе ФБУЗ «ЦГиЭ» в Пермском крае с расчетом интенсивных показателей.

Дифференцированная оценка условий заражаемости детей ( $n = 1083$ ) и взрослых ( $n = 1125$ ) вируса клещевого энцефалита проведена на основе случайной репрезентативной выборки из генеральной совокупности лиц, обратившихся в лабораторию по поводу укусов клещей, в экстенсивных показателях.

Оценку влияния факторов риска (численность и вирусофорность клещей, объемов акарицидных и дератизационных обработок) на заболеваемость проводили с помощью корреляционного и регрессионно-дисперсионного (однофакторного и многофакторного) анализа.

Профилактическая эффективность специфической профилактики оценивалась на основе расчета индекса эффективности (соотношение заболеваемости среди привитых и не привитых детей и взрослых), корреляционного, регрессионного анализа и аналитических эпидемиологических исследований («случай-контроль» и когортного).

Эпидемиологическое аналитическое **ретроспективное когортное исследование** для оценки профилактической эффективности специфической профилактики проведено среди детей и взрослых с расчетом относительного риска (ОР) и его доверительного интервала (ДИ). Критерием значимости являлось  $ОР \leq 1$ . Группу «случай» среди детей составили 559 860 привитых детей, группу «контроль» – 3 556 198 не привитых детей. Группу «случай» у взрослого населения составили 1 557 819 привитых взрослых, группу «контроль» – 18 220 797 не привитых взрослых. 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 специфический иммуноглобулин, и 2 группы «контроль» – 27 242 детей и 144 621 взрослых, не получивших специфический иммуноглобулин при укусе клеща.

Оценка частоты возникновения поствакцинальных реакций и осложнений при иммунизации детей вакцинами против КВЭ проводилась при экспертной оценке медицинских карт дошкольников и школьников ( $n=778$ ) в интенсивных и экстенсивных показателях.

Эпидемиологическое аналитическое **исследование «случай-контроль»** по оценке эффективности индивидуальных неспецифических мер профилактики КВЭ проведено среди детей ( $n=200$ ) и взрослых ( $n=200$ ), подвергшихся и не подвергшихся нападению клещей, с расчетом отношения шансов (ОШ) и его доверительного интервала (ДИ). Критерием значимости являлось  $ОШ \leq 1$ .

Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной вакцины с уменьшенной антигенной нагрузкой «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский» для иммунизации детей проведена в условиях эпидемиологического экспериментального (рандомизированного, клинического, сравнительного) исследования. В процедуре скрининга приняли участие 247 детей. В исследование были включены 170 детей, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (в действующей редакции

на момент проведения исследования) и одобрено Локальным этическим комитетом. Группы наблюдения иммунизированы вакциной «ЭнцеВир® Нео детский» по схемам 0-14 (n=42) и 0-60 дней (n=45) соответственно. Группы сравнения привиты зарубежной вакциной «ФСМЕ- Иммуно Инжект/Джуниор» по тем же схемам иммунизации (n=44 и n=39 соответственно). Вакцины вводили внутримышечно (в дельтовидную мышцу), двукратно в дозе 0,25 мл. Реактогенность оценивали по наличию системных и местных поствакцинальных реакций, степени их выраженности и продолжительности на основе активного наблюдения за детьми через 20 мин., 2 ч., 6 ч. и на 5-е сутки после иммунизации, а также по результатам ежедневных записей родителей в дневниках самонаблюдения. Системные реакции оценивали по степени повышения температуры тела и выраженности проявлений интоксикации (повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, боль в животе, тошнота, местные – по величине гиперемии и отека (в мм) в месте введения препарата).

Безопасность вакцины оценивали в динамике иммунизации по показателям общего анализа мочи (реакция мочи, плотность, число плоского эпителия и лейкоцитов) и общего (гемоглобин, содержание эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула) и биохимического (АЛТ, АСТ, общий билирубин, глюкоза) анализов крови, выполненных унифицированными методами.

Иммуногенность вакцины оценивали путем определения в сыворотках крови привитых детей антител к вирусу клещевого энцефалита с расчетом средней геометрической титра (СГТ), уровня и фактора сероконверсии. Содержание IgG к вирусу клещевого энцефалита в сыворотках крови определяли методом ИФА.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ «Анализ популяционной заболеваемости», «Прививки», ARM 2000 «Персонализированный учет заболеваемости» и пакета статистических программ «BIOSTAT» для Windows (Microsoft), «Statistica 6.0» применимо к методам параметрической и непараметрической статистики. Оценку статистической достоверности различий двух независимых выборок выполняли с помощью критерия Манна-Уитни. Статистически значимой считали величину  $p < 0,05$ . Достоверность различий при сравнении качественных признаков оценивали с использованием

критерия Фишера и вычислением Хи-квадрата. Количественные и качественные показатели во всех группах соответствовали критериям нормального распределения. Наличие связи между факторами риска и заболеваемостью определяли с помощью коэффициента линейной корреляции Пирсона. В зависимости от значения коэффициента корреляции силу связи интерпретировали следующим образом:  $r = 0,1-0,29$  – слабая,  $r = 0,3-0,69$  – средняя,  $r = 0,7-1,0$  – сильная. В работе использован коэффициент детерминации  $R^2$ . Оценку влияния фактора на заболеваемость определяли с помощью однофакторной и многофакторной регрессионной модели. Построение математических моделей проводили на основе использования метода множественной регрессии.

**В третьей главе «Эпидемиологические особенности клещевого вирусного энцефалита у детей»** проведена сравнительная оценка проявлений заболеваемости КВЭ в Пермском крае среди детского и взрослого населения за 1985-2016 гг. Установлено, 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) ( $p < 0,05$ ). Следует заметить, что данная закономерность была обусловлена эпидемической ситуацией 1985-2003 гг., когда как у детей, так и у взрослых отмечались односторонние тенденции к умеренному росту, более выраженному среди детей: среднегодовой темп прироста среди детей превышал таковой у взрослых в 1,9 раза (4,3 % и 2,3 % соответственно) ( $p < 0,05$ ).

В период же низкого уровня заболеваемости (2004-2016 гг.) 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%) ( $p < 0,05$ ).

Выявлены различия в цикличности заболеваемости КВЭ у детей и взрослых. Многолетняя динамика заболеваемости детей характеризовалась большим числом циклов (3 против 2 у взрослых), меньшей их продолжительностью (3-5 лет против 6-7 лет у взрослых) и более выраженной амплитудой колебаний (в 1,5 раза выше 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. При меньшей продолжительности сезонного подъема 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 контингента) 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 (Рисунок 1).

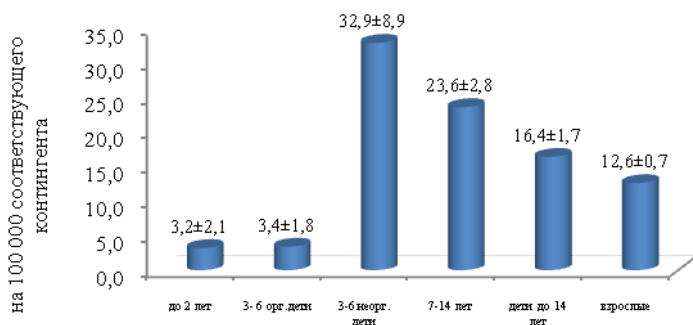


Рисунок 1 - Заболеваемость КВЭ среди разных возрастных групп детского и взрослого населения Пермского края за 1990-2016 гг. (на 100 000 соответствующего контингента)

В клинической структуре заболеваемости, как детей, так и взрослых, преобладали лихорадочные формы 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 ( $p < 0,05$ ).

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.

#### **Четвертая глава «Условия заражаемости и факторы риска заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом детей».**

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

Дошкольники 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 и парках в городской черте ( $42,8 \pm 1,4$  % и  $5,0 \pm 0,6$  % соответственно). Школьники же характеризовались условиями заражения, сходными со взрослым населением: они в равной степени подвергались укусам клещей 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) (Таблица 1).

**Таблица 1 – Характеристика условий заражаемости детей различных возрастных групп (%)**

Контингент	Место нападения клещей на человека						Всего, абс.	%
	Дачные участки		Лес и при-рода		Зоны мас-сового отды-ха в го-роде			
	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	100,0
Взрослые	482	$42,8 \pm 1,4$	587	$52,2 \pm 1,5^*$	56	$5,0 \pm 0,6$	1125	100,0

*Примечание:* \* – различие показателей достоверно ( $p < 0,05$ )

Не удалось установить влияния на заболеваемость детей такого фактора риска, как численность клещей, что связано с измерением численности клещей на стационарных маршрутах, расположенных в местах естественного пребывания клещей (природных экобиотопах), где заражались лишь  $19,1 \pm 1,2$  % детей. Между тем, заболеваемость взрослых детерминировала численность клещей на 38,6 %.

Не оказывала существенного влияния на заболеваемость детей и вирусофорность клещей, выловленных из природных экобиотопов, так как дети инфицировались на дачных участках, где количество и разнообразие прокормителей клещей минимально, что способствовало формированию низкого лоймопотенциала природного очага. Детерминированность заболеваемости КВЭ взрослых от данного фактора риска составила 37,1 %, что обусловлено высоким лоймопотенциалом очагов, широкой диссеминацией и гетерогенностью природного пула в природных экобиотопах.

Вирусофорность клещей, снятых с людей, не оказывала влияния на заболеваемость дошкольников, школьников и взрослых, что обусловлено изменением поведенческих реакций зараженных клещей и размножением вируса клещевого энцефалита в организме питающихся переносчиков после укуса человека (Мефодьев В.В. с соавт., 2002; Щучинова Л.Д. с соавт., 2014; Мельникова О.С., 2017; Heinz F.H., 2013; Dobler G., 2018).

Установлено существенное влияние акарицидных обработок (при достижении объемов более 4000 га) на заболеваемость школьников ( $r = - 0,6$  при  $p < 0,05$ ) и взрослых ( $r = - 0,4$ ,  $p = 0,02$ ). Не выявлено влияния данного фактора на заболеваемость дошкольников (организованных и неорганизованных). Отсутствие упреждающего влияния акарицидных обработок на заболеваемость дошкольников связано с тем, что в  $73,9 \pm 1,6$  % случаев они подвергались укусам клещей на дачных участках, где акарицидные обработки не проводятся. Детерминированность заболеваемости школьников от объемов акарицидных обработок составила 42,0 %.

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



взрослых ( $r = -0,6$ ,  $p = 0,01$ ).

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. Доля защищенных взрослых, по данным нашего исследования, непривитых против КВЭ, составила 51,3 %, детей лишь – 6,6 %. В работах Лучининой С.В. (2015 г.) показано, что у взрослых невосприимчивость к инфекции формируется за счет профилактических прививок и естественного проэпидемичивания при частых контактах с клещами. У детей же невосприимчивость формируется только за счет вакцинопрофилактики. Коэффициент корреляции между объемами профилактических прививок среди детей (школьники) и заболеваемостью составил  $r = -0,7$ ,  $p = 0,01$ . На значимость вакцинации в профилактике КВЭ детей и взрослых указывали в своих работах Лукьяненко Н.В. (2014 г.), Романенко В.В. (2014 г.), Есюнина М.С. (2015 г.), Злобин В.И. (2015 г.), Лучинина С.В. (2016 г.), Конькова-Рейдман А.Б. (2016 г.), Рудаков Н.В. (2016 г.), Heinz F.X. (2016 г.), Sundin M. (2018 г.). На основании регрессионной модели установлено, что профилактические прививки детерминируют заболеваемость школьников на 58,0% от общего числа предупрежденных случаев, а упреждающий эффект профилактических прививок на заболеваемость школьников может быть достигнут при охвате их профилактическими прививками не менее  $32,0 \pm 3,0$  %.

Экстренная серопрофилактика КВЭ в группе лиц (детей и взрослых), обратившихся за медицинской помощью по поводу укусов клещей, как показали результаты проведенного 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), что согласуется с данными отечественных и зарубежных ученых (Исаева М.П., 2014; Foldvari A., 2016; Kaiser R., 2016; Kunze U., 2016). Однако существует и другая точка зрения о высокой эффективности специфического иммуноглобулина. Широкоступ С.В. (2013 г.), Пеньев-

ская Н.А. (2013 г.), Злобин В.И. (2015 г.) и другие 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.

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 значимо оказалось 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 каждые 60 минут (ОШ= 0,5, 95%, ДИ: 0,3-0,9) и применение химических средств защиты (акарицидов) (ОШ=0,4,95 %, ДИ: 0,2-0,8).

#### **Пятая глава «Обоснование к использованию детской отечественной вакцины против клещевого вирусного энцефалита»**

Общее число поствакцинальных реакций в группах детей, привитых вакциной «ЭнцеВир<sup>®</sup> Нео детский», составило  $17,2 \pm 4,0$  % против  $9,6 \pm 3,2$  % детей, иммунизированных вакциной «ФСМЕ-Иммун Инжект / Джуниор» ( $p > 0,05$ ). 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) ( $p < 0,05$ ). Поствакцинальные реакции, как в группах наблюдения, так и в группах сравнения, купировались самостоятельно, без применения медикаментозных препаратов в течение 1-3 суток.

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 физиологической нормы 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 после дву-

кратной вакцинации отечественной вакциной по экстренной схеме не имела достоверных отличий от такового при использовании плановой схемы ( $905,0 \pm 154,3$  и  $844,4 \pm 149,0$  соответственно) и была сопоставима с показателями при иммунизации зарубежной вакциной ( $919,4 \pm 306,2$  и  $1071,5 \pm 352,7$  соответственно) ( $p > 0,05$ ). Фактор сероконверсии в динамике наблюдения при иммунизации вакциной «ЭнцеВир® Нео детский» по экстренной и плановой схемам достиг показателей 22,6 и 21,1 соответственно, при иммунизации «ФСМЕ-Иммун Инжект/ Джуниор» по экстренной и плановой схемам – 23,0 и 26,7 соответственно ( $p > 0,05$ ).

## 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, как и у взрослых, преобладают лихорадочные формы со средне-тяжелым течением инфекции ( $84,9 \pm 0,4$  %). 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), территорией риска – подзона хвойно-широколиственных лесов.

2. Заражение детей дошкольного возраста вирусом клещевого энцефалита 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 взаимосмотров (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 их заражения вирусом клещевого энцефалита и факторов 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<sup>®</sup>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 объёме не менее 25 га на  $1000 \text{ м}^2$  как основного места инфицирования дошкольников ( $73,9 \pm 1,6$  %).

3. Рекомендовать медицинским организациям, Управлению Роспотребнадзора, ФБУЗ «ЦГиЭ» активизировать санитарно-просветительскую работу по вакцинопрофилактике и индивидуальным мерам неспецифической защиты детей от КВЭ. Обращать 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 средних и высших учебных заведений Российской Федерации на додипломном и последипломном уровнях.

## **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России:**

1. **Окунева, И.А.** Особенности эпидемиологии клещевого вирусного энцефалита у детей / И.А. Окунева // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 4. – С. 5–9.
2. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup>» с уменьшенной антигенной нагрузкой при иммунизации детей 3-17 лет по экстренной схеме вакцинации / И.В. Фельдблюм, М.Г. Меньшикова, Т.В. Данилина, **И.А. Окунева**, О.А. Перминова, В.В. Семериков, К.А. Павроз // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – № 4. – С. 53–57.
3. Оценка реактогенности, безопасности и иммуногенности отечественной вакцины «ЭнцеВир<sup>®</sup>» с уменьшенной антигенной нагрузкой при вакцинации детей 3-17 лет по плановой схеме иммунизации (сообщение № 2) / И.В. Фельдблюм, **И.А. Оку-**

нева, Т.В. Данилина, М.Г. Меньшикова, К.А. Павроз, Д.М. Трофимов, А.Е. Ершов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – № 3. – С. 28–32.

#### **В научных изданиях вне перечня ВАК**

4. Безопасность и иммуногенность вакцины «Энцефир» с уменьшенной антигенной нагрузкой при иммунизации детей / И.В. Фельдблюм, **И.А. Окунева**, С.М. Харит, О.В. Шамшева, М.А. Ливзан, О.А. Перминова, В.Л. Стасенко, Т.В. Данилина // Журнал инфектологии. Приложение. – 2015. – Т.7, № 3. – С. 90–91.
5. **Окунева, И.А.** Характеристика течения поствакцинального периода при иммунизации детей против клещевого энцефалита / И.А. Окунева // Научная сессия Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера. Навстречу 100-летию высшего медицинского образования на Урале: в 3 т. – Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. унта, 2014. –Т. I. – С. 55–56.
6. **Окунева, И.А.** Эпидемиологические особенности заболеваемости клещевым энцефалитом в г. Перми за 2010-2011 гг. / И.А. Окунева // Молодые ученые – здравоохранению Урала: материалы межрегиональной научной сессии молодых ученых 2012 года Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера. Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздравсоцразвития России, 2012. – С. 104–107.
7. Оптимизация тактики иммунизации детей против клещевого энцефалита / И.В. Фельдблюм, М.Г. Меньшикова, О.А. Перминова, **И.А. Окунева**, Д.В. Тимоненков, Д.С. Бушменков, А.А. Цаан // Материалы IV ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва. – 2012. – С. 401.

#### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспаратаминотрансфераза
ВАК	– Высшая аттестационная комиссия
ДИ	– доверительный интервал

ИФА	- иммуноферментный анализ
КВЭ	- клещевой вирусный энцефалит
ОР	- относительный риск
ОШ	- отношение шансов
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
ФБУЗ «ЦГиЭ»	- Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии»

*Научное издание*

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

14.02.02 – эпидемиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

---

Подписано в печать 08.10.2018  
Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1.  
Тираж 100 экз. Заказ № 77.

---

Отпечатано в Издательско-полиграфическом комплексе «ОТ и ДО»  
614094, Пермь, ул. Овчинникова, 19, тел./факс: (342) 224-47-47,  
info@otido.perm.ru