

На правах рукописи

Есюнина Мария Сергеевна

**СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КЛЕЩЕВЫМ
ВИРУСНЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ТАКТИК
ИММУНИЗАЦИИ И УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА И КОНТРОЛЯ**

14.02.02 – эпидемиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь-2015

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, **Романенко Виктор Васильевич**

Официальные оппоненты:

Злобин Владимир Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии (г. Иркутск)

Семериков Вадислав Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, Министерство здравоохранения Пермского края, главный специалист-эксперт, эпидемиолог (г. Пермь)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита диссертации состоится «28» апреля 2015 г. в « » часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.04, созданного на базе ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России: www.psmu.ru, а с авторефератом на сайтах: www.psmu.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Лебедева Татьяна Михайловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) имеет важное медико-социальное значение для эндемичных территорий Российской Федерации. Территория Свердловской области относится к числу субъектов РФ высокоэндемичных по КВЭ, где среднемноголетний уровень заболеваемости за период 1990-2012 гг. составлял 10,4 на 100 тыс. населения, что в 3 раза выше среднемноголетних показателей по РФ. В последнее десятилетие, на территории области произошло изменение структуры клинических форм КВЭ, а именно снижение доли лихорадочных и увеличение числа очаговых форм. В результате каждый десятый случай КВЭ заканчивался инвалидностью или летальным исходом. Следует отметить, что уровень заболеваемости КВЭ детей дошкольного возраста в последнее время не уступал таковому у взрослых [Волкова Л.И., 2009 г., Надеждина М.В., 2001 г., Дорогина Ю.В., 2012 г.].

Несмотря на то, что вакцинопрофилактика КВЭ является общепризнанным профилактическим мероприятием и демонстрирует высокую эффективность [Леонова Г.Н., 2012 г.], в эндемичных странах мира отсутствует достаточная законодательная и нормативная база по профилактике КВЭ, плановая иммунизация населения против КВЭ не включена в Календари профилактических прививок, а проводится по эпидемическим показаниям. Под сомнение ставится и эффективность вакцинопрофилактики КВЭ, так, по мнению Э.И. Коренберга - данные о высокой эффективности и рентабельности прививок при инфекциях с аэрогенным и гемоконтактным механизмом передачи большинство исследователей переносят на природно-очаговые инфекции, при которых, как известно, человек лишь случайное звено в цепи циркуляции вируса в естественных экосистемах или биологический тупик. При этом автор считает, что существующие вакцины, за редким исключением (туляремийная вакцина) вряд ли способны повлиять на общий уровень заболеваемости большинства природно-очаговых инфекций [Коренберг Э.И., 2002 г.]. По мнению Злобина В.И., контроль над заболеваемостью КВЭ с

помощью вакцинопрофилактики реален [Злобин В.И., 2006 г., 2007 г., Романенко В.В., 2012 г.].

В то же время, вакцинопрофилактика КВЭ имеет ряд недостаточно изученных проблем, таких, как различия в эффективности отдельных вакцинных препаратов против разных генотипов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ); уточнение длительности поствакцинального иммунитета для возможности увеличения сроков между ревакцинациями; разработка подходов для дифференциальной диагностики поствакцинального и инфекционного иммунитета; достоверность данных о регистрируемой заболеваемости среди вакцинированных; отсутствие единого мнения об уровне защитного титра и его роли в определении схемы отдаленной иммунизации населения [Лашкевич В.А., Карганова Г.Г., Злобин В.И. и др., 2013 г.]

Актуальными направлениями в изучении проблемы КВЭ остаются такие, как создание унифицированной системы эффективного мониторинга эпизоотической и эпидемической ситуации; выработка стратегии вакцинопрофилактики, учитывающей региональные особенности эпидемического процесса и степени риска заражения ВКЭ; изучение региональных особенностей эффективности вакцинопрофилактики. Таким образом, все выше сказанное послужило основанием для проведения данного исследования.

Цель исследования

Определить современные тенденции эпидемического процесса КВЭ в условиях различных тактик иммунизации и дать рекомендации по усовершенствованию системы эпидемиологического надзора и контроля.

Задачи исследования

1. Изучить проявления эпидемического процесса КВЭ на территории Свердловской области в период с 1990 по 2012 годы.
2. Провести сравнительную оценку профилактической эффективности различных тактик иммунизации против КВЭ.

3. Изучить длительность сохранения протективного уровня антител к ВКЭ после ревакцинаций.

4. Разработать и апробировать отдельные элементы системы управления эпидемическим процессом КВЭ на эндемичной территории.

Научная новизна

Обобщен многолетний опыт применения специфической профилактики КВЭ на высокоэндемичной территории.

Установлено влияние вакцинопрофилактики на клинико-эпидемиологические характеристики КВЭ в зависимости от полноты охвата прививками населения.

Получены новые данные об эффективности различных тактик иммунизации против КВЭ и дано научное обоснование рационализации прививочного календаря.

Впервые исследовано состояние поствакцинального иммунитета после ревакцинаций и обосновано увеличение сроков между ревакцинирующими прививками.

Усовершенствованы отдельные элементы системы эпидемиологического надзора и контроля за КВЭ на эндемичной территории в части вакцинопрофилактики.

Практическая значимость

Полученные в исследовании данные об эффективности вакцинопрофилактики КВЭ и особенностях эпидемического процесса позволили научно обосновать и внедрить в практику здравоохранения Свердловской области иммунизацию против КВЭ в Региональном календаре профилактических прививок.

Результаты изучения длительности и напряженности поствакцинального иммунитета к ВКЭ явились основанием для увеличения интервала между ревакцинациями до 6 лет.

В ходе выполнения диссертационной работы было предложено усовершенствование отдельных элементов системы эпидемиологического надзора за КВЭ, в части информационного обеспечения - внедрение мониторинга за повозрастной привитостью населения, сплошного мониторинга за инфицированностью клещей от укусанного населения, с использованием аппаратно-программного комплекса корпоративной сети передачи данных.

Результаты исследования были положены в основу подготовки нормативно-правовой базы по иммунопрофилактике КВЭ федерального и регионального значения - Санитарные правила – СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита», постановления Правительства Свердловской области, совместные приказы Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», постановления и предписания Главного государственного санитарного врача по Свердловской области.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования использованы при разработке нормативно-распорядительных документов по организации и тактике профилактики КВЭ: Санитарных правил - СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита»; Областного закона «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней на территории Свердловской области», 2-х Постановлений Главного государственного санитарного врача Свердловской области; 12 ежегодных совместных Приказов Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области (2006-2012 гг.) по организации профилактики КВЭ, 12 Распоряжений Управления Роспотребнадзора по Свердловской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области по вопросам неспецифической профилактики КВЭ; Регионального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области; Методических указаний ГБОУ ВПО «УГМА» Минздравсоцразвития России «Клещевой

вирусный энцефалит у детей»; Областной отчетной статистической формы № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против клещевого вирусного энцефалита»; аппаратно-программного продукта «Аналитическая информационная система эпидемиологического надзора».

Апробация материалов диссертации

Основные положения работы были представлены на Конгрессе педиатров Урала (г. Екатеринбург, 2012 г.); IX общероссийском конгрессе детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (г. Москва, 2010 г.); Европейском совете экспертов по клещевому вирусному энцефалиту (г. Вена, 2011 г.); Всероссийской научной конференции «Современные научные и прикладные аспекты клещевого энцефалита (г. Москва, 2007 г.); Международной научной конференция «Клещевой энцефалит и другие инфекции, переносимые клещами» (г. Иркутск, 2012 г.); Всероссийской научно-практической конференции по профилактике вирусного клещевого энцефалита (г. Пермь, 2007 г.), ежегодных региональных научно-практических конференциях в рамках Европейской недели иммунизации (г. Екатеринбург, 2007-2012 гг.); ежегодных региональных научно-практических конференциях, посвященных проблеме клещевого вирусного энцефалита и других клещевых инфекций (г. Екатеринбург, 2006-2012 гг.); Уральском медицинском форуме «Здоровая семья-здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 2012 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 - в изданиях, рекомендуемых ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 глав, обсуждения результатов работы, выводов, списка цитируемой литературы, одного приложения, в которое включены 2 таблицы и 1 схема. Работа изложена на 153 страницах машинописного текста, включает библиографический список литературы из 176

источников (в том числе 43 зарубежных), иллюстрирована 19 таблицами и 39 рисунками.

Личный вклад автора в проведенные исследования

Автором лично осуществлен научно-информационный поиск, анализ и обобщение данных специальной литературы, сформулированы цель, задачи и основные направления исследований, систематизированы данные энтомологического мониторинга. Самостоятельно выполнен эпидемиологический анализ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом за 1990-2012 гг. Автором персонально спланировано и проведено исследование по определению длительности и напряженности поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций. В ходе выполнения работы автор приняла непосредственное участие в разработке и внедрении в практику элементов аппаратно-программного продукта «Информационно-аналитическая система эпидемиологического надзора». В целом, личный вклад автора в данном исследовании составил 70%.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Диссертационная работа выполнена в период с 2005 по 2012 гг. на базе ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Таблица 1 -Материалы и объем исследований

№ п/п	Объект исследования	Годы	Количество наблюдений
1	2	3	4
1.	Данные журналов учета обратившихся в медицинские учреждения Свердловской области по поводу укуса клеща (форма N002, данные Программного средства «Анализ популяционной заболеваемости»)	1994-2012	713965
2.	Случаи заболеваемости КВЭ населения Свердловской области (ф. N001, N002, экстренные извещения ф. N058/y)	1990-2012	12165
3.	Случаи заболевания КВЭ привитых (экстренные извещения ф. N058/y, истории болезни ф. N003/y)	2000-2012	721
4.	Сведения о профилактических прививках против КВЭ (ф. N005)	1996-2012	876300 ежегодно

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
5.	Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против КВЭ (форма стат. наблюдения Свердловской области №6)	2000-2012	3330167
6.	Материалы энтомологических обследований территории Свердловской области на заклещевленность	1990-2012	23 (отчета)
7.	Данные лаборатории контроля за биологическим фактором ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» по исследованию (ИФА) <ul style="list-style-type: none"> • клещей из природных станций • клещей от населения, пострадавшего от укусов 	1994-2012	7181 (партия) 100284(пробы)
8.	Материалы государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Свердловской области»	1996-2012	17 докладов.
9.	Данные лабораторных исследований (ИФА) сывороток крови пациентов после RV1, RV2, RV3, RV4 через 4,5,6,7,8 лет, лаборатории контроля за биологическим фактором ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»-количественное определение антител к вирусу клещевого энцефалита	2009-2012	657 проб
10.	Материалы годовых отчетов Управления Роспотребнадзора по Свердловской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» в части слежения за эпидемиологической, эпизоотологической ситуацией по КВЭ и проведения профилактических мероприятий	1996-2012	17 отчетов

В рамках проведения научной работы были использованы энтомологический, эпидемиологический, иммунологический, математический и статистический методы исследования, позволяющие всесторонне проанализировать изучаемые явления.

Энтомологический метод исследования использовался для учета половозрелых клещей и проводился путем их сбора на движущегося учетчика и флаг (или волокушу) из вафельной ткани размером 60x100 см. Длина древка, для флага подбиралась по росту учетчика (для волокуши 60 см). Флаг, привязанный с двух сторон к древку, протаскивался по растительности. Обилие клещей выражалось числом особей, напавших на учетчика и флаг на 1 км пути. Для определения инфицированности иксодовых клещей, полученных от

покусанного населения и партий клещей, собранных в природных станциях, использовали иммунологический метод (ИФА).

Эпидемиологический метод исследования (описательно-оценочный) применялся в оценке эпидемиологических особенностей КВЭ за период с 1990 по 2012 гг. на территории Свердловской области среди совокупного населения и в отдельных возрастных группах. Проведен сравнительный анализ заболеваемости КВЭ в периоды реализации на территории Свердловской области различных тактик иммунизации. При анализе многолетней динамики заболеваемости оценивались – внутренняя тенденция, среднегодовой темп роста или снижения, среднегодовалый уровень заболеваемости. Изучены эпидемиологические особенности заболеваемости КВЭ привитых и не привитых лиц на основе экспертизы историй болезни, пациентов, госпитализированных в лечебно-профилактические учреждения области в 2000 - 2012 гг.

Иммунологический метод использовался при оценке длительности и напряженности поствакцинального иммунитета. Исследовано 657 сывороток крови лиц, привитых против КВЭ. Включенные в исследование лица, соответствовали следующим критериям: возраст старше 20 лет, документально подтвержденный полный курс прививок против КВЭ, интервалы времени, прошедшие между последней прививкой (RV1, RV2, RV3, RV4) и включением в исследование составляли 4,5,6,7,8 лет, отсутствие в анамнезе заболевания КВЭ. Все участники, включенные в исследование, были разделены на группы, в зависимости от прививочного анамнеза. В каждой группе определяли долю серопозитивных и серонегативных лиц к ВКЭ, а также среднюю геометрическую титра IgG. Серопозитивными считались лица, в сыворотке крови которых специфические антитела к ВКЭ (IgG) находились в титре 1:100 и выше. Определение уровня специфических антител к ВКЭ проводили методом ИФА с использованием тест-систем “Вектор Бест” (Новосибирск). С целью определения оптимального интервала между ревакцинациями, нами был использован **метод математического моделирования**, с построением

уравнения логарифмической регрессии ($y=m*\ln(x)+b$) и определением интервала времени, в течение которого произойдет снижение СГТ IgG к ВКЭ до уровня ниже минимального. Обработка полученных результатов проводилась общепринятыми **статистическими приемами** - вычисление значений средней арифметической (M), стандартной ошибки (m), среднего квадратичного отклонения (δ), при сравнении двух показателей достоверность различий определили по критерию Стьюдента (t), различия считались достоверными при $p<0,05$. При корреляционном анализе использовали коэффициент корреляции Пирсона. Обработка результатов выполненных исследований проводилась на персональном компьютере IBM® (MS Windows® XP) с помощью пакета программ Microsoft® Office 2010. Математическая обработка полученных данных проведена с использованием программного средства «Statistica» (версия 6.0, StatSoft Inc, 2001).

На основании проведенных исследований сформулированы и представлены к защите 3 основных положения:

ПОЛОЖЕНИЕ ПЕРВОЕ: Заболеваемость КВЭ на территории активного природного очага, под влиянием массовой вакцинации населения, претерпела существенные изменения: приобрела выраженную тенденцию к снижению, группами риска по заболеванию КВЭ, развитию тяжелых очаговых форм и летальных исходов стали лица, не привитые против КВЭ.

Территория Свердловской области относится к регионам эндемичным по КВЭ. Ретроспективный анализ результатов многолетнего энтомологического мониторинга показал, что инфицированные ВКЭ иксодовые клещи обитают на всех административных территориях области, доминирует среди них вид *Ixodes Persulcatus* (96,6%). Высокой заклещевленностью характеризовались как территории хозяйственной деятельности населения, так и малообжитые районы, где ее показатели составили от 5,0 до 31,0 экз. на флаго/км. Исследования партий клещей, собранных в ходе энтомологического мониторинга, и отдельных экземпляров, сданных населением, пострадавшим от

укусов, показал что, в среднем за период 1990 - 2012 гг. доля инфицированных ВКЭ партий составляла 12,3%, а экземпляров клещей от населения - 7,6%. Среднемноголетний уровень числа лиц, пострадавших от нападения клещей составлял $840,9 \pm 158,0$ на 100 тыс. населения и не имел выраженной тенденции к снижению.

Заболееваемость КВЭ на территории Свердловской области за изучаемый период характеризовалась тенденцией к снижению со среднегодовым темпом 3,5%, и до 1999 г. имела периодичность продолжительностью три года. Среднемноголетний уровень заболеваемости КВЭ составлял $10,4 \pm 3,1$ на 100 тыс. населения (рис.1). Случаи заболевания КВЭ регистрировалась во всех возрастных группах населения. Наиболее высокие показатели заболеваемости КВЭ регистрировались в возрастных группах 50 - 59 лет, где СМУ составлял $8,8 \pm 2,6$ на 100 тыс. контингента и 60 лет и старше с показателем $8,2 \pm 2,0$ на 100 тыс. контингента. Основную долю среди заболевших составляли мужчины - 60,3%.

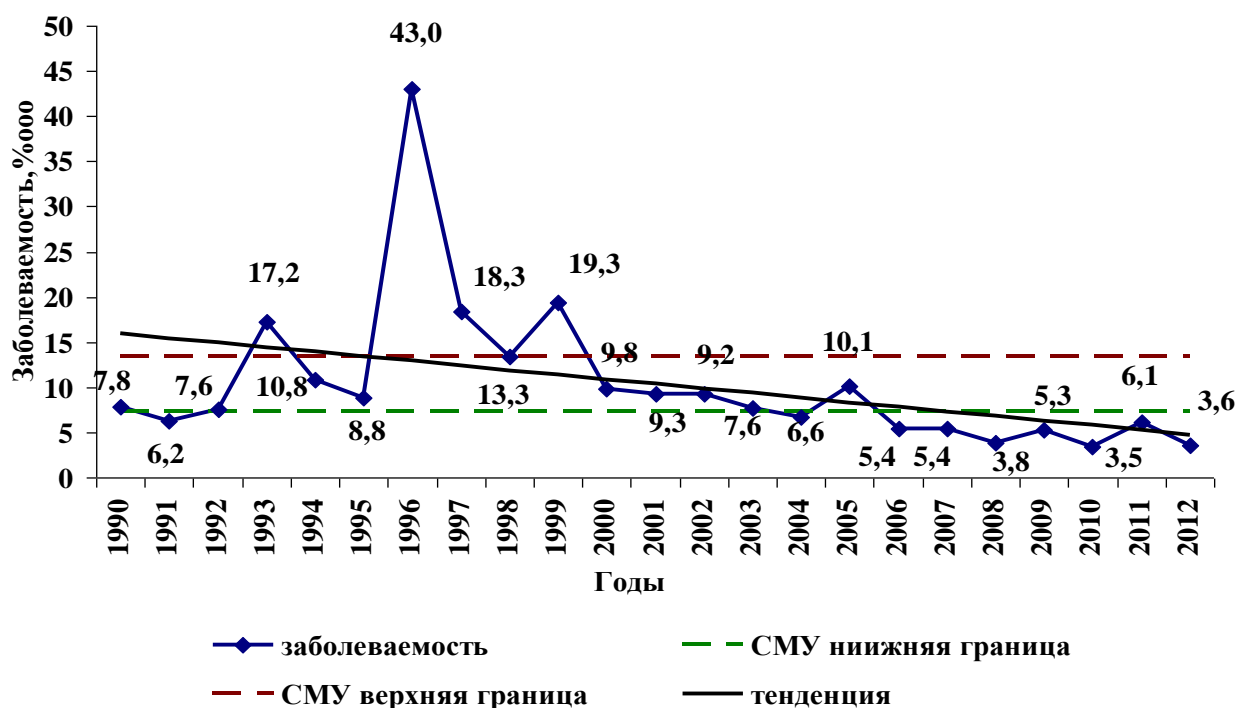


Рисунок 1. Заболеваемость населения КВЭ в Свердловской области в 1990-2012 гг., на 100 тыс. населения.

В период селективной иммунизации профессиональных групп риска (1990-1996 гг.) показатели охвата населения прививками против КВЭ не превышали 35%. В этот период регистрировались высокие показатели заболеваемости КВЭ, которая имела тенденцию к росту со среднегодовым темпом 32%, а СМУ составлял $16,9 \pm 4,6$ на 100 тыс. населения. Кроме того, в 1996 году был зарегистрирован резкий подъем заболеваемости КВЭ, когда показатель составил $43,0 \pm 2,0$ на 100 тыс. населения, что было обусловлено увеличением количества лиц, пострадавших от присасывания клещей (87834 чел., $2027,8 \pm 13,6$ на 100 тыс. населения) и связано с циклическим подъемом численности клещей и восстановлением их популяции после отмены на территории Свердловской области акарицидных авиаобработок лесных массивов, а также низким охватом населения профилактическими прививками против КВЭ (35%). (рис.2).

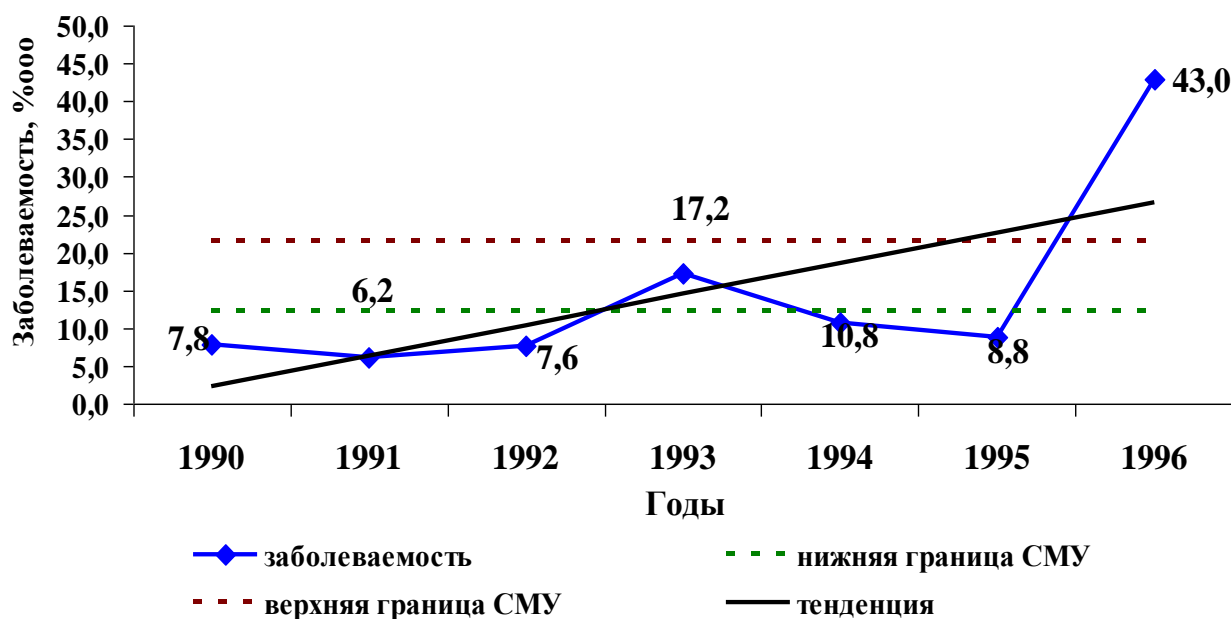


Рисунок. 2. Заболеваемость населения КВЭ в период селективной иммунизации (1990-1996 гг.), на 100 тыс. населения.

Реализация программы массовой и плановой вакцинопрофилактики КВЭ (1997 – 2012 гг.), привела к увеличению показателей охвата населения прививками с 35% до 80%. Среднегодулетний уровень заболеваемости КВЭ в эти годы составлял $8,5 \pm 2,4$ ‰ и был в 2,0 раза ниже такового в период

селективной иммунизации (1990-1996 гг.) – $16,9 \pm 4,6$ на 100 тыс. населения. Начиная с 1997 г. заболеваемость КВЭ приобрела тенденцию к устойчивому снижению со среднегодовым темпом 10,3%, а в период 2000-2012 гг. исчезла такая зависимость как цикличность заболеваемости. Корреляционный анализ зависимости заболеваемости КВЭ от уровня охвата прививками показал наличие сильной обратной связи (коэффициент корреляции Пирсона: $r = -0,853$; $p < 0,001$), а снижение уровня заболеваемости КВЭ на 73,0% было обусловлено показателями охвата населения прививками против КВЭ ($R^2 = 0,73$, $p < 0,001$) (рис. 3).

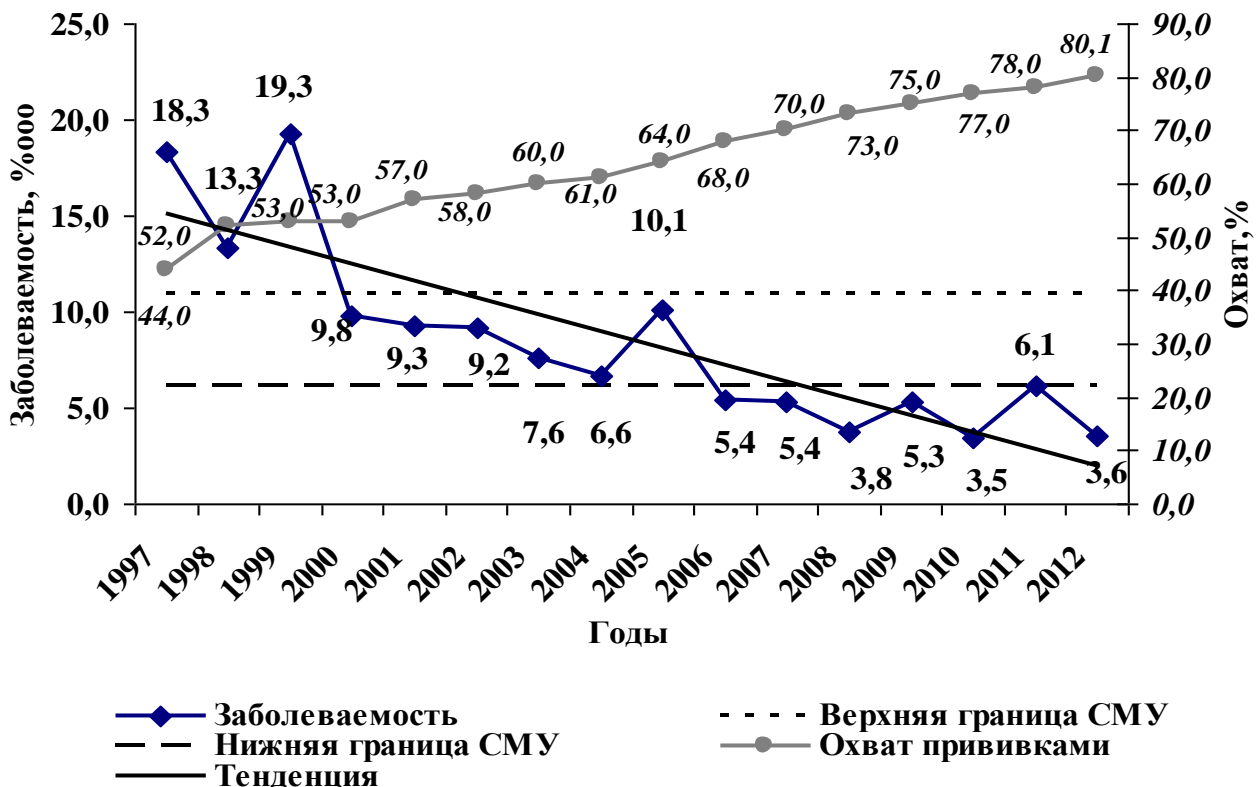


Рисунок 3. Заболеваемость населения КВЭ в период массовой (1997-2001 гг.) и плановой вакцинопрофилактики (2002-2012 гг.) в Свердловской области, на 100 тыс. населения.

Основную долю среди заболевших КВЭ составляли непривитые лица - 83,7%. Среднемноголетний уровень заболеваемости КВЭ привитых составил $2,2 \pm 1,5$ на 100 тысяч привитых и был в 7,2 раза ниже такового у непривитых ($15,9 \pm 2,6$ на 100 тыс. непривитых). Заболеваемость непривитых

характеризовалась периодическими подъемами (2005 г.- $25,2 \pm 2,7$ ‰, 2007 г.- $15,6 \pm 2,2$ ‰, 2009 г.- $18,6 \pm 2,6$ ‰, 2011 г.- $26,0 \pm 3,4$ ‰) и имела тенденцию к росту со среднегодовым темпом 2%, в то время как у привитых заболеваемость ежегодно снижалась на 20,2% (рис. 4).



Рисунок 4. Заболеваемость КВЭ привитых и непривитых за 2000-2012 гг. в Свердловской области, на 100 тыс. населения

За период 2000-2012 гг. ежегодные показатели заболеваемости непривитых были выше, показателей привитых в 2,0 - 50,0 раз, а ежегодные коэффициенты эпидемиологической эффективности составляли от 48,7% до 98,0%.

В структуре клинических проявлений КВЭ преобладали лихорадочные формы, на долю которых в среднем приходилось 67,7%, менингеальные формы составляли 23,0%, а очаговые - 10,4%.

Тяжесть клинических проявлений КВЭ в группах привитых и непривитых против КВЭ была различна. Среди привитых доля лихорадочных форм составляла 90,0%, в то время как у непривитых - 63,8% ($p < 0,05$), при этом доля менингеальных форм у непривитых составляла 25,7% и значительно превышала

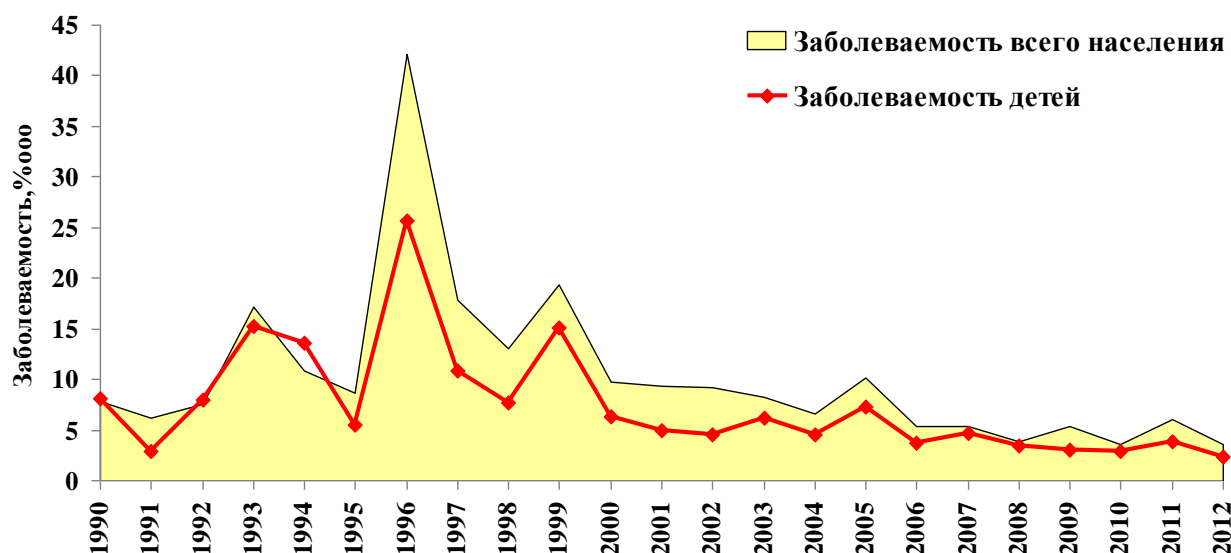
таковую среди привитых (8,4%), $p < 0,05$; соответственно очаговые формы у непривитых составляли 10,5% против 1,6% у привитых ($p < 0,05$).

Смертность от КВЭ имела тенденцию к снижению со среднегодовым темпом 8%, среднемноголетний показатель составлял $0,18 \pm 0,08$ на 100 тыс. населения. В структуре летальных исходов преобладали лица в возрасте 60 лет и старше (51,7%), все умершие были не привиты против КВЭ.

Таким образом, вакцинопрофилактика КВЭ, проводимая среди населения Свердловской области в 1997-2012 гг., оказала существенное влияние на основные характеристики эпидемического процесса - обусловила снижение уровня заболеваемости КВЭ всего населения с $43,0 \pm 2,0$ ‰ до $3,6 \pm 0,6$ ‰, в том числе среди детей 7-17 лет – с $41,2 \pm 5,2$ ‰ до $1,3 \pm 0,9$ ‰, 3-6 лет – $19,7 \pm 7,0$ ‰ до $3,3 \pm 2,6$ ‰; а также повлияла на характер клинических проявлений КВЭ и показатели смертности.

ПОЛОЖЕНИЕ ВТОРОЕ: Наибольшей профилактической эффективностью характеризуется тактика универсальной плановой иммунизации населения с 15-ти месячного возраста в сочетании с «догоняющей» иммунизацией взрослых, которая обеспечивает наиболее высокий охват населения прививками и снижение заболеваемости КВЭ. Протективный уровень антител к ВКЭ после ревакцинаций сохраняется в течение 6 лет.

С 1990 по 2012 гг. на территории Свердловской области были реализованы четыре тактики иммунизации против КВЭ (рис.5).



1 период	2 период	3 период	4 период
1990-1996 г.г. селективная специфическая профилактика КВЭ – иммунизация декретированных контингентов	1997-2001 г.г. массовая иммунизация населения против КВЭ	2002-2008 г.г. плановая иммунизация детского населения с 7- ми летнего возраста и «догоняющая» иммунизация взрослого населения	С 2008 г. универсальная плановая иммунизация детского населения с 15- ти месячного возраста и «догоняющая» иммунизация взрослых

Рисунок 5. Заболеваемость КВЭ в периоды реализации различных тактик иммунизации Свердловской области в 1990-2012 гг., на 100 тыс. населения.

Первый период (1990-1997 гг.), когда прививали только профессиональные групп риска, характеризовался высокими показателями заболеваемости (СМУ - $16,9 \pm 4,6$ на 100 тыс. населения) с тенденцией к росту. Охват прививками против КВЭ составлял 35% и не обеспечивал снижения заболеваемости КВЭ.

Во втором периоде (1997-2000 гг.) была реализована областная программа массовой вакцинации взрослого населения против КВЭ. В этот период объемы иммунизации в среднем составляли 1 126 999 прививок в год, к 2000 г. охват прививками населения области достиг 50,0%, тактика массовой иммунизации населения против КВЭ не предусматривала проведение плановой вакцинации

детского населения. Период с 1997 по 2001 гг. характеризовался стабильно высоким уровнем заболеваемости КВЭ, несмотря на некоторое ее снижение.

Третий период (2002-2008 гг.) - проведение плановой вакцинации против КВЭ детей с 7-ми летнего возраста в рамках «Календаря профилактических прививок школьника». К концу третьего периода охват прививками детей школьного возраста достигал 90-95%, а всего населения - 71,3%. Увеличение показателей охвата прививками обеспечило снижение заболеваемости КВЭ, СМУ составил $7,2 \pm 1,6$ на 100 тыс. населения и был в 2 раза ниже, чем в периоды проведения селективной и массовой иммунизации населения против КВЭ (1990-2001 гг.). Заболеваемость детей в возрасте 7-17 лет приобрела выраженную тенденцию к снижению, со среднегодовым темпом 10,7%, а среднегодовалый показатель составил $4,7 \pm 1,2$ на 100 тыс. контингента и был в 3,7 раз ниже такового в период с 1990-2001 гг. ($17,1 \pm 1,8$ на 100 тыс. контингента), $p < 0,05$. Однако тактика плановой вакцинации школьников не предусматривала иммунизацию детей дошкольного возраста, заболеваемость которых оставалась высокой. В 2008 году заболеваемость КВЭ среди детей до 2-х летнего возраста составляла 6,3 на 100 тыс. контингента, среди детей в возрасте с 3-6 лет – 2,6 на 100 тыс. контингента, среди детей в возрасте 7-17 лет – 4,5 на 100 тыс. контингента, среди всего населения - 3,8 на 100 тыс. населения. С целью увеличения привитости и снижения заболеваемости детей дошкольного возраста в 2008 г. был разработан и утвержден Региональный календарь профилактических прививок Свердловской области, регламентирующий проведение плановой иммунизации детей с 15 месячного возраста.

Четвертый период (2009-2012 гг.) характеризовался увеличением показателей охвата прививками во всех возрастных группах, так среди детей в возрасте до 2-х лет охват вырос с 0% до 31,4%, детей 3-6 лет до 53,2% соответственно, а среди всего населения до 80% (рис. 6).

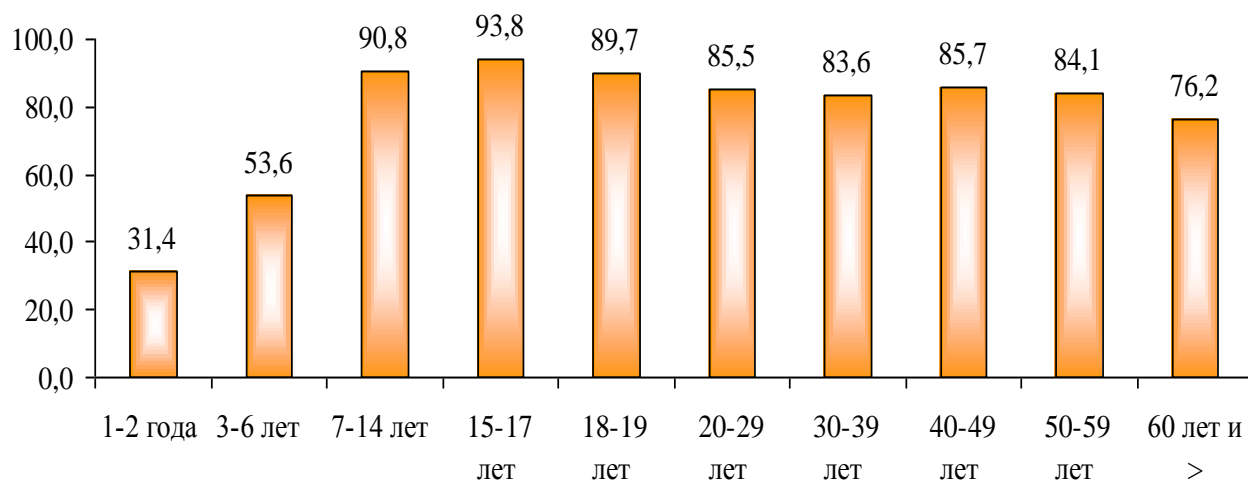


Рисунок 6. Охват прививками против КВЭ в различных возрастных группах в 2012 году в Свердловской области, %.

В результате 4-х летней плановой иммунизации детей дошкольного возраста в сочетании с плановой иммунизацией школьников и «догоняющей» вакцинацией взрослых, в 2012 году произошло снижение заболеваемости КВЭ во всех возрастных группах населения в сравнении со СМУ (2000-2012 гг.), рис. 7.

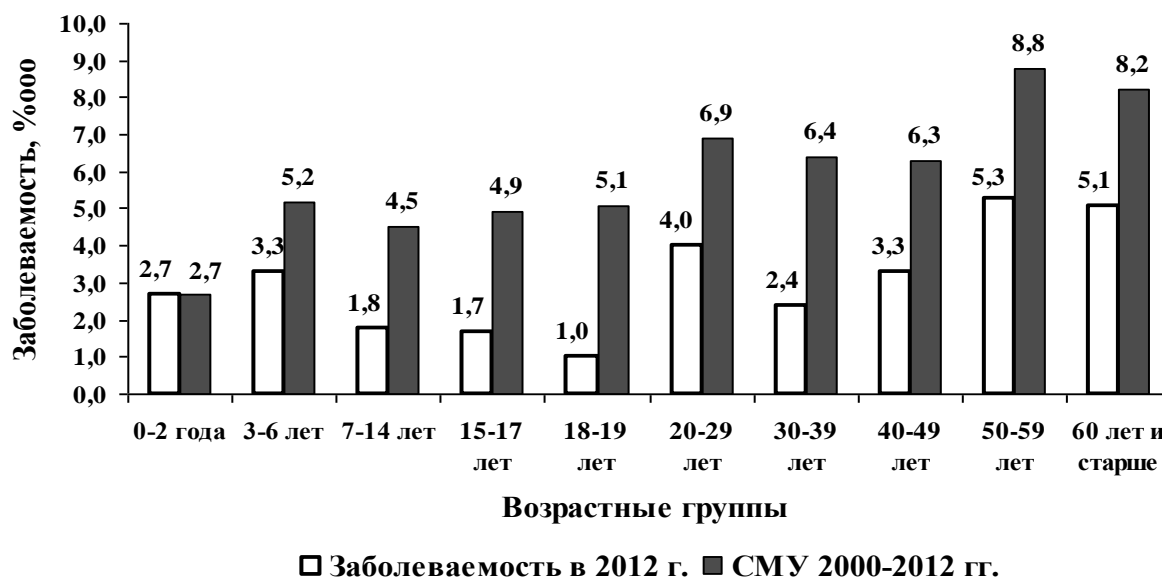


Рисунок 7. Заболеваемости КВЭ в различных возрастных группах населения Свердловской области в 2012 г. в сравнении со СМУ, на 100 тыс. контингента.

Учитывая сложную схему иммунизации против КВЭ, представленную вакцинальным комплексом и курсом ревакцинаций через каждые 3 года, особый

интерес представляло исследование длительности и напряженности постпрививочного иммунитета после ревакцинаций. В результате проведения исследования было определено, что уровень антител к ВКЭ в титрах 1:100 и выше сохранялся после RV1, RV2, RV3, RV4 через 4 года у 84,1% лиц, через 5 лет у 78,5%, через 6 лет у 80,0%, а через 7 и 8 лет у 74,2% и 64,7% соответственно, различия между показателями не были достоверны, $p > 0,05$

Средняя геометрическая титра IgG к ВКЭ в сыворотках крови спустя 4-8 лет после RV1 была на уровне $187,1 \pm 2,6$, после RV2 – $107,3 \pm 3,4$, после RV3 – $104,2 \pm 3,0$, после RV4 – $116,2 \pm 3,0$. Различия между показателями СГТ IgG к ВКЭ среди пациентов, однократно ревакцинированных (RV1) и пациентов, получивших отдаленные ревакцинации (RV2 – RV4) достоверны, $p < 0,05$.

В результате математического моделирования с построением уравнения логарифмической регрессии СГТ IgG к ВКЭ, расчетным путем было определено, что протективный уровень антител к ВКЭ после ревакцинаций сохранялся 6 лет 10 месяцев, что полностью совпало с данными, полученными при серологических исследованиях.

Таким образом, предлагаемая стратегия универсальной плановой иммунизации против КВЭ населения с 15-ти месячного возраста, регламентируемая Календарем профилактических прививок Свердловской области, в условиях функционирующей системы эпидемиологического контроля за вакцинопрофилактикой, позволила повысить охват прививками против КВЭ детей раннего и дошкольного возраста до 31,4% и 53,2%, а всего населения до 80%, и добиться устойчивой тенденции снижения заболеваемости КВЭ во всех возрастных группах.

Доказано, что длительность сохранения постпрививочных антител к ВКЭ в титрах 1:100 и выше после ревакцинаций составляет 6 лет 10 месяцев.

ПОЛОЖЕНИЕ ТРЕТЬЕ: Существующая система эпидемиологического надзора и контроля за КВЭ нуждается в корректировке в части организации и контроля за вакцинопрофилактикой, позволяющей эффективно управлять эпидемическим процессом на эндемичной территории.

Система управления эпидемическим процессом клещевого вирусного энцефалита (СУЭП КВЭ) в Свердловской области представлена подсистемами эпидемиологического надзора и контроля на основе аппаратно-программного комплекса.

Стратегической целью СУЭП КВЭ на эндемичной территории является достижение устойчивого снижения заболеваемости КВЭ до спорадического уровня, уменьшение количества тяжелых клинических форм и снижение показателей инвалидности и смертности.

В процессе выполнения диссертационной работы нами были апробированы и внедрены в практику некоторые элементы СУЭП КВЭ.

Информационная подсистема была усовершенствована:

- аппаратно-программным комплексом, представленным в виде корпоративной мультисервисной сети передачи данных, объединяющей программные средства, позволяющие проводить мониторинг эпидемиологической ситуации и контролировать эффективность проводимых профилактических мероприятий,

- системой сбора и доставки клещей в вирусологические лаборатории ФБУЗ «ЦГиЭ в СО» от укушенного населения, проживающего на всех административных территориях Свердловской области, а также клещей, собранных в ходе энтомологических обследований природных станций и территорий эпидемиологически значимых объектов,

- созданием отчетно-учетной документации по иммунизации против КВЭ (форма №6), позволяющей осуществлять контроль за показателями привитости населения в разрезе всех возрастных групп населения отдельных муниципальных образований области,

- внедрением систематического серологического мониторинга длительности поствакцинального иммунитета к КВЭ, позволяющего оценить эффективность вакцинопрофилактики.

Подсистема эпидемиологического контроля была дополнена мероприятиями по:

- разработке и формированию региональной нормативно-правовой базы по профилактике КВЭ,

- стимуляции социальной активности населения, эффективность которых подтверждается высокой привитостью против КВЭ и тем, что основную долю среди источников финансирования вакцинопрофилактики КВЭ занимают личные денежные средства граждан (от 45,3 до 65,0%),

- повышению уровня знаний медицинских работников по вопросам профилактики КВЭ, путем активного участия в научно-практических конференциях, обучающих семинарах и совещаниях,

- внедрению в Региональный календарь профилактических прививок Свердловской области плановой вакцинации против КВЭ.

Апробация элементов СУЭП КВЭ, показала их эффективность и целесообразность. Несмотря на высокую активность природного очага, заболеваемость населения снизилась в 3,0 раза, в том числе среди детей 3-6 лет в 1,5 раз, детей 7-17 лет в 3,0 раза, взрослых в возрасте 18-19 лет в 5,1 раза, старше 20 лет в 2,0 раза.

ВЫВОДЫ

1. Территория Свердловской области в период с 1990 по 2012 годы продолжает оставаться активным очагом клещевого вирусного энцефалита. Заболеваемость КВЭ характеризуется тенденцией к снижению со среднегодовым темпом 3,5%, вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения, увеличением в структуре клинических проявлений у непривитых лиц доли очаговых форм КВЭ.

2. Иммунизация населения против клещевого вирусного энцефалита, проводимая с 1996 по 2012 годы обусловила снижение заболеваемости с показателя 43,0±2,0 на 100 тысяч населения до 3,6±0,6 на 100 тысяч населения. Коэффициент эпидемиологической эффективности составил 97,6%. В клинической структуре заболеваемости привитых доля лихорадочных форм выросла до 90%, а доля тяжелых менингеальных и очаговых форм снизилась до 8,4% и 1,6% соответственно.

3. Тактика универсальной плановой иммунизации детей с 15-ти месячного возраста, в сочетании с плановой иммунизацией школьников и «догоняющей» иммунизацией взрослых, обеспечила наибольшее увеличение охвата населения

прививками против КВЭ и снижение заболеваемости во всех возрастных группах населения.

4. Установлено, что протективный уровень антител к ВКЭ после ревакцинаций сохраняется в течение 6 лет. Доля ревакцинированных лиц с титром антител 1:100 и более к 6 годам после первой ревакцинации составляла 81,5%, после второй ревакцинации – 75,9%, после третьей ревакцинации – 79,0%, после четвертой ревакцинации – 81,3%, а средняя геометрическая титра – $174,5 \pm 2,3$; $98,2 \pm 2,7$; $109,3 \pm 2,8$; $141,8 \pm 2,8$ соответственно.

5. В крупном промышленном регионе, расположенном на территории активного природного очага КВЭ, усовершенствованны и апробированы элементы системы управления эпидемическим процессом. В информационную подсистему эпидемиологического надзора включен мониторинг за возрастной структурой привитости населения, сплошной мониторинг за инфицированностью клещей собранных от населения, пострадавшего от укусов, проводимого с помощью аппаратно-программного комплекса корпоративной мультисервисной сети передачи данных. Подсистема эпидемиологического контроля дополнена нормативно-правовой базой по формированию многоуровневой системы финансирования вакцинопрофилактики КВЭ, подготовки медицинских кадров, повышение социальной активности населения.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Структура популяций вируса клещевого энцефалита в Свердловской области на современном этапе и вопросы вакцинопрофилактики / Погодина В.В., Романенко В.В., Карань Л.С., **Есюнина М.С.**, Килячина А.С., Колясникова Н.М. и др.// Медицинская вирусология. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН – М., 2006 – Т. XXIII – С.110-115.

2. Массовая иммунизация населения Свердловской области против клещевого энцефалита, ее эпидемиологическая, клиническая и иммунологическая эффективность/ Романенко В.В., **Есюнина М.С.**, Килячина А.С., Пименова Т.А.// Медицинская вирусология. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН – М., 2006 – Т. XXIII – С.116-125.

3. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя / Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Левина Л.С., Маленко Г.В., Гамова Е.Г., Лесникова М.В., Килячина А.С., Есюнина М.С., Бочкова Н.Г., Шопенская Т.А., Фролова Т.В., Андаев Е.И., Трухина А.Г.//Вопросы вирусологии – М., 2007 - №5 – С.16-21.

4. Опыт реализации программы массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области /Романенко В.В., Есюнина М.С., Килячина А.С.//Вопросы вирусологии – М., 2007 - №6 – С.22-25.

5. Опыт неспецифической профилактики клещевых инфекций в летних оздоровительных учреждениях Свердловской области/Романенко В.В., Есюнина М.С., Пименова Т.А., Гостевских А.С.//Материалы IX Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов – 2007–Том 3 – .365.

6. Иммунологическая эффективность вакцин против клещевого энцефалита в Свердловской области/ Есюнина М.С., Романенко В.В., Юровских А.И., Снитковская Т.Э., Килячина А.С.//Материалы IX Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов – 2007 – Том 1 – С.61.

7. Эффективность вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области/ Романенко В.В., Есюнина М.С.// Материалы IX Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов – М.,2007 – Том 1 – С.94.

8. Эффективность программы массовой иммунопрофилактики клещевого энцефалита/ Романенко В.В., Килячина А.С., Есюнина М.С./ Биопрепараты. – Москва, 2008.-№2(30).-С.9-14.

9. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита у детей в Свердловской области в условиях массовой иммунизации»/Романенко В.В., Килячина А.С., Есюнина М.С., Анкудинова А.В.// Уральский медицинский журнал. – Екатеринбург, 2008.-№8(48).-С.149-153.

10. К вопросу оптимизации схемы иммунизации против клещевого вирусного энцефалита/ Есюнина М.С., Романенко В.В., Килячина А.С., Снитковская Т.Э.//

Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» - М.,2012 г. – С.143-144.

11. Энтомологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за клещевым вирусным энцефалитом/Пименова Т.А., Романенко В.В., **Есюнина М.С.**// Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» - М.,2012 г.– С.180.

12. **Длительность постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у лиц с нарушением схемы иммунизации/ Есюнина М.С., Анкудинова А.В., Килячина А.С., Романенко В.В.**// Эпидемиология и Вакцинопрофилактика – М.,2013 - №1(68) – С. 90-92.

13. **Результаты исследования поспрививочного иммунитета у детей до трех лет, привитых вакциной «Энцепур детский»/ Анкудинова А.В., Романенко В.В., Ковтун О.П., Килячина А.С., Аверьянов О.Ю., Есюнина М.С., Шелкова Е.С.**// Вестник уральской академической науки – Екатеринбург,2013 - №4(46)-С.120-123.

14. Применение ИФА и реакции нейтрализации для оценки защищенности населения от ВКЭ/ Терехина Л.Л., Ворович М.Ф., Майкова Г.Б., Рогова Ю.В., Киктенко А.В., Романенко В.В., **Есюнина М.С.**, Анкудинова А.В., Карганова Г.Г. // Медицинская вирусология – Москва,2013 – Т.ХХVII(1)- С.81.

15. Влияние исходного иммунного статуса реципиентов на формирование иммунного ответа после вакцинации инактивированными вакцинами против КВЭ/ Майкова Г.Б., Ворович М.Ф., Терехина Л.Л., Рогова Ю.В., Киктенко А.В., Романенко В.В., **Есюнина М.С.**, Анкудинова А.В., Карганова Г.Г.// Медицинская вирусология – Москва, 2013 – Т.ХХVII(1)- С.78.

Список сокращений

АТ – антитело

ВКЭ – вирус клещевого энцефалита

ИФА – иммуноферментный анализ

КВЭ – клещевой вирусный энцефалит

КСПД – корпоративная сеть передачи данных

ЛПУ – лечебно – профилактическое учреждение

СМУ – средний многолетний уровень

СГТ – средняя геометрическая титра антител

СУЭП – система управления эпидемическим процессом

ЦГиЭ в СО – ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»

IgG – иммуноглобулины класса G

RV – ревакцинация