

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
В.В. Романенко

Екатеринбург

2015

Список сокращений

АГ - антиген

АТ – антитело

ВКЭ – вирус клещевого энцефалита

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИФА – иммуноферментный анализ

КВЭ – клещевой вирусный энцефалит

КСПД – корпоративная сеть передачи данных

ЛПУ – лечебно – профилактическое учреждение

ЛФ – лихорадочная форма клещевого энцефалита

МФ – менингеальная форма клещевого энцефалита

ОКЭ – острый клещевой энцефалит

ОП – оптическая плотность

ОФ – очаговая форма клещевого энцефалита

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СМУ – средний многолетний уровень

СГТ – средняя геометрическая титра

СУЭП – система управления эпидемическим процессом

ЦНС – центральная нервная система

ЦГиЭвСО – ФБУЗ«Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области»

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

V- вакцинация

RV – ревакцинация

ЭН- эпидемиологический надзор

Оглавление

Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	15
1.1. Этиология, экология и эпидемиология клещевого вирусного энцефалита.....	15
1.2. Патогенез и клиника клещевого вирусного энцефалита.....	24
1.3. Вакцинопрофилактика клещевого вирусного энцефалита	26
Собственные исследования	35
Глава 2. Материалы и методы исследований	35
2.1. Материалы исследования.....	35
2.2. Методы исследования	35
2.2.1. Эпидемиологический метод.....	37
2.2.2. Клинический метод исследования.....	38
2.2.3. Клинико-иммунологический метод исследования	41
2.2.4. Иммунологический метод исследования.....	42
2.2.5. Методы статистической обработки результатов исследования.....	43
2.2.6. Методы математического моделирования.....	45
2.2.7. Энтомологические методы исследования.....	45
Глава 3. Эпидемиологические особенности клещевого вирусного энцефалита в Свердловской области	47
3.1. Характеристика территории Свердловской области как гиперэндемичного очага клещевого вирусного энцефалита.....	47
3.2. Динамика обращаемости населения по поводу присасывания клещей.....	53
3.3. Эпидемиологический анализ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Свердловской области.....	57
3.3.1. Многолетняя динамика заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом.....	57
3.3.2. Структура путей передачи вируса клещевого энцефалита.....	63

3.3.3. Возрастная структура заболеваемости клещевого вирусного энцефалита.....	64
3.3.4. Структура заболеваемости клещевого вирусного энцефалита.....	65
3.3.5. Структура клинических форм клещевого вирусного энцефалита....	66
3.3.6. Характеристика смертности от клещевого вирусного энцефалита.....	71
Глава 4. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности различных тактик иммунопрофилактики клещевого вирусного энцефалита.....	74
4.1. Сравнительный анализ заболеваемости КВЭ среди лиц, привитых и непривитых против клещевого вирусного энцефалита.....	74
4.2. Структура клинических форм у пациентов, привитых и непривитых против клещевого вирусного энцефалита.....	78
4.3. Оценка эффективности различных тактик вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита в Свердловской области.....	81
Глава 5. Исследование напряженности и длительности постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита	92
5.1. Оценка показателей гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у лиц, через 4-8 лет после ревакцинаций.....	92
5.1.1 Оценка показателей гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у лиц, через 4-8 лет после первой ревакцинации.....	92
5.1.2. Оценка показателей гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у лиц, через 4-8 лет после второй ревакцинации.....	95
5.1.3. Оценка показателей гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у лиц, через 4-8 лет после третьей ревакцинации.....	98
5.1.4. Оценка показателей гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у лиц, через 4-8 лет после четвертой ревакцинации...	101
5.2. Математическая модель определения длительности защитного титра антител к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций.....	105

Глава 6. Система управления эпидемическим процессом клещевого вирусного энцефалита на эндемичной территории.....	109
6.1. Информационная подсистема эпидемиологического надзора.....	110
6.2. Подсистема эпидемиологического контроля за клещевым вирусным энцефалитом.....	113
6.3. Результаты апробации элементов системы управления эпидемическим процессом клещевого вирусного энцефалита.....	116
Обсуждение результатов.....	119
Выводы.....	128
Практические рекомендации.....	130
Приложение.....	131
Список использованной литературы.....	134

Введение

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. Среднегодовое количество случаев (СМУ) заболеваемости за период 1990-2012 гг. составляло $10,4 \pm 3,1$ на 100 тыс. населения, что в 3 раза превышало среднегодовые показатели по РФ. В последнее десятилетие, на территории Свердловской области произошло изменение структуры клинических форм КВЭ, а именно снижение доли лихорадочных и увеличение доли очаговых форм. В результате каждый восьмой случай КВЭ заканчивался инвалидностью или летальным исходом. (Волкова Л.И., 2009 г.) Следует отметить, что уровень заболеваемости КВЭ детей дошкольного возраста в последнее время не уступает таковому у взрослых, а в отдельные годы даже превышает его (В.В. Романенко, 2012 г.)

В связи с этим на эндемичных территориях, особое значение приобретают вопросы выбора стратегии и тактик профилактики КВЭ, а также создание системы управления эпидемическим процессом КВЭ

Несмотря на то, что вакцинопрофилактика КВЭ является общепризнанным ведущим мероприятием в профилактике КВЭ, и демонстрирует высокую эффективность (Леонова Г.Н., 2012 г.), оказывая влияние на уровень заболеваемости КВЭ, сегодня ни в одной стране мира нет узаконенной схемы иммунизации населения против КВЭ, включенной в Календари иммунизации населения эндемичных стран, отсутствует достаточная законодательная и нормативная база по профилактике КВЭ. А ряд авторов ставит под сомнение эффективность вакцинопрофилактики КВЭ, так, по мнению Э.И. Коренберга, данные о высокой эффективности и рентабельности прививок при инфекциях с аэрогенным и гемоконтактным механизмом передачи экстраполируются на природно-очаговые инфекции, при которых, как известно, человек лишь случайное звено в цепи циркуляции вируса в естественных экосистемах или

биологический тупик. При этом существующие вакцины, за редким исключением (туляремиальная вакцина) по ряду причин вряд ли способны повлиять на общий уровень заболеваемости большинства природно-очаговых инфекций (Коренберг Э.И., 2004 г.). По мнению Злобина В.И. - контроль за заболеваемостью КВЭ с помощью вакцинопрофилактики реален.

В Заключении протокола Проблемной комиссии ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН» «Клещевой и другие вирусные энцефалиты», принятого 8 октября 2013 года, по итогам Российской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы клещевого энцефалита» определены основные проблемы вакцинопрофилактики КВЭ, такие как различия в эффективности вакцинных препаратов разных фирм на всей территории РФ против разных генотипов вируса клещевого энцефалита; уточнение длительности поствакцинального иммунитета, в т.ч. для возможности увеличения сроков между ревакцинациями; разработка подходов для дифференциальной диагностики поствакцинального и инфекционного иммунитета; оптимальная схема ревакцинаций для людей разного возраста; достоверность данных о регистрируемой заболеваемости среди вакцинированных; отсутствие единого мнения об уровне защитного титра и его роли в определении схемы отдаленной иммунизации населения [37].

Кроме того Проблемной комиссией были определены перспективные направления в изучении проблемы КВЭ, такие как создание унифицированной системы эффективного мониторинга эпизоотической и эпидемической ситуации; выработка стратегии вакцинопрофилактики, учитывающей региональные особенности эпидемического процесса и степени риска заражения вирусом КЭ; изучение региональных особенностей эффективности вакцинопрофилактики (схемы вакцинации, возраст реципиентов, длительность поствакцинального иммунитета, количество ревакцинаций). 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 КВЭ 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 клещевого вирусного энцефалита и особенностях эпидемического процесса, позволили научно обосновать и внедрить в практику здравоохранения Свердловской области иммунизацию против клещевого вирусного энцефалита в Региональном календаре профилактических прививок.

Результаты изучения длительности и напряженности постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита между ревакцинациями, позволили обосновать увеличение интервала до 6 лет.

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, Управления Роспотребнадзора по Свердловской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», постановления и предписания Главного государственного санитарного врача по Свердловской области.

Основные положения, выносимые на защиту

1. 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, непривитые против КВЭ.

2. 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.

3. 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.

Апробация материалов диссертации

Основные положения работы представлены и доложены на первом конгрессе педиатров Урала (Екатеринбург, 2008г., 22-23 мая); Второй Конгресс педиатров Урала с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Екатеринбург, 2012 г. 17-19 мая.), IX общероссийском конгрессе детских инфекционистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2010 г., 8-10 декабря); Европейском совете экспертов по клещевому вирусному энцефалиту «TBE New: paradigms in a changing vaccination environment» (Вена, 2011 г., 3-4 февраля); Всероссийской научной конференции «Современные научные и прикладные аспекты клещевого энцефалита (к 70-летию открытия вируса клещевого энцефалита) (Москва 2007), Международная научная конференция «Клещевой энцефалит и другие инфекции, переносимые клещами» (посвященная 75-летию открытия вируса клещевого энцефалита) (Иркутск-Листвянка 2012 г., 26-29 июня); расширенном заседании ученого совета Государственного учреждения «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова» РАМН, проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» совместно с Федеральным государственным унитарным предприятием «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных

энцефалитов им. М.П.Чумакова» РАМН (Москва, 2007), научно-практической конференции по профилактике вирусного клещевого энцефалита (Пермь, 2007), научно-практической конференции «Актуальные вопросы иммунопрофилактики инфекционных болезней (Екатеринбург, 2007), научно-практической конференции «Актуальные аспекты вирусных инфекций в современный период» (Екатеринбург, 2007), заседании Отделения Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов по Свердловской области (Екатеринбург, 2007), ежегодных региональных научно-практических конференциях, проводимых 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, 2005-2012 гг.); Уральский медицинский форум «Здоровая семья-здоровая Россия» (Екатеринбург 2012 г., 21-22 ноября).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 работ, из них 5 в журналах, входящих в перечень, рекомендуемый Министерством образования и науки РФ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований использованы при разработке нормативно-методических документов федерального (подготовлены предложения) и областного уровня:

1. Санитарных правил – СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» - Москва, 2008.
2. Областного закона от 21.10.2011 г. № 73-ОЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней на территории Свердловской области».
3. Постановлений Правительства Свердловской области: от 26.05.2006 г. №435-пп «О плане организационных мероприятий по вакцинопрофилактике в

Свердловской области на период 2006-2007 годов»; от 02.07.2007 г. № 631-ПП «О закупе медицинских иммунобиологических препаратов для проведения профилактических прививок, не включенных в Национальный календарь профилактических прививок и календарь прививок по эпидемическим показаниям».

4. Постановления Главного государственного санитарного врача по Свердловской области от 21.10.09 г. № 12 Постановления Главного государственного санитарного врача по Свердловской области «Об организации мероприятий по вакцинопрофилактике против клещевого вирусного энцефалита населения в Свердловской области».

5. Ежегодных Приказов Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области: от 22.02.2005 г. №109-п, №01/1-23; от 29.03.2006 г. № 240-п №01-05/73; от 28.03.2007 г. № 278-п № 01-01/147; от 20.03.2008 г. №341-п, №01-01/98, от 27.03.2009 г. №281-п, №01-01-01-01-101; от 16.03.2010 г. №204-п, №01-01-01-01/104, от 31.03.2011 г. №303-п, № 01-01-01-01/146, от 06.04.2012 г. №330-п, № 01-01-01-01/109 «Об организации и проведении мероприятий по диагностике и профилактике клещевых инфекций на территории Свердловской области»; от 20.04.2007 г. №363-п, №01-01/201, от 11.04.2006 г. №257-п, №01-05/88, от 28.06.2005 г. №461-п, №01-05/109 «Об организации лабораторного контроля за биологическим фактором на территории Свердловской области».

6. Приказа Министерства здравоохранения Свердловской области и ФГУ «Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Свердловской области» от 24.11.2008 г. №2095-П № 01-01-01/453 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области».

7. Методических рекомендаций Уральской государственной медицинской академии «Клещевой вирусный энцефалит у детей» - г. Екатеринбург, 2012 г.

8. Отчетной статистической формы №6 Свердловской области «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против клещевого вирусного энцефалита» (утв. Приказом от 29.06.2011 г. № 01-01-01-01/334, № 02-01-01-01/257 «Об изменении формы № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний»)

9. Внедрен в практику работы аппаратно-программный продукт «Информационная аналитическая система эпидемиологического надзора», включающий в себя: корпоративную сеть передачи данных; объединение всех локальных баз данных по территориальным образованиям в dbf-формате в единую областную базу данных в формате SQL; внедрение нового программного средства, обеспечивающего он-лайн доступ к информации по заболеваемости; переход на единую систему классификаторов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 6 глав, обсуждения результатов работы, выводов, указателя цитируемой литературы, приложений. 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, содержит 1 приложение в которое включены 2 таблицы и 1 схема.

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.

Самостоятельно выполнен эпидемиологический анализ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом за 1990-2012 гг., выявлены особенности эпидемического процесса инфекции на территории Свердловской области, проведен сравнительный анализ заболеваемости среди лиц, привитых и непривитых против клещевого вирусного энцефалита, дана оценка

эффективности различных тактик иммунизации против клещевого энцефалита.

Автором лично спланировано и проведено исследование по определению длительности и напряженности постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций, в ходе которого были систематизированы и проанализированы результаты серологических исследований сывороток крови привитых лиц в разные сроки после ревакцинаций.

В ходе выполнения работы автор приняла непосредственное участие в разработке и внедрении в практику отдельных составляющих аппаратно-программного продукта «Информационно-аналитическая система эпидемиологического надзора».

В целом, личный вклад автора в данном исследовании составил 70%

ГЛАВА 1

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Этиология, экология и эпидемиология клещевого вирусного энцефалита

Клещевой вирусный энцефалит – природно-очаговое вирусное заболевание с трансмиссивным механизмом передачи, преимущественно поражающее центральную нервную систему [28,38,63,96]. Заболевание характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, тяжестью течения, высокой частотой формирования инвалидности и хронических форм болезни [8,16,17,27,33,67,82,90,114,128]

Заболевание, известное теперь как КВЭ, впервые обратило на себя внимание в 1933-1935 гг., когда в таежных местах Дальнего Востока в весенне-летнее время стали наблюдаться заболевания, протекавшие с выраженной лихорадкой и частым поражением нервной системы больных, нередко со смертельным исходом. Сходные с КВЭ заболевания, встречались во второй половине XIX и в первые 10-летия XX века. [19,27,38,55,98,124].

Для изучения этого заболевания из Москвы на Дальний Восток в 1937 году была направлена большая экспедиция под руководством заведующего медицинской вирусологической лабораторией профессора Л.А. Зильбера, в ее состав входили вирусологи (Е.Н. Левкович, А.Д. Шеболдаева, М.П. Чумаков и др.), эпидемиологи (В.Л. Ольшевская и Т.М. Сафонова), врачи-клиницисты (А.Г. Панов, А.Н. Шаповал, И.З. Финкель), энтомологи (А.В. Гуцевич, А.Н. Скрынник, Н.В. Рыжов и др.) [38,98,99] В результате экспедиции были достигнуты решающие успехи в изучении болезни: доказана вирусная этиология и изолированы первые культуры возбудителя – вируса КЭ, установлена роль переносчика – таежного клеща *Ixodes persulcatus*, описаны клиническая картина заболевания и патологические изменения в органах и тканях людей, доказана

эффективность серотерапии для лечения больных [99], показано, что заболевание возникает у человека в результате укуса клеща [28,39].

Новое вирусное заболевание, на основе патоморфологических исследований, было отнесено к группе нейроинфекций, а в 1937 году выделено в самостоятельную нозологическую форму – клещевой вирусный энцефалит [17,19,90].

ВКЭ по современной классификации входит в семейство Flaviviridae, роду Flavivirus, к группе Arbovirus, т.е. вирусов, передающихся членистоногими [143,146].

Флавивirusы представляют собой сферические частицы с кубическим типом симметрии[1]. Вирионы имеют диаметр $53\pm 1,6$ нм, они содержат центрально расположенный нуклеокапсид (25-30 нм) и окружающую его суперкапсидную липопротеиновую оболочку, последняя состоит из бислоя фосфолипидов и вирусспецифического гликопротеина[39,40,43,78,139,169]. На поверхности вирионов имеются кольцевые структуры диаметром 7 нм с центральным отверстием около 2-3 нм, представленные белком оболочки E вируса. [122,144,146]. В состав нуклеокапсида входят однонитчатая геномная РНК и второй структурный белок нуклеокапсида С [145,163,164,170]. Локализация третьего структурного белка флавивirusов М установлена в области внутренней мембраны суперкапсидной оболочки. Структурные белки обладают гемагглютинирующей и комплементсвязывающей активностью [27,44]. Геном ВКЭ состоит из 10 генов, полная длина генома ВКЭ составляет 104887 нуклеотидов [100,120,139,147,161,163,166,167,170].

Главным структурным белком вириона считается оболочечный белок E [145], поскольку именно он отвечает за важные биологические функции вируса и участвует в различных серологических реакциях [40, 43, 78], а также стимулирует синтез вируснейтрализующих антител и антигемагглютининов [1,45,145,157]

Возбудитель КВЭ – это широко распространенный политипический вид, которому свойственна значительная географическая и внутривидовая изменчивость по ряду признаков[40,43,45,57,71].

В настоящее время на основе фенотипических и генотипических различий выделяют 3 субтипа ВКЭ: Дальневосточный, Сибирский и Европейский [44, 45,120,142].

Благодаря многочисленным вирусологическим исследованиям установлено, что на большей части территории Российской Федерации абсолютно доминирует сибирский генотип (более 60%) [1,15,40,55,56,57,60,100,101, 102,138,140]

В 2005-2006 годах на территории Свердловской области также были проведены исследования по определению генотипа ВКЭ, в результате которых было установлено, что на территории Свердловской области доминирует сибирский генотип ВКЭ, доля которого составляет 96,4% [55,56], в 3,% был выявлен европейский генотип ВКЭ (Ковалев С.Ю. и соавт., 2008 г.)

Экспоненциальный рост исследований по изучению генома вируса клещевого энцефалита в конце XX века выявил генотипическую и фенотипическую вариабельность популяций ВКЭ, привел к развитию молекулярной эпидемиологии КВЭ. Большинство авторов, описывающих явление патоморфоза КВЭ, связывает это явление с особенностями местных популяций вируса КЭ (Злобин В.И. и др., 2003, 2010; Погодина В.В. и др., 2004, 2007).

Сегодня актуальным является вопрос гомологии субтипов ВКЭ и их прототипных штаммов, так F. Heinz и соавторы при изучении 14 штаммов ВКЭ из Австрии, Швеции, Франции, Чехословакии, Венгрии, Словении, Финляндии, Белоруссии и европейской части России пришли к выводу о гомогенности вируса клещевого энцефалита внутри Европы. Гомология белка Е этих штаммов составляла по их данным 99%, в то время как Азиатские штаммы были не столь гомогенны и были разделены на две группы: центрально-сибирские – штамм Васильченко, Айна/1886, и дальневосточные (Софьин, 205, 132 и штамм НИУ из Китая). Штаммы этих двух групп были более связаны между собой, чем с европейскими. Штамм Айна/1448 был на 97% гомологичен с восточными штаммами и на 96% с европейскими, так же как и штамм Васильченко, а штамм из Японии имел 99% гомологии со штаммом Софьин и вошел в дальневосточный

кластер [143,145,147] По данным Злобина В.И, при сравнении гомологии штаммов ВКЭ выделено 6 групп, причем, внутри этих групп штаммы ВКЭ отличались между собой на 9% и менее, различия же между штаммами ВКЭ из разных групп составляли от 12 до 20% [15,40,44,45,142,148]

В связи с имеющимися данными о расширении ареала КВЭ, изменении генотипического пейзажа, появлении случаев заболевания с необычным клиническим течением, проведение мониторинга генетической вариабельности ВКЭ имеет важное прикладное значение, в том числе при оценке эффективности средств специфической профилактики[40,43,44,122]

Экология вируса КВЭ, состоит в том, что он является типичным арбовирусом, циркуляция его в естественных условиях происходит с участием членистоногих по цепи: иксодовые клещи - дикие позвоночные животные - иксодовые клещи, что представляет собой замкнутую паразитарную систему, человек в которую вовлекается случайно, выполняя роль, биологического «тупика» инфекции [3,27,63,64,77]

Зараженность вирусом КЭ 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: *Ix.persulcatus* в азиатской и ряде районов европейской части нозоареала инфекции (Ярославская область, Приморский край, Омская область, Иркутская область, Свердловская область), *Ix.ricinus* в европейской части (Белоруссия) и реже *D.pictus* (Белоруссия, Удмуртия) [26,27,29,89,92,106,109,121]

Ix.ricinus и *Ix.persulcatus*, основные векторы (переносчики) проходят 4 стадии развития (яйцо, личинка, нимфа, взрослая особь - имаго)[3,5]. Последние 3 стадии развития должны хотя бы раз напитаться крови хозяина – позвоночного животного, прежде чем они смогут перейти в своем развитии в следующую стадию [6,22,29,39,68,92]. Длительность цикла развития одного поколения клещей от яйца до откладывания яиц оплодотворенной самкой колеблется от 6 месяцев до 6 лет, в среднем 2 года [46,63]

Насосавшись кровью диких позвоночных животных в период вирусемии (С.П.Чунихин, 1991), они становятся инфицированными на весь остаток их жизни [126,127]. Наиболее часто донорами вируса для клещей оказываются дикие грызуны [66]. Вирус также может передаваться трансфазово (от личинок нимфам и от нимф взрослым клещам) и трансвариально (от зараженной самки через яйца личинкам) [46]. Сохранение вируса в природе нуждается в большой популяции, как клещей, так и небольших млекопитающих, насекомоядных (землеройки, кроты, ежи и мелкие грызуны) [9,86,89,91,92,127]

Начало сезона передачи КВЭ совпадает с периодом биологической активности клещей. В зависимости от погодных условий, активность нимф и взрослых особей начинается с начала вегетационного периода, а личинки появляются примерно через месяц [2,5,6,9,39,60].

Наиболее частым путем инфицирования человека вирусом КЭ является трансмиссивный, т.е. связанный с присасыванием зараженных клещей - взрослых или нимф [6,8]. Основная роль в передаче вируса принадлежит самкам, для насыщения кровью которых 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 (А.Н.Алексеев, 1990), назначение которой - в закреплении гипостома в кожных покровах хозяина [63,72]. 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 [2,3,5,6,27].

Самцы основных переносчиков вируса КЭ - *Ix.persulcatus* - присасываются на короткое время и передают небольшое количество вируса. Но они могут присасываться несколько раз на протяжении малого промежутка времени, увеличивая тем самым возможность заражения КВЭ [2,3,5,6,79,109].

Кратковременность присасывания, отсутствие видимой кожной реакции в месте укуса, обеспечивают редкую регистрацию укусов самца. Между тем хорошо известно, что соотношение числа самцов и самок рода *Ixodes* в природе примерно одинаково [109]. Если учесть, что самцы иксодид активизируются в сезоне раньше самок и способны к повторному присасыванию уже через 15-20 минут после предыдущего, то их роль в проэпидемичивании населения также велика, как и самок [9,31,66,121,126].

Проникновение вируса КЭ в организм человека возможно также алиментарным путем - при употреблении в пищу сырого молока коз, реже коров [29,32,86]. В крови коз вирус находится в течение 3 дней, а в молоке – 8 дней после заболевания [32,70]. Вирус, находящийся в молоке зараженного животного, может инфицировать человека при употреблении не пастеризованного козьего или коровьего молока, но инфицирование может произойти и при употреблении сметаны, творога, масла, сыра и других продуктов, приготовленных из сырого молока [91, 171]

До последнего времени остается неясным путь заражения небольшого процента больных, у которых не зарегистрирован укус клеща или употребление в пищу молочных продуктов, однако в анамнезе есть указания пациентов на пребывание в природных стациях, на снятие клеща с одежды или раздавливание клеща руками, в этих случаях обычно предполагают факт укуса самца или нимфы или попадание вируса через поврежденный кожный покров и расценивается как «лесной фактор» хотя в большей степени относится с трансмиссивному пути передачи [3,31,55,109]

Очаги КВЭ распространены на обширной территории Евро-Азиатского материка, однако самые крупные природные очаги КВЭ располагаются на территории России. Наиболее неблагополучными территориями являются Урал, Западная Сибирь и Восточно-Сибирский регион [16]. Так же, практически во всех странах Западной и Восточной Европы есть природные очаги КВЭ. [9,23,31,39]

Восприимчивость к ВКЭ у человека высокая вне зависимости от пола и возраста. Существуют факторы, способствующие возникновению заболевания: длительность питания на человеке клеща, присасывание нескольких клещей, локализация укуса в области головы и шеи, контакт с переносчиком, имеющим высокую дозу вируса [17,39,109]. Есть данные о существовании генетических риск-факторов, определяющих предрасположенность и резистентность к развитию клещевого энцефалита. [31,90]. Заболевания КВЭ отмечаются во всех возрастных группах, но преобладают среди лиц трудоспособного возраста (20-50 лет). Иммуитет после, перенесенного заболевания стойкий, пожизненный [18,39,90].

Экология ВКЭ в современных условиях в значительной степени испытывает влияние мощного антропогенного воздействия на природную среду. Очаги КВЭ свойственны ландшафту, где исторически сложившиеся биоценозы обеспечивают существование и циркуляцию вируса.[39,41,42,60]. Сейчас же пригородные антропургические очаги играют ведущую роль в эпидемиологии КВЭ, именно в них в большинстве случаев происходит инфицирование населения ВКЭ. Антропургическим очагам свойственны культурный ландшафт, высокая численность клещей и замена прокормителей – диких на домашние животные (овцы, козы, крупный рогатый скот, собаки, кошки) [15,63,66]. А преимагинальные стадии иксодовых клещей прокармливаются на мышевидных грызунах, на птицах нижнего яруса, численность которых возрастает вблизи человеческого жилья [27,42,66,68,72].

Беспрецедентный рост заболеваемости КВЭ является одной из важнейших особенностей современной эпидемиологической ситуации. Эта закономерность характерна не только для России, где регистрируется большая часть случаев КВЭ – до 10 000 в год, но и для многих европейских стран, где ежегодно число заболевших составляет 3000. В Российской Федерации за последнюю четверть 20-го века, заболеваемость КВЭ выросла в 5 раз [28,39,41,72,85,97]

В 1980-1990 гг. показатель заболеваемости варьировал в пределах 1,6-2,2 на 100 тыс. населения, в 1991-2002 гг. составлял 3,5-6,0 на 100 тыс. населения

($p < 0.05$). В 2003-2010 гг. наметилось снижение показателя до 1,97-3,28 на 100 тыс. населения, в 2011 г. – 2,5 на 100 тыс. населения [64,93,97]

Распространение КВЭ в России характеризуется территориальной неравномерностью, наибольшая часть заболеваний КВЭ в последние 10 лет регистрировалась в Сибирском федеральном округе (45-48% от общей заболеваемости КВЭ в РФ), тогда как в Приволжском округе – 17,4-21,1%, в Уральском – 14,1 -17%, в Северо-Западном -12,8 - 14,3%, в Центральном -2,4-3,8%, в Дальневосточном – 1,5-2,2%. [26,32,61,64,93,97,107,112]

Число субъектов РФ с наличием эндемичных территорий выросло с 37-ми (1956 г.) до 46-ти (2009-2012 гг.). В перечень эндемичных территорий были включены дополнительно 70 административных районов, в настоящее время в 46 субъектах РФ находится 1113 муниципальных образований расположены на эндемичных территориях [85,93,97].

Территория Среднего Урала является активным природным очагом КВЭ, случаи заболевания КВЭ регистрируется здесь с 1930-х годов [17,21]. В настоящее время, все 93 административные территории Свердловской области признаны эндемичными по КВЭ [27,93,97].

Активность природного очага на территории Свердловской области обусловлена наличием широкого видового состава основных прокормителей иксодовых клещей - мелких млекопитающих – более 40 видов грызунов и насекомоядных, 228 видов птиц, многочисленными представителями которых являются обитатели таежной зоны, особенно нижних ярусов леса [99,106,109].

Благодаря уникальным природно-климатическим особенностям на территории Свердловской области, создались благоприятные условия для поддержания популяции переносчиков КВЭ – иксодовых клещей и циркуляции ВКЭ, с участием большого числа прокормителей, которыми в основном являются мелкие млекопитающие и птицы, постоянство данных составляющих обусловило формирование стойких природных очагов КВЭ [31,55,66,68,77,106]. В результате хозяйственно-экономической, хозяйственно-бытовой деятельности были созданы предпосылки для расширения ареала КВЭ - широкого формирования

непосредственно на территориях, ранее освоенных, расположенных, как правило, вблизи населенных пунктов, стойких антропоургических очагов КВЭ, с высокой численностью клещей и их прокормителей, что подтверждается данными многолетних зоолого-энтомологических наблюдений, в ходе которых на всех административных территориях Свердловской области были обнаружены вирусофорные клещи [27,67,106,109]. Формирование антропоургических очагов, привело к тому, что риску заболевания стало подвержено все население - КВЭ перестал быть профессиональным заболеванием лиц «лесных» профессий и перешел в разряд болезней, возникающих в процессе хозяйственно-бытовой деятельности человека, а случаи заболевания в Свердловской области стали регистрироваться среди всех возрастных и социальных групп населения, при этом заболеваемость городского населения стала превышать заболеваемость сельских жителей [27,31,108,109]

Анализ многолетней динамики заболеваемости клещевым энцефалитом в Свердловской области позволил выделить 5 периодов заболеваемости клещевым энцефалитом [17,31]:

1 период (1944-53гг.) - заболеваемость регистрировалась в основном среди жителей сельской местности, выявлялись преимущественно ярко выраженные клинические формы, лабораторная диагностика отсутствовала, количество случаев в год от 100 до 300.

2 период (1953-86 гг.) - подъем заболеваемости; с появлением лабораторной диагностики начали регистрироваться стертые формы заболевания, увеличилось количество городских жителей в общем объеме заболевших, количество случаев в год составляло от 200 до 750.

3 период (1986-1989 гг.) - период авиа-обработок акарицидными препаратами (ДДТ) больших площадей лесных массивов, в результате которых отмечено значительное снижение заболеваемости, количество случаев не более 200 в год.

4 период (1990-2000 гг.) - новый подъем заболеваемости, восстановление численности переносчиков после отмены массовых акарицидных обработок,

изменение иммунного статуса населения (Федотова Т.Т., 1999), изменение структуры болеющих, выявление субклинических форм заболевания.

5 период (с 2000г. до настоящего времени) – снижение уровня заболеваемости, связанное с проведением массовой и плановой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита [55].

В последние годы среди заболевших КВЭ доминируют городские жители, посещающие природные и антропоургические очаги с целью туризма, отдыха, работы на садовых участках [31].

Несмотря на наличие всех условий для распространения инфекции, эпидемиологическая ситуация по КВЭ в Свердловской области характеризуется устойчивым снижением заболеваемости и эффективности проводимых профилактических мероприятий [55,108,109,110].

1.4. Патогенез и клиника клещевого вирусного энцефалита

Первичное размножение вируса в организме человека происходит в коже и подкожной клетчатке в непосредственной близости от места его внедрения (укуса клеща), а при алиментарном заражении - в тканях желудочно-кишечного тракта. Проникая через лимфатические сосуды, вирус размножается в региональных лимфатических узлах и внутренних органах. К концу инкубационного периода, в фазе размножения вируса в тканях, развивается вирусемия, а в дальнейшем, в так называемой невральная фаза вирус размножается и распространяется в ЦНС. Предполагают, что вирус может распространяться и по периферическим нервам, периневральным пространствам в центральную нервную систему (ЦНС) [33, 61,171].

В литературе существует много различных классификаций клещевого энцефалита. Многолетний опыт изучения проблемы КВЭ в областном центре клещевых инфекций ГБУЗ СО СОКБ № 1 (в т.ч. под руководством проф. С.С. Магазаник), а также данные современных исследований по КВЭ позволили предложить деление клинических форм ОКЭ [17,18,19,27,90,109] основанное на клинико-топографическом принципе.

Так, в зависимости от клиники выделяют следующие формы ОКЭ инаппарантная, лихорадочная, менингеальная и очаговые форм [61,87]:.

Очаговые формы КВЭ, в свою очередь, делятся на 2 подгруппы: одноуровневые - менингоэнцефалитическая, энцефалитическая, полиоэнцефалитическая и полиомиелитическая; многоуровневые - энцефалополиоэнцефалитическая, энцефалополиомиелитическая, полиоэнцефаломиелитическая и энцефалополиоэнцефаломиелитическая [13,16,17,19].

Клиническое течение КВЭ разделяют:

- по характеру лихорадочного периода - одноволновое, двухволновое и ремиттирующее течение КВЭ,
 - по длительности течения - острое, подострое, затяжное и хроническое,
 - по тяжести течения – легкое, средне-тяжелое, тяжелое
- [16,17,65,87,90,109,]

В аспекте различий клинического течения КВЭ, в зависимости от циркулирующего генотипа ВКЭ, имеющиеся наблюдения показывают, что доминирование на территории дальневосточного подтипа ВКЭ приводит к высокой частоте развития паралитических форм и летальных исходов (до 30%) [39,64,72]. На западе ареала в зоне распространения европейского подтипа ВКЭ клиническое течение инфекции более благоприятно и отличается преобладанием лихорадочных и менингеальных форм, а летальные исходы являются казуистикой [25,39]. Для ареала сибирского подтипа ВКЭ (Урал, Сибирь, европейская часть России) характерно также доминирование непаралитических форм, а летальность не превышает 3-4% [18,36,39,55,61].

На современном этапе в ряде эндемичных регионов Российской Федерации, в том числе и Свердловской области, где доминирует сибирский подтип ВКЭ, регистрируется неблагоприятная тенденция роста очаговых форм заболевания КВЭ и снижения лихорадочных и менингеальных. Данное обстоятельство требует детального изучения причин утяжеления клиники,

выявление групп риска развития тяжелых форм КВЭ и принятия действенных мер по профилактике их развития [4,13,16,31,36,61,62] .

1.5. Вакцинопрофилактика клещевого вирусного энцефалита

Как известно, при многих вирусных инфекциях вакцинопрофилактика является наиболее эффективной и надежной защитой населения от случаев заболевания. Практика применения противоклещевых вакцин, производимых в нашей стране и за рубежом, показывает, что вакцинация населения является ключевым звеном в комплексе профилактических мероприятий против КВЭ [19,20,30,31,37,39,47,55,94,108,119,153].

История создания вакцины против КВЭ началась практически с момента открытия возбудителя. Уже в 1938 г. Н.В. Каган, Е.Н. Левкович и А.А. Смородинцевым были начаты работы по получению противоклещевой вакцины, ими создана первая мозговая инактивированная формалином вакцина на основе дальневосточного штамма «Софьин» вируса КВЭ (вакцины I поколения) [53,69,114,115]. Опыты по изучению эффективности этой вакцины были проведены в 1939 г. на территории Оборского лесопромышленного хозяйства (Хабаровский край). Среди 925 привитых было зарегистрировано 2 легких случая КВЭ. В то же время у непривитых лиц было зарегистрировано 27 случаев этой инфекции, 7 из которых закончились летальным исходом. [81,82] Несмотря на очевидную эпидемиологическую эффективность, вакцина вызывала неблагоприятные побочные действия у привитых лиц, что диктовало необходимость поиска более безопасных подходов в разработке новой вакцины. Этот период разработки новых путей создания вакцины был относительно длительным и растянулся до конца 50-х годов XX века [114,125,130].

Разработка в 1950-1960-х годах вакцины против КВЭ с применением культуры клеток куриных эмбрионов для репродукции вируса явилась значительным шагом к улучшению качества вакцинного препарата (вакцины II поколения) [81,89,161]. 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, антигенно близкого естественно аттенуированному штамму TP-21 вируса Лангат [11,12,116]. Штамм Еланцев был изолирован из крови человека на территории Сибирского региона. Из-за тяжелых осложнений у 35 привитых в процессе массового применения живой вакцины она была отменена [81]. Эти разработки не нашли дальнейшего практического применения, однако были определены научные подходы к созданию таких вакцин и критерии оценки их безопасности: при внутримозговом введении обезьянам не должно быть не только клинических, но и патоморфологических признаков поражения ЦНС. Продолжаются работы по поиску наиболее безопасных и высокоэффективных вакцин [20,21,22,24,84] нового поколения на основе современных генно-инженерных технологий. Заслуживают внимания работы по созданию в качестве вакцинного препарата рекомбинантной ДНК, содержащей гены E и NS1 ВКЭ [116].

В 1961-1966 гг. на территории ряда областей Западной Сибири Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР были проведены широкомасштабные контролируемые эпидемиологические опыты по изучению эффективности вакцинопрофилактики КВЭ, которые выявили высокую эпидемиологическую эффективность иммунизации культуральной инактивированной вакциной. Данные, представленные Д.К. Львовым и соавт. в 1960-х годах [81,82], продемонстрировали возможность эффективного применения инактивированной культуральной вакцины для профилактики КВЭ в высоко эндемичных районах [24,39]. В 1980-х годах был разработан вариант концентрированной, очищенной и лиофилизированной вакцины [22,23,115,116,130,133,]. В полевых испытаниях установлена ареактогенность и высокая иммунологическая эффективность этой вакцины [22]. Технология очистки в последние годы была усовершенствована и в настоящее время вакцина практически не содержит балластных белков (вакцины III поколения) [24,55].

Все вакцины, используемые в настоящее время, имеют одинаковую технологию репродукции ВКЭ в культуре клеток куриного эмбриона с последующей инактивацией вируса с помощью формальдегида [24,133].

Концентрирование и очистка вируса производится методом градиентного ультрацентрифугирования или методом хроматографии с гельфильтрацией через макропористое стекло. В качестве адьюванта во всех вакцинах применяют гидроокись алюминия [165]. Несмотря на схожесть технологии производства, эти вакцины имеют свои особенности. В австрийской [153,154] и в российской вакцинах для сохранения активности препарата применяют человеческий сывороточный альбумин [48,49,50,51,52,158], который не только стабилизирует вирусный антиген, но и смягчает действие на иммунную систему других компонентов вакцины, в первую очередь, адьюванта – гидроокиси алюминия [158]. И только немецкая вакцина против КВЭ не содержит дополнительных стабилизаторов (полижелатин и альбумина), что выгодно отличает ее от других вакцинных препаратов, так как исключает нежелательные аллергические реакции, а также возможность передачи опасных инфекций с донорским человеческим альбумином [21,24,49,50,74,75,155,174].

В характеристике вакцин основной частью является степень очистки их от чужеродных белков, которые являются основными факторами реактогенности [84]. Белковые компоненты вакцины могут состоять из гетерологичного белка куриного эмбриона, гомологичного сывороточного альбумина и специфического белка – антиген вируса клещевого энцефалита. Требования к вакцинным препаратам по очистке их от белковых включений постоянно усиливаются [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 инструкции по применению вакцины Клещ-Э-Вак (для взрослых) и вакцины клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой ФГУП ПИПВЭ им. М.П. Чумакова, указано, что в одной дозе вакцинного препарата содержится не более 25 мкг белка [48,51]. В инструкции по

применению вакцины «ФСМЕ-ИММУН-Инжект» этот показатель не обозначен [49]. В то же время в инструкции по применению вакцины «Энцефир®» указано, что в одной дозе вакцины содержится белок куриного эмбриона не более 0,5 мкг, альбумин человека донорский - не более 250 мкг [52]. Немецкая вакцина «Энцекур® Взрослый», технология которой улучшена в 1998-2001 гг. в соответствии с европейскими стандартами качества вакцинных препаратов [21,134,173,174,175], не содержит стабилизаторы белковой природы, как указано в инструкции по применению. Это предопределяет более благоприятное течение поствакцинального периода у привитых лиц [50,55,74,88,108,154].

Другой не менее важной особенностью свойств вакцин является количественное содержание антигена ВКЭ. Вакцина «ФСМЕ-ИММУН-Инжект» содержит от 2,0 до 3,5 мкг/доза [22,49,156,158], вакцина ИПВЭ РАМН – 0,9-1,5 мкг/доза [48]. Создатели немецкой вакцины «Энцекур®Взрослый» придают большое значение концентрации специфического антигена ВКЭ, которая строго соответствует определенной дозе: для вакцины «Энцекур® Взрослый» - 1,5 мкг, а для «Энцекур® Детский» - 0,75 мкг [50,154,174]. В настоящее время в России для вакцинации населения имеется 6 препаратов [30,151,153,154,155,156].

Производители вакцин клещевого вирусного энцефалита используют различные вакцинные штаммы вирусов клещевого энцефалита, которые относятся к двум подтипам – дальневосточному и европейскому [20,21,24].

Противопоказания к применению всех вакцин сходны - тяжелые аллергические реакции в анамнезе на куриный белок, лекарственные вещества, а также аутоиммунные заболевания, острые лихорадочные заболевания, беременность и лактация, тяжелые соматические заболевания (туберкулез, ревматизм, эпилепсии, выраженные эндокринные нарушения, хронические заболевания почек, печени и других органов в период обострения, злокачественные новообразования, болезни крови) [49,50,51,52,84].

Все используемые сегодня вакцины приготовлены по сходной технологии, но из различных штаммов вируса клещевого энцефалита, принадлежащих к дальневосточному (Софьин и 205) и западноевропейскому (Найдорфл и К23)

субтипам этого возбудителя [30,39,55,94]. Ранее было показано, что эти вакцинные препараты способны защищать человека от географически удаленных штаммов различных субтипов вируса клещевого энцефалита [21,44,45,75,94]. Изучение иммунологической эффективности вакцин обычно проводилось с одним или двумя представителям каждого субтипа вируса клещевого энцефалита [122,141,155]. Однако известно, что в эндемичных по КВЭ регионах штаммовый пейзаж вирусной популяции значительно различается [55,94,95]. Кроме того, остается до конца неизученным вопрос о степени иммунологической эффективности при использовании комбинации вакцин российского и западноевропейского производства.

Разнообразие вакцинных препаратов постоянно порождает вопросы о рациональном выборе средства для иммунопрофилактики КВЭ, и предполагает углубленное изучение таких параметров вакцин, как: [30,137,175]

- Широта спектра действия, т.к. для успешной эффективной профилактики заболевания вакцина должна обеспечивать высокие титры нейтрализующих антител против широкого спектра различных изолятов вируса клещевого энцефалита [94,95,122,144,148,155].

- Иммуногенность - уровень антител после курса вакцинации должен быть как минимум тождественным таковому у лиц с естественно приобретенным иммунитетом [156,158].

- Длительность и напряженность специфического иммунного ответа - титр специфических нейтрализующих антител должен оставаться стабильно высоким через 3-5 лет после законченного первичного курса вакцинации [165, 174, 176].

- Профиль безопасности - вакцина должна иметь хорошую переносимость, не содержать консервантов и стабилизаторов белкового происхождения. Особенно, если речь идет о детской вакцине [74,175].

- Гибкость схем - вакцинация против КВЭ может потребоваться в любое время года, а не только в преддверии наступления «горячего» сезона. Поэтому инструкции по применению должны предусматривать несколько вариантов схем вакцинации, подходящих для тех или иных случаев. [22,76,128,144].

При изучении иммунологической эффективности вакцинации против КВЭ остаются актуальными вопросы длительности сохранения защитного иммунитета у привитых лиц и сроках проведения ревакцинации. В отдельных зарубежных исследованиях показано, что высокий уровень сероконверсии в разных серологических реакциях, сохраняется у 97% привитых вакциной «Энцекур®Взрослый» спустя 3 года и 5 лет после завершения курса вакцинации от КВЭ [162]. Rendi-Wagner P. с соавт. показал что 86-96% обследуемых лиц, через 5-6 лет после ревакцинации, имели протективный уровень антител к КВЭ, который был ниже у лиц старше 60 лет [165]. Все выше перечисленное, несомненно, указывает на высокую иммунологическую эффективность вакцинации, однако требует дальнейшего изучения в целях определения оптимальной схемы иммунизации [73].

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения, вакцинация против КВЭ показана всем группам населения, проживающим на эндемичных территориях [152,154,172,175].

К сожалению, в нашей стране, многие регионы которой являются высокоэндемичными по КВЭ, процент охвата прививками населения до настоящего времени остается невысоким [85,93]. По данным Г.Г. Онищенко в РФ прививки против КВЭ ежегодно получали от 2,5 до 3 млн. человек, в то же время в последние годы на отдельных эндемичных территориях наблюдается снижение объемов вакцинации [97].

Многие авторы отмечают необходимость коренным образом пересмотреть стратегию вакцинопрофилактики КВЭ в нашей стране, которая раньше была направлена на защиту лиц, профессионально связанных с лесом [37,39,55,72,76,83]. Успех специфической профилактики КВЭ может быть достигнут только при значительном увеличении охвата вакцинацией населения эндемичных районов [31,55,108,109,110,119].

При этом возникает необходимость определения тактик борьбы с КВЭ, особенно при организации мероприятий по вакцинопрофилактике населения [31,55,110].

Позитивный опыт в проведении массовой вакцинации против КВЭ имеется в Австрии [119,153], где вакцинация была начата в 1981 г. Доля охвата прививками населения ежегодно увеличивалась и превышала в отдельных высокоэндемичных районах Австрии 90%, благодаря этому в Австрии произошло значительное и устойчивое снижение заболеваемости КВЭ в тех регионах, где ранее регистрировался ее высокий уровень [110,135]. В сравнении с Чешской Республикой, где охват населения составлял около 10%, а заболеваемость КВЭ оставалась одним уровне и достигала в отдельные годы более 700 случаев в год, в Австрии, в то же время, число заболевших не превышало 50-100 человек в год [133,134,135,153]. Таким образом, проведенные мероприятия по вакцинопрофилактике КВЭ показали в Австрии высокую клинико-эпидемиологическую эффективность вакцинации против КВЭ в пределах отдельно взятой эндемичной страны [135,143,144,153].

На сегодняшний день тенденция политики в области вакцинопрофилактики КВЭ в эндемичных странах выглядят следующим образом (Европейский совет экспертов по клещевому вирусному энцефалиту «TBE New: paradigms in a changing vaccination environment», Вена, 3-4 февраля 2011 г.) [83]:

- Вакцинация против КВЭ является частью официальной государственной программы вакцинации, только в Австрии, Финляндии, Германии, Венгрии, Италии, Латвии, России, Словении и Швейцарии.

- В 17 странах здравоохранение предлагается вакцинацию на выбор и рекомендует, но не покрывает медицинской страховкой (Бельгия, Болгария, Чехия, Эстония, Великобритания, Норвегия и др.).

- 15 из 26 (в 2008 году: 13 из 22) стран имеют более или менее официальные рекомендации по вакцинации против КВЭ для лиц, направляющихся в эндемические районы (Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Латвия, Литва, Швейцария и др.) [37,135].

Однако ни в одной стране мира нет узаконенной схемы иммунизации населения против КВЭ, включенной в Календари профилактических прививок эндемичных стран, кроме того отсутствует достаточная законодательная и

нормативная база. А эффективность вакцинопрофилактики КВЭ ставиться под сомнение, так, по мнению Э.И. Коренберга, данные о высокой эффективности и рентабельности прививок при инфекциях с аэрогенным и гемоконтактным механизмом передачи переносятся на природно-очаговые инфекции, при которых, как известно, человек лишь случайное звено в цепи циркуляции вируса в естественных экосистемах или биологический тупик. При этом существующие вакцины, за редким исключением (туляремийная вакцина) по ряду причин вряд ли способны повлиять на общий уровень заболеваемости большинством природно-очаговых инфекций [63,64]. Другие исследователи (Злобин В.И.), доказывают, что контроль за заболеваемостью КВЭ с помощью вакцинопрофилактики реален [31,39,55,58,59,110].

В тоже время, принятие адекватных управленческих решений для формирования стратегии и тактики по снижению заболеваемости возможно на основе анализа эпидемиологических закономерностей, тенденций влияния факторов риска на условия и причины возникновения заболеваний [34,37,93,117]. Поэтому, одной из актуальных проблем является организация и усовершенствование системы эпидемиологического надзора и контроля за КВЭ. Методологической основой для комплексного изучения природно-очаговых инфекций является система эпидемиологического надзора [7,8,9,10]. Эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями определяется как система слежения за динамикой эпидемического процесса и влияющими на его качественные и количественные характеристики факторами с целью разработки рациональных, научно обоснованных мер борьбы и профилактики, а также эпидемиологического прогнозирования [117]. В методическом отношении эпиднадзор основывается на эпидемиологической диагностике [8,9,10].

Б.Л. Черкасский выделял в системе эпидемиологического надзора за зоонозами два структурных блока: 1) оперативное слежение за заболеваемостью животных и людей, основной задачей которого является получение оперативной информации об эпизоотолого-эпидемиологической обстановке в целях принятия мер по снижению интенсивности или ликвидации эпидемического и

эпизоотического процессов; 2) углубленное эпидемиологическое наблюдение за эпидемическим и эпизоотологическим процессами, основной задачей которого является поиск рациональных и высокоэффективных методов профилактики борьбы с зоонозами [9,123].

Эпизоотолого-эпидемиологический надзор за КВЭ включает в себя 3 подсистемы: информационную, диагностическую и управленческую [10]. Информационная подсистема обеспечивает сбор данных о состоянии и тенденциях развития эпидемического процесса, причинах и условиях, его поддерживающих (социальный, природный факторы). Она реализуется через эпидемиологический, микробиологический, иммунологический и социально-экологический мониторинги [117,123].

Правильно организованная информационно-диагностическая деятельность обеспечивает обоснованные управленческие решения, направленные на факторы, поддерживающие эпидемический процесс [110,117]. На современном этапе информационно-диагностическая деятельность требует автоматизации и разработки специальных программных средств, позволяющих хранить и использовать весь массив информационных данных, получаемых в ходе проведения эпизоотологического и эпидемиологического мониторинга, а также проводить оперативную их диагностику, с целью внедрения на эндемичных территориях профилактических мероприятий [55,110].

Таким образом, высокие показатели заболеваемости КВЭ взрослого и детского населения, рост доли тяжелых клинических форм инфекции на эндемичных территориях, требует сегодня научного обоснования стратегии и тактики вакцинопрофилактики КВЭ на эндемичных территориях, а также определение минимального возраста начала иммунизации, оптимального интервала между ревакцинациями и совершенствования системы эпидемиологического надзора и контроля.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена в период с 2005 по 2012 гг. на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

2.1. Материалы исследования

№ 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/у)	1990- 2012	12165
3.	Случаи заболевания КВЭ привитых (экстренные извещения ф. N058/у, истории болезни ф. N003/у)	2000- 2012	721
4.	Сведения о профилактических прививках против КВЭ (ф. N005)	1996- 2012	876300 ежегодно
5.	Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против КВЭ (форма статистического наблюдения Свердловской области N6)	2000- 2012	3330167
6.	Материалы энтомологических обследований территории Свердловской области на заклещевленность	1990- 2012	23 (отчета)

1	2	3	4
7.	<p>Данные лаборатории контроля за биологическим фактором ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» по исследованию (ИФА)</p> <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

2.2. Методы исследования

В рамках проведения научной работы и в соответствии с программой исследования были использованы сплошные методы формирования статистической совокупности, эпидемиологический клинический, иммунологический, статистический и математический методы, позволяющие всесторонне проанализировать изучаемые явления.

2.2.1. Эпидемиологический метод исследования (описательно-оценочный)

Для оценки эпидемиологических особенностей КВЭ за период с 1990 по 2012 гг. проведён многолетний ретроспективный анализ заболеваемости КВЭ в целом по Свердловской области, среди совокупного населения и в отдельных возрастных группах, с определением основных путей передачи.

Анализ современных эпидемиологических особенностей КВЭ в Свердловской области включал изучение:

- многолетних данных по численности переносчиков КВЭ,
- степени зараженности иксодовых клещей ВКЭ,
- основных механизмов и путей передачи ВКЭ,
- многолетней динамики числа лиц, пострадавших от укусов клещей,
- многолетней динамики заболеваемости КВЭ,
- возрастной структуры заболеваемости,
- структуры клинических форм заболевания,
- многолетней динамики заболеваемости различными клиническими формами КВЭ,
- многолетней динамики летальности и смертности от КВЭ. - прививочного анамнеза лиц, заболевших КВЭ.

Углубленный анализ особенностей заболеваемости КВЭ проводился по данным расширенных экстренных извещений на каждый случай заболевания.

В ходе проведения исследования был определен среднемноголетний уровень, с вычислением средней ошибки показателя:

- числа лиц, пострадавших от укусов клещей среди всего населения и среди детей до 14 лет,
- заболеваемости КВЭ среди всего населения и детей, в возрасте до 14 лет, в т.ч. детей в возрасте 0-2, 3-6, 7-14 лет,
- заболеваемости различными формами КВЭ,
- летальности и смертности от КВЭ

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, среднемноголетний уровень заболеваемости. (Беляков В.Д., 1967 г., Бессмертный Б.С., 1961 г., Мерков А.М., 1974 г., Шляхов Э.Н., 1983 г., Попов В.Ф., 1983 г.)

Изучена корреляционная связь между:

- количеством лиц, покусанных клещами и заболеваемостью КВЭ,
- заболеваемостью и смертностью от КВЭ,
- заболеваемостью и охватом прививками против КВЭ.

Эпидемиологический анализ заболеваемости проводился с использованием программных средств «АРМ – эпидемиолога», «Автоматизированная система эпидемиологического мониторинга» и «Анализ популяционной заболеваемости».

Изучение широты проведения прививок против КВЭ среди различных групп населения, осуществлялось с использованием программного средства «Вакцинопрофилактика», которое включала в себя программные средства по контролю за состоянием привитости населения: «АРМ-иммунолога» – на поликлиническом уровне и «АРМ- прививки» – на уровне филиалов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области».

2.2.2. В рамках **клинического метода исследования**, проведено изучения особенностей заболеваемости лиц, привитых и непривитых против КВЭ, структуры их клинических форм за период с 2000 по 2012 гг., с использованием историй болезни в части осмотра, результатов лабораторных исследований, данных анамнеза.

Дизайн исследования: В ходе проведения исследования все пациенты, заболевшие КВЭ, были разделены на две группы – привитые и непривитые против КВЭ:

1. Группа привитых включала заболевших КВЭ, в анамнезе которых были документально подтвержденные сведения о проведенных профилактических прививках против КВЭ:

- наличие законченной схемы иммунизации против КВЭ (вакцинальный комплекс и одна или несколько ревакцинаций), с указанием даты постановок прививок, серии и номера вакцинного препарата КВЭ,

- проведение схемы иммунизации в соответствии с инструкцией по применению, использованных вакцин КВЭ

2. Группа непривитых включала пациентов, в анамнезе которых отсутствовала информация о получении неполного курса прививок против КВЭ.

С целью расчета заболеваемости КВЭ в показателях на 100 тысяч привитых и непривитых, использовались данные годовой отчетной формы статистического наблюдения Свердловской области № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против КВЭ» (Приложение, табл.2), включенные в программное средство «Прививки», разработанное ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области».

Диагноз КВЭ считался подтвержденным, на основании данных эпидемиологического анамнеза, результатов клинической, лабораторной диагностики:

1. Эпидемиологический анамнез включал информацию о случаях присасывания клещей, употреблении сырого козьего или коровьего молока,

нахождение в очаге КВЭ с апреля по октябрь, данные о наличии или отсутствии прививок против КВЭ;

2. В клиническом анамнезе рассматривались такие критерии, как:

- инкубационный период заболевания длительностью от 1-2 до 20-30 суток, в среднем $12,6 \pm 10,7$ дней;

- наличие одноволнового (подъемом температуры за 1-2 дня свыше 38-39С, и сохранение лихорадки в течение $9,5 \pm 5,5$ суток), двухволнового (2 подъема температуры с межлихорадочным периодом от 2 до 30 суток) или ремиттирующего лихорадочного периода;

- наличие клинических синдромов заболевания КВЭ - общеинфекционного синдрома (синдрома системного воспалительного ответа), менингеального синдрома и различных синдромов поражения нервной системы;

3. Основным методом лабораторного подтверждения диагноза КВЭ был метод ИФА парных сывороток крови и ликвора, по результатам которого определялся титр вируснейтрализующих антител к ВКЭ (IgM и IgG), диагноз КВЭ считался подтвержденным:

1) при регистрации в парных сыворотках крови:

- положительных IgM к ВКЭ в одной или двух парных сыворотках крови (с коэффициентом позитивности выше 1,0), при положительных IgG к ВКЭ в титрах 1:100 и выше,

- отрицательных IgM к ВКЭ и сероконверсии IgG к ВКЭ (4-х кратном нарастании или снижении),

- положительные IgM к ВКЭ с динамикой коэффициента позитивности в сторону увеличения или снижения, при отрицательных титрах IgG к ВКЭ;

2) при выявлении в ликворе IgM к ВКЭ или IgG к ВКЭ.

4. Верификация диагнозов ОКЭ у лиц, привитых против КВЭ, проводилась на инфекционных комиссиях организованных нами на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» совместно с Областным центром клещевых инфекций ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Городским центром клещевых инфекций г.

Екатеринбурга ООО МО «Новая больница», в состав Комиссии входили врачи неврологи, эпидемиологи, вирусологи, инфекционисты. Особое значение при установлении диагноза КВЭ имел прививочный анамнез и результаты серологических исследований парных сывороток крови.

5. С целью сравнения клинических проявлений КВЭ между группами привитых и непривитых заболевших КВЭ, мы разделили каждую из них на 3 подгруппы, в зависимости клинической формы заболевания:

- 1-ая подгруппа включала пациентов, перенесших лихорадочную форму КВЭ,
- 2-ая подгруппа включала пациентов с менингеальной формой КВЭ,
- 3-я подгруппу – пациенты с очаговой формой КВЭ.

2.2.3. Клинико-иммунологические методы исследования.

За период с 2009 по 2012 гг. на базе лаборатории контроля за биологическим фактором ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» проведено исследование длительности и напряженности постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинаций.

Объемы исследования были утверждены совместными приказами Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области «Об организации лабораторного контроля за биологическим фактором на территории Свердловской области».

Обработку результатов лабораторных исследований проводили с использованием журналов регистрации и отчетов по серологическим, лаборатории контроля биологического фактора ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области».

В ходе исследования нами осуществлялся серологический контроль уровня специфических антител к ВКЭ (IgG) методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Вектор Бест» (Новосибирск).

Материалом для исследования послужили сыворотки крови 657 человек, привитых против КВЭ.

В исследование были включены лица, соответствующие следующим критериям:

- возраст старше 20 лет,
- документально подтвержденный полный курс прививок против КВЭ,
- интервалы времени, прошедший 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 исследования были разделены на группы, в зависимости от стадии иммунизации:

- после первой ревакцинации - 358 человек;
- после второй ревакцинации - 153 человека;
- после третьей ревакцинации - 86 человек;
- после четвертой ревакцинации - 60 человек.

В каждой группе мы определяли удельный вес серопозитивных и серонегативных лиц к КВЭ, а также среднюю геометрическую титра (СГТ) IgG к ВКЭ.

Серопозитивными считались лица, в сыворотке которых специфические антитела к ВКЭ (IgG) находились в титре 1:100 и выше.

2.2.4. Иммунологический метод исследования

Для определения инфицированности иксодовых клещей, полученных от покусанного населения и партий клещей, собранных в природных станциях, использовали метод иммуноферментного анализа.

Перед постановкой ИФА обработку клещей проводили 70%-ным раствором этилового спирта, затем высушивали фильтровальной бумагой и помещали в пробирку «Эппендорф», в течение 20 минут выдерживали пробирку с клещом помещали в емкость с жидким азотом и замораживали. Замороженного клеща растирали в пробирке металлической палочкой, затем добавляли 210 мкл

раствора для разведения образцов, перемешивали до получения однородной суспензии. После чего в течение 5 минут центрифугировали при скорости 3000 оборотов в минуту. Для анализа использовали супернатант.

Для проведения ИФА использовали диагностикумы фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), наборы которых были рассчитаны на проведение 96 анализов вместе с контролями. Постановка осуществлялась в течении суток (24 часов) от времени поступления клещей, с использованием одноразовой посуды. Все компоненты тест-системы, перед постановкой реакции, выдерживались в течение часа при температуре 18-25°C. Регистрация результатов проводилась сразу после постановки реакции с помощью спектрофотометра на длине волны 450 нм.

Результат считался положительным, если значение оптической плотности (ОП) в соответствующей лунке было равно или превышало критическое значение, которое вычислялось по формулам:

$$\text{Если } \text{ОП}_{\text{срК}^-} \geq 0,1 \text{ о.е.}, \text{ то } \text{ОП}_{\text{крит}} = \text{ОП}_{\text{срК}^-} \times 2$$

$$\text{Если } \text{ОП}_{\text{срК}^-} < 0,1 \text{ о.е.}, \text{ то } \text{ОП}_{\text{крит}} = \text{ОП}_{\text{срК}^-} + 0,1$$

Исследования проводились зарегистрированными тест-системами в соответствии с протоколом стандартизованной операционной процедуры иммуноферментного исследования, проводимого на базе вирусологического отделения ЛКБФ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области».

2.2.5. Методы статистической обработки результатов исследований.

Анализ результатов выполненных исследований проводился на персональном компьютере IBM® (MS Windows® XP) с помощью пакета прикладных программ Microsoft® Office 2010. Математическая обработка полученных данных проведена с помощью прикладного пакета программ «Statistica» (версия 6.0, StatSoft Inc, 2001):

1) Статистическая обработка полученных результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики - 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. Для оценки направления и силы корреляционной связи рассчитывался Коэффициент корреляции (r) и средняя ошибка коэффициента корреляции (m_r) по следующим формулам:

$r_{xy} = \sum d_x * d_y / \sqrt{(\sum d_x^2 * \sum d_y^2)}$, где r_{xy} - коэффициент корреляции, x и y – коррелируемые ряды, d_x и d_y – отклонения каждого из этих показателей от средних.

$m_r = \frac{1 - r^2}{\sqrt{n}}$, где r - коэффициент корреляции, n - число парных членов в рядах.

Корреляция считалась достоверной, если не менее чем в 3 раза превышала свою среднюю ошибку.

2) Оценку эпидемиологической эффективности иммунизации против КВЭ проводили на основании сопоставления интенсивных показателей суммарной заболеваемости КВЭ в опытной (привитое население) и контрольной (непривитое население) группах. Коэффициент фактической эффективности (КФЭ) иммунизации проив КВЭ рассчитывался по формуле: $КФЭ = 100 * (P1 - P2) / P2$, где $P1$ – показатель заболеваемости в контрольной группе, $P2$ – показатель заболеваемости в опытной группе.

3) Результаты исследований напряженности постпрививочного иммунитета к ВКЭ были математически обработаны с определением средней геометрической титра (СГТ) антител, для этого абсолютные значения титров антител к ВКЭ (IgG) были переведены в логарифмы с основанием 2:

$$\log_2 \text{СГТ} = \frac{(\log_2(100) \cdot n_1 + \log_2(200) \cdot n_2 + \log_2(400) \cdot n_3 + \log_2(800) \cdot n_4 + \log_2(1600) \cdot n_5 + \log_2(3200) \cdot n_6)}{(n_1 + n_2 + n_3 + n_4 + n_5 + n_6)}$$

$\text{СГТ} = 2^{\sqrt{\log_2 \text{СГТ}}}$, где $n_{1,2,3,4,5,6}$ - число наблюдений, соответствующих тирам IgG.

2.2.6. Метод математического моделирования.

С целью определения оптимального интервала между ревакцинациями, нами был использован метод математического моделирования, с построением уравнения логарифмической регрессии ($y = m \cdot \ln(x) + b$) и определением интервала времени, в течение которого произойдет снижение СГТ IgG к ВКЭ до уровня ниже минимального.

За минимальный уровень бала принята величина СГТ IgG к ВКЭ равная 100,0. Для построения модели были использованы показатели СГТ IgG к ВКЭ всех пациентов после RV1, RV2, RV3, RV4, через 4,5,6,7,8 лет. Достоверность прогноза длительности интервала между ревакцинациями оценивалась по величине коэффициента детерминации (R^2), чем ближе R^2 был к единице тем, меньше была разница между прогнозируемыми и экспериментально полученными данными. Единицы измерений приведены в системе СИ.

2.2.7. Энтомологический метод исследования.

Учет половозрелых клещей 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.

Одновременно учитывались клещи, нападающие на учетчика, поэтому учетчик одевался в противоклещевой костюм.

Учет проводился на стационарных маршрутах и при разовых (рекогносцировочных) обследованиях. Пройденное расстояние определялось путем подсчета заранее вымеренных шагов.

В связи с особенностями суточного хода активности половозрелой фазы учет проводился в периоды ее максимума: в ясные дни — утром, от момента высыхания росы до наступления дневной жары (примерно с 8 до 11 ч), и вечером, после спада жары до наступления сумерек или вечернего понижения температуры (примерно с 17 до 20 ч); в пасмурные дни при отсутствии полуденной жары с 10 до 20 ч. Обилие клещей выражалось числом особей, напавших на учетчика и флаг на 1 км пути.

ГЛАВА 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

3.1. Характеристика территории Свердловской области как гиперэндемичного очага клещевого вирусного энцефалита

Основными критериями эндемичности территории Свердловской области являются: ежегодная регистрация случаев укусов клещами населения, случаев заболеваний КВЭ и летальных исходов от КВЭ. В ходе многолетнего энтомологического мониторинга на всех административных территориях Свердловской области обнаружены иксодовые клещи, инфицированные вирусом клещевого энцефалита.

С целью изучения переносчиков КВЭ на территории Свердловской области нами проведены многолетние наблюдения, в результате которых выявлено, что в различных ландшафтных подзонах иксодовые клещи представлены шестью видами: *Ixodes persulcatus*, *I. Trianguliceps*, *I. Apronophorus*, *I. Lividus*, *D. Reticulatus* и *D. Marginatus*. (Рис.1)

Доминирующим среди них практически во всех ландшафтах области является клещ *I. Persulcatus*, доля которого составляет 96,6%.

На территории Свердловской области цикл развития одного поколения клещей занимало в среднем 3 года. *I.persulcatus* — треххозяинный вид с многолетним циклом развития. Сезонный ход активности имаго выражался одновершинной кривой, начало которой приходится на время таяния снега, максимум — на конец мая и начало июня, окончание — на июль — август. Ход численности может изменяться под влиянием микроклимата разных типов местообитаний и погоды в отдельные сезоны.

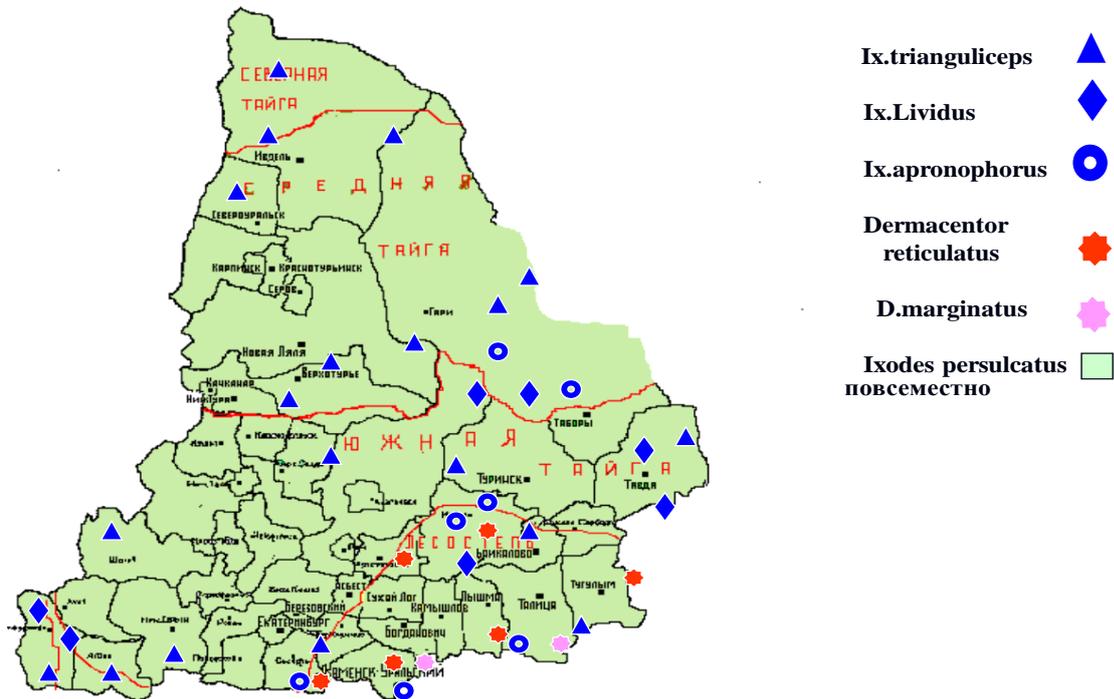


Рисунок 1. Видовой состав иксодовых клещей распространенных на территории Свердловской области.

Степень потенциальной эпидемиологической опасности лесопокрытой территории области не одинакова. Для зон массового распространения клещей характерно обилие осадков. В зависимости от климатических условий отмечается приуроченность очагов КВЭ к определенным растительным формациям.

По данным проведенного энтомологического мониторинга за переносчиком ВКЭ нами установлено, что средняя численность клещей по стационарным пунктам наблюдения в разные годы изучаемого периода была неодинакова и составляла от 23,7 до 7,2 экз. на флаго/км, значительно превышая показатели заклещевленности по разовым маршрутам, где средняя численность клещей колебалась от 9,4 до 1,4 экз. на флаго/км. По разовым маршрутам заклещевленность имела два 3-х годовичных подъема, которые соответствовало по времени циклу развития одного поколения клещей, рис. 2.



Рисунок 2. Динамика средней численности иксодовых клещей в Свердловской области (2002-2012гг).

Многолетние энтомологические наблюдения показали, что наиболее заклещевленной была территория подзоны южной горной, равнинной и предгорной тайги, широколиственно-хвойнотаежных и осиново-березовых лесов, где заклещевленность составляла $12,2 \pm 0,8$ — $21,5 \pm 0,4$ экземпляра на флаго/км, а численности клещей в различных лесных формациях каждой ландшафтной подзоны имела различия (от $5,0 \pm 0,8$ до $31,0 \pm 3,6$ экземпляров на флаго/км - подзона южной предгорной тайги), табл.1, что свидетельствовало о диффузном распространении фонового вида переносчика КВЭ на территории области.

Таблица 1 - Средняя численность клещей по лесорастительным зонам в 2002-2012 гг. на флаго /км (по разовым маршрутам)

<i>Лесорастительные подзоны</i>	2012	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005	2004	2003	2002
ЛЕСНАЯ ЗОНА											
Подзона средней горной тайги	0,4	0,7	6,0	1,4	0,0	_*	-	-	-	-	-
Подзона средней предгорной и равнинной тайги	0,6	1,2	1,2	1,5	1,3	1,2	0,7	11,6	1,4	4,0	4,5
Подзона южной средней предгорной и равнинной тайги	0,6	1,8	1,3	2,2	2,0	1,4	1,0	9,8	6,3	5,7	8,4
Подзона южной горной тайги	0,8	1,1	0,7	1,5	1,8	2,01	1,8	5,6	8,2	5,9	11
Подзона широколиственно-хвойнотаёжных лесов	0,7	1,3	0,1	6,3	3,0	1,2	0,9	8,0	7,5	-	-
ЛЕСОСТЕПНАЯ ЗОНА											
Подзона осиново-березовых лесов	0,4	3,2	2,0	2,3	2,4	1,4	0,7	8,0	6,7	5,1	14,3
Подзона северной лесостепи	6,6	4,9	0,1	1,4	26,7	17,5	2,4	4,3	1,0	-	-
Средняя численность по разовым маршрутам	1,4	2,0	1,6	2,4	5,3	4,1	1,3	7,9	5,2	5,2	9,6

* «-» в данные годы исследования численности клещей в отдельных лесорастительных зонах не проводились

Вся территория Свердловской области была ранжирована нами в зависимости от степени заклещевленности на зоны: с низкой численностью клещей – менее 10 экз. на флаго/км, средней численностью- 10-20 экз. на флаго/км и высокой численностью – более 20 экз. на флаго/км. При этом высокой заклещевленностью характеризовались как территории хозяйственной деятельности населения, так и малообжитые районы, рис. 3.

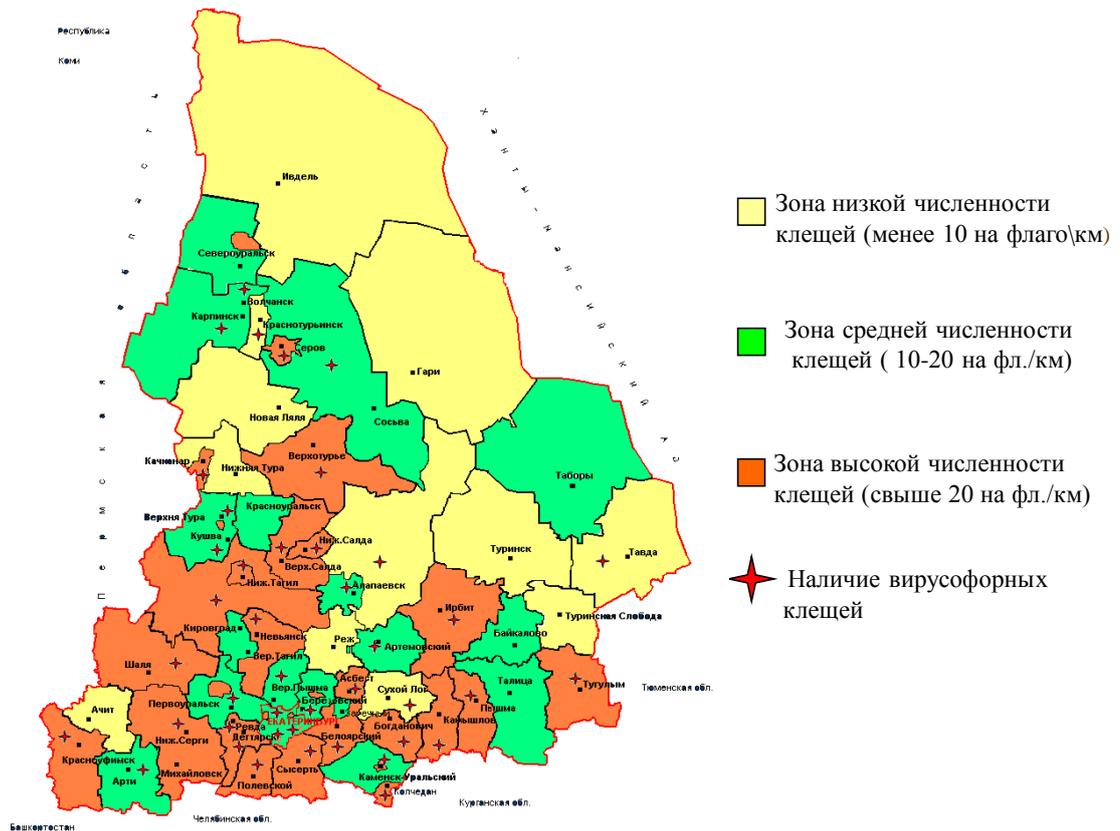


Рисунок 3. Ранжирование территории Свердловской области по средней численности клещей (по данным мониторинга 1990-2012 г.г.)

Изучение основных физико-географических факторов, определяющих распространение очагов КВЭ, показало приуроченность их к определенным ландшафтно-растительным территориям с наличием оптимальных условий для существования и фазового развития переносчиков возбудителя (питания и микроклимата).

С целью изучения вирусофорности переносчиков КВЭ нами ежегодно проводился анализ результатов лабораторных исследований партий клещей, собранных в ходе проведения энтомологических обследований территорий, и отдельных экземпляров клещей, сданных населением, пострадавшим от укусов.

За период исследования доля инфицированных партий клещей из природных станций была неодинакова и варьировала от 5,3% (1997 г.) до 33,97% (1990 г.), в среднем она составляла 12,3%, табл. 2.

Таблица 2 - Партии клещей, собранные из природных станций, положительные в ИФА к антигену ВКЭ, за период 1990-2012 гг.

Годы	Кол-во партий, абс.	Число положительных партий, абс.	Доля положительных партий клещей, %	%±2m
1990	368	125	34,0	4,9
1991	366	43	11,8	3,4
1992	239	54	22,6	5,4
1993	291	74	25,4	5,1
1994	312	62	19,9	4,5
1995	236	28	11,9	4,2
1996	251	23	9,2	3,6
1997	190	10	5,3	3,2
1998	193	35	18,1	5,6
1999	228	26	11,4	4,2
2000	112	11	9,8	5,6
2001	83	8	9,6	6,5
2002	180	25	13,9	5,2
2003	159	14	8,8	4,5
2004	227	50	22,0	5,5
2005	225	37	16,4	4,9
2006	263	30	11,4	3,9
2007	521	36	6,9	2,2
2008	435	37	8,5	2,7
2009	549	33	6,0	2,0
2010	493	34	6,9	2,3
2011	596	38	6,4	2,0
2012	664	52	7,8	2,1
Итого	7181	885	12,3	0,8

Наибольшая доля вирусофорных клещей от населения регистрировалась в 1990 г. (32,4%), 1993 г. (25,0%) и 1994 г. (24,2%), в среднем доля инфицированных клещей составляла 7,6%, табл. 3.

Таблица 3 - Количество клещей зараженных ВКЭ, снятых с населения, за период 1990-2012 гг.(абс, %)

Годы	Кол-во клещей, абс.	Число клещей зараженных ВКЭ от населения, абс.	Доля положительных клещей, %	%±2m
1990	6565	2124	32,4	1,2
1991	5881	349	5,9	0,6
1992	7635	610	8,0	0,6
1993	600	150	25,0	3,5
1994	534	129	24,2	3,7
1995	318	21	6,6	2,8
1996	2622	392	15,0	1,4
1997	2439	214	8,8	1,2
1998	1504	256	17,0	1,9
1999	1946	63	3,2	0,8
2000	2021	159	7,9	1,2
2001	2496	99	4,0	0,8
2002	1936	67	3,5	0,8
2003	3613	272	7,5	0,9
2004	3147	339	10,8	1,1
2005	3222	235	7,3	0,9
2006	2241	124	5,5	1,0
2007	5966	279	4,7	0,6
2008	6272	295	4,7	0,5
2009	8890	336	3,8	0,4
2010	7995	269	3,4	0,4
2011	10289	355	3,5	0,4
2012	12152	539	4,4	0,4
Итого	100284	7676	7,6	0,2

3.2. Динамика обращаемости населения по поводу присасывания клещей

На территории Свердловской области сезон обращений населения, за медицинской помощью по поводу присасывания клещей (сезон передачи клещевого вирусного энцефалита), начинается в первой - второй декаде апреля и заканчивается в первой декаде ноября. Наиболее продолжительные сезоны

возможного заражения ВКЭ регистрировались в 1996, 2006, 2010, 2011 года и составляли 216-219 дней, наиболее короткие по времени отмечались в 2001 г. (186 дней) и 2004 г. (177 дней), в среднем продолжительность сезона составляла 205 дней (табл.4).

Таблица 4 - Продолжительность периода передачи КВЭ 1994-2012 гг.

Годы	Дата регистрации первого укуса клеща	Дата регистрации последнего укуса клеща	Продолжительность периода, дни
1994	4 апреля	4 ноября	214
1995	3 апреля	1 ноября	212
1996	8 апреля	10 ноября	216
1997	7 апреля	23 октября	199
1998	1 апреля	15 октября	197
1999	2 апреля	27 октября	208
2000	20 марта	4 октября	198
2001	12 апреля	15 октября	186
2002	25 марта	12 октября	201
2003	1 апреля	13 октября	195
2004	16 апреля	10 октября	177
2005	14 апреля	7 ноября	207
2006	4 апреля	7 ноября	217
2007	1 апреля	15 октября	194
2008	31 марта	1 ноября	215
2009	30 марта	30 октября	214
2010	31 марта	2 ноября	216
2011	26 марта	31 октября	219
2012	6 апреля	6 ноября	214
Среднегодовой показатель	4 апреля	26 октября	205

За изучаемый период, в течение сезона на территории Свердловской области отмечался весенний пик регистрации присасывания клещей, который был связан с максимальной активностью клещей вида *Ixodes persulcatus* и приходился на вторую декаду мая - первую декаду июня. (рис. 4)

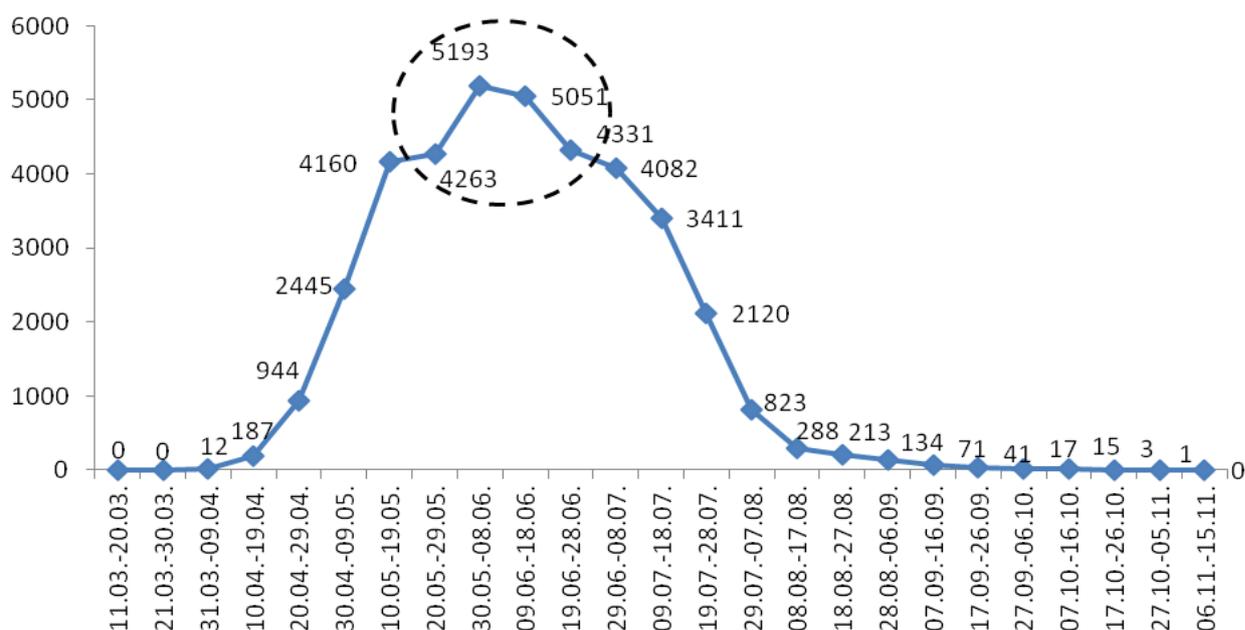


Рисунок 4. Подекадная динамика регистрации укусов клещей (абс. знач, чел.)

В юго-западных районах области нередко регистрировался второй пик присасывания клещей (летний), который был менее выражен и обусловлен активностью клещей вида *Dermacentor Reticulates* и *D. Marginatus*.

За изучаемый период многолетняя динамика числа лиц, покусанных клещами, в Свердловской области имела тенденцию к снижению, со среднегодовым темпом 2,03%, среднемноголетний показатель составляет $840,9 \pm 158,0$ на 100 тыс. населения.

Наибольшее количество лиц, пострадавших от присасывания клещей, было зарегистрировано в 1996 году, когда показатель покусанных составлял $2027,7 \pm 13,6$ на 100 тыс. населения и превышал СМУ ($840,9 \pm 158,0$ на 100 тыс. населения) в 2,4 раза ($p < 0,05$), а также в 2011 году – показатель покусанных был на уровне $1243,2 \pm 10,8$ на 100 тыс. населения и превышал в 1,5 раза СМУ ($p < 0,05$). Несмотря на тенденцию к снижению с 2007 по 2012 гг. отмечался рост числа обращений по поводу присасывания клещей, рис. 5

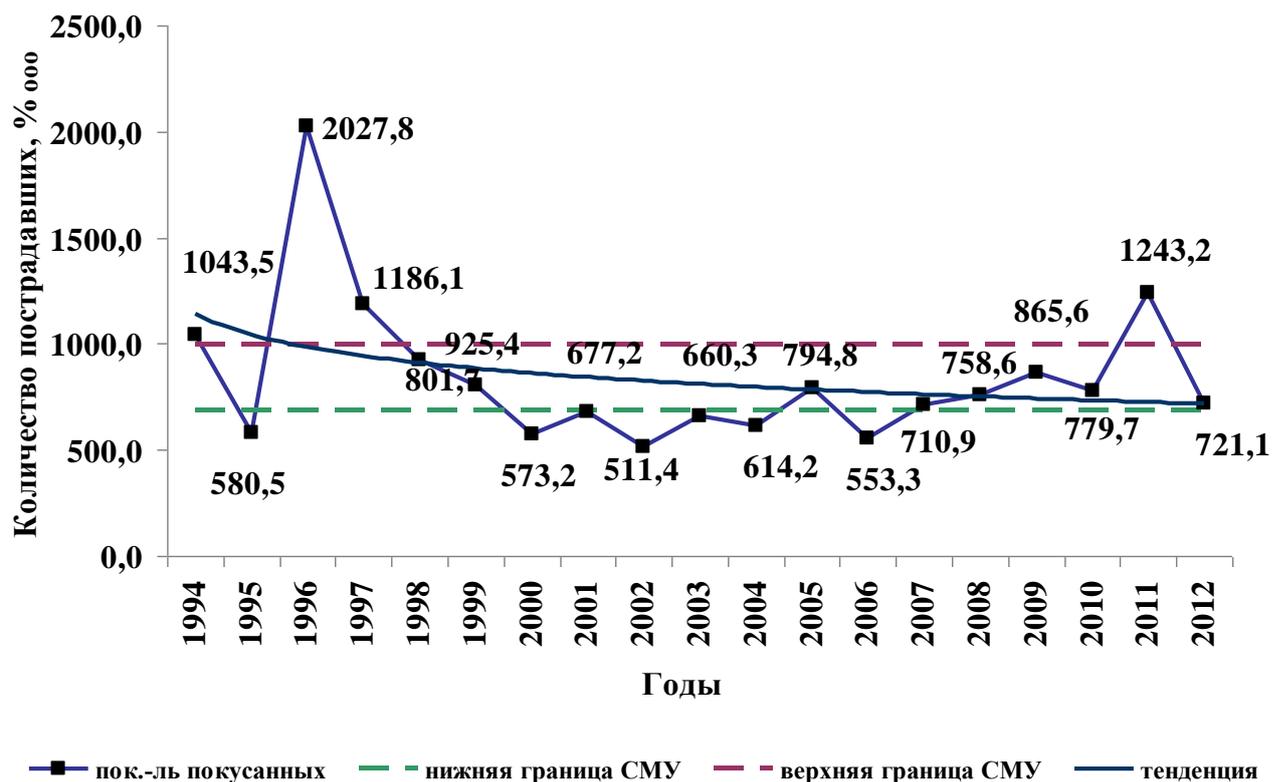


Рисунок 5. Динамика показателя лиц, пострадавших от присасывания клещей в Свердловской области за период с 1994 по 2012 гг.

Среди лиц, пострадавших от нападения клещей 77,0% составляли взрослые, 23,0% - дети в возрасте 0-14 лет.

Многолетняя динамика числа детей до 14 лет, пострадавших от нападения клещей характеризовалась периодическим подъемами и снижением показателей и повторяла динамику показателей покусанных всего населения, за исключением 2005 года, когда произошло увеличение числа лиц, покусанных клещами среди всего населения до показателя $794,8 \pm 8,4\text{‰}$, а среди детей отмечалось снижение обращений за медицинской помощью по поводу нападения клещей до показателя $739,9 \pm 18,8\text{‰}$, рис.6.

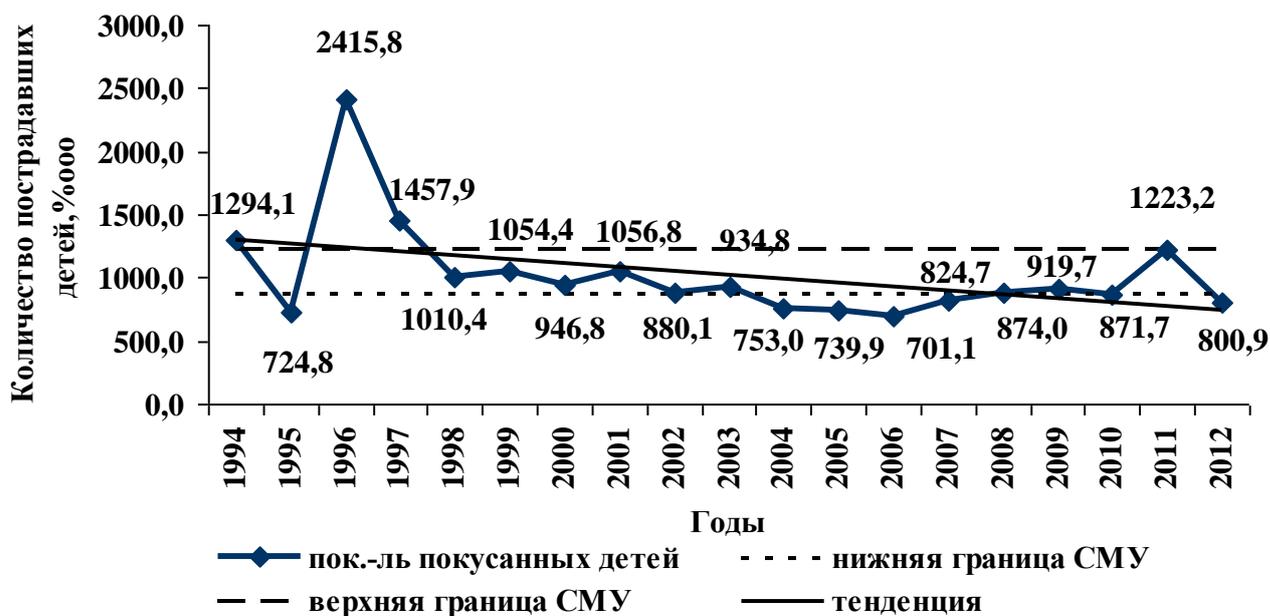


Рисунок 6. Количество детей в возрасте до 14 лет, пострадавших от присасывания клещей за период 1994 - 2012 гг.

Среднемноголетний показатель числа, детей, укушенных клещами составлял $1047,1 \pm 180,3$ на 100 тыс. контингента и не отличался от СМУ укушенных, среди всего населения – $840,9 \pm 158,1$ на 100 тыс. населения,.

3.3. Эпидемиологический анализ заболеваемости КВЭ в Свердловской области.

3.3.1. Многолетняя динамика заболеваемости

С целью изучения современных эпидемиологических особенностей КВЭ в Свердловской области нами проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости КВЭ в целом по Свердловской области за период с 1990 по 2012 годы.

Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ на территории Свердловской области имела волнообразный характер течения, с тенденцией к снижению со среднегодовым темпом 3,5%. Среднемноголетний уровень заболеваемости КВЭ за изучаемый период составлял $10,4 \pm 3,1$ на 100 тыс. населения.

Самый высокий уровень заболеваемости КВЭ отмечался в 1996 году, когда показатель составлял $43,0 \pm 2,0$ на 100 тыс. населения и в 4,2 раза превышал СМУ ($10,4 \pm 3,1$ на 100 тыс. населения), $p < 0,05$. Самый низкий показатель

заболеваемости был зарегистрирован в 2010 году - $3,5 \pm 0,6$ на 100 тыс. населения, что было в 2,9 раз ниже СМУ ($p < 0,05$)

За изучаемый период было зарегистрировано 4 подъема заболеваемости: в 1993 году – $17,2 \pm 1,21$ на 100 тыс. населения, 1996 году - $43,0 \pm 2,0$ на 100 тыс. населения, 1999 году - $19,3 \pm 1,29$ на 100 тыс. населения, 2005 году – $10,1 \pm 0,96$ на 100 тыс. населения, рис. 7.

С 2000-2012 гг. на фоне снижения заболеваемости перестали регистрироваться периодические 3-х годовичные подъемы, что было обусловлено наличием внешних факторов влияющих на уровень заболеваемости КВЭ.

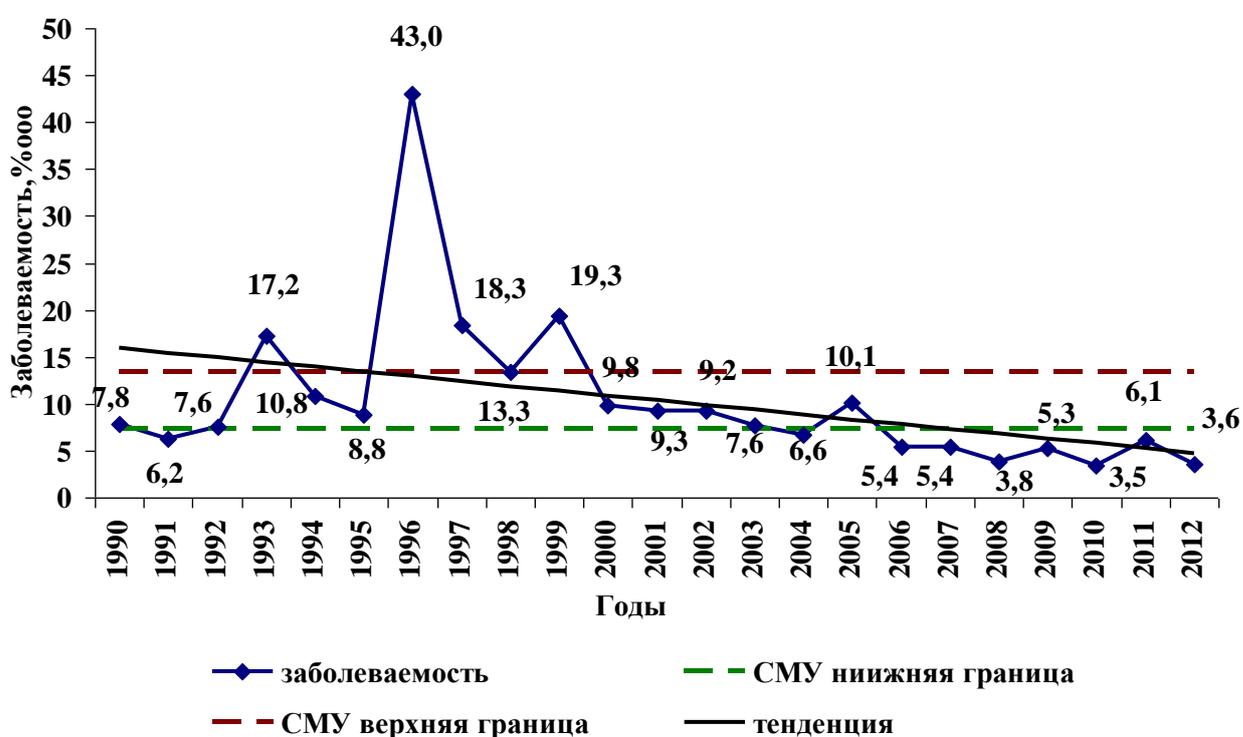


Рисунок 7 Заболеваемость населения КВЭ в Свердловской области в 1990-2012 гг. (на 100 тыс. населения)

В многолетней динамике заболеваемости КВЭ среди детей в возрасте до 14 лет, за период с 1990 по 2012 годы, также отмечались периодические подъемы, которые совпадали с основными подъемами заболеваемости всего населения: 1993 г. – $15,2 \pm 2,7$ на 100 тыс. контингента, 1996 г. – $25,7 \pm 3,6$ на 100 тыс. контингента, 1999 г. – $15,1 \pm 2,8$ на 100 тыс. контингента, 2005 г. – $7,3 \pm 2,2$ на 100

тыс. контингента. Среднегодулетний уровень заболеваемости детей составлял $7,4 \pm 2,3$ на 100 тыс. контингента.

Самый высокий уровень заболеваемости детей регистрировался в 1996 году ($25,7 \pm 3,6$ на 100 тыс. контингента) и превышал СМУ ($7,4 \pm 2,3$ на 100 тыс. контингента) в 3,5 раз ($p < 0,05$). Наименьшее количество детей, заболевших КВЭ, отмечалось в 2012 году, когда показатель заболеваемости составлял $2,4 \pm 1,2$ на 100 тыс. контингента, и был в 3 раз ниже среднегодулетнего уровня ($p < 0,05$).

В целом заболеваемость детей до 14 лет имела тенденцию к снижению со среднегодовым темпом 5,3%, рис. 8.



Рисунок 8. Заболеваемость КВЭ детей в возрасте до 14 лет в Свердловской области в 1990-2012г.г. (пок.-ль на 100 тыс. контингента)

Сопоставив число случаев заболевания КВЭ и число, лиц укушенных клещами, мы рассчитали показатели заболеваемости КВЭ на 100 тысяч укушенных и проанализировали ее динамику. В ходе анализа нами выявлены 4 подъема заболеваемости КВЭ: в 1996 году, когда показатель заболеваемости КВЭ составлял $2118,8 \pm 97,18$ на 100 тыс. укушенных, 1999 году - $2409,3 \pm 158,5$ на 100 тыс. укушенных, 2002 году - $1798,5 \pm 174,35$ на 100 тыс. укушенных, 2005 г. -

1272,9±119,51 на 100 тыс. покусанных, которые повторялись с трехгодичной периодичностью.

Заболеваемость КВЭ в пересчете на количество лиц, покусанных клещами, имела тенденцию к снижению, со среднегодовым темпом – 4,03%, среднемноголетний уровень заболеваемости КВЭ составлял 1196,6±263,8 на 100 тыс. покусанных, рис. 9.

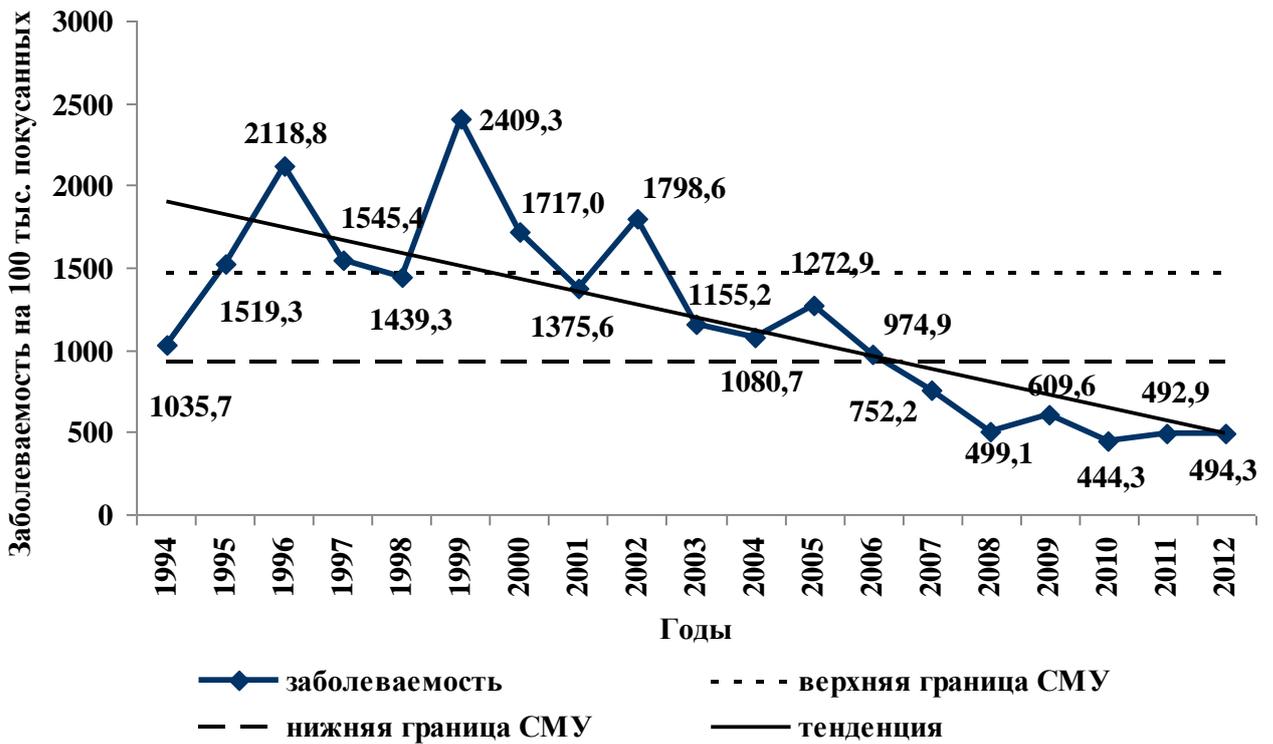


Рисунок 9. Заболеваемость населения КВЭ в Свердловской области в 1994-2012 гг. (на 100 тыс. покусанных).

Среди детей, в возрасте до 14 лет, многолетняя заболеваемость КВЭ по отношению к числу детей, пострадавших от укусов клещей, также характеризовалась периодическими подъемами, которые регистрировались: 1994 году – 904,1±166,4, в 1996 году – 992,8±136,7 на 100 тыс. покусанных детей, в 1999 году - 1138,9±213,1 на 100 тыс. покусанных детей, в 2005 году - 738,9±219,5 на 100 тыс. покусанных детей. Среднемноголетний уровень заболеваемости детей, в возрасте до 14 лет составлял 573,8±107,0 на 100 тыс. покусанных детей, в целом заболеваемость имела тенденцию к снижению, со среднегодовым темпом 6%. (рис.10).

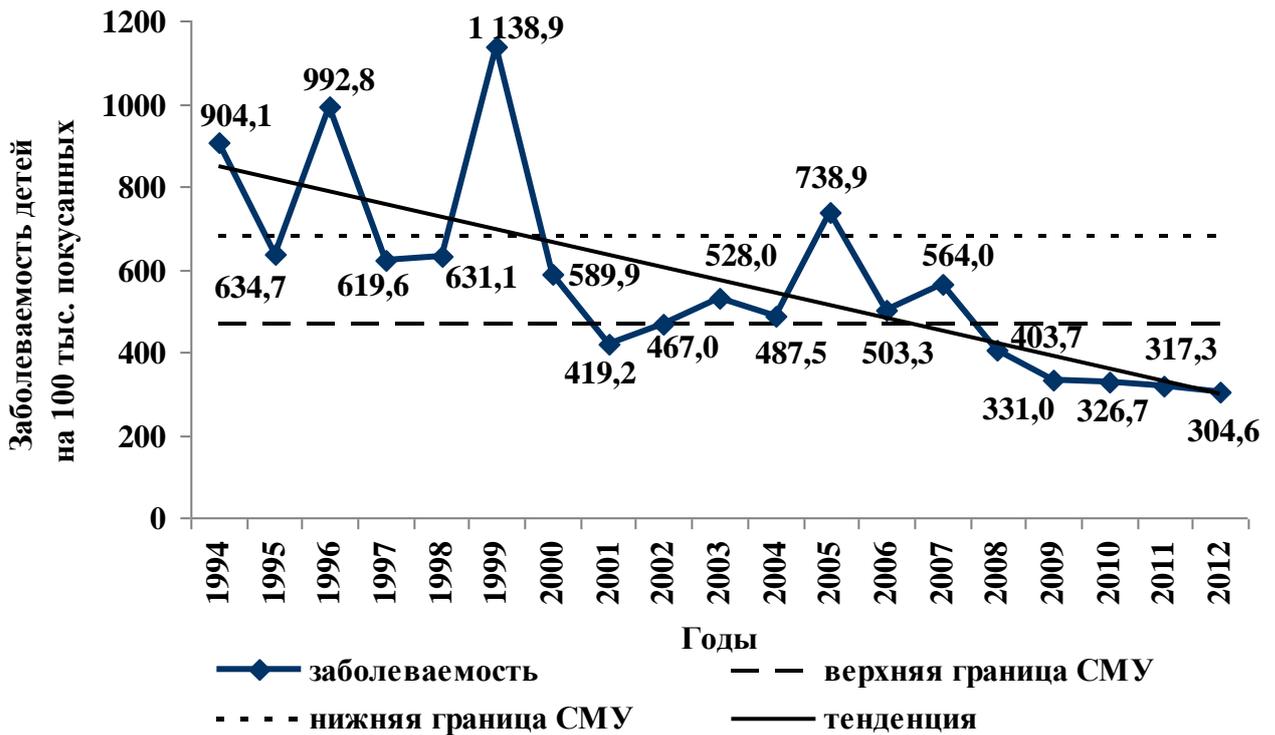


Рисунок 10. Заболеваемость КВЭ детей до 14 лет в Свердловской области в 1994-2012 гг. (на 100 тыс. укушенных детей)

В ходе исследования мы изучили корреляционную связь между заболеваемостью КВЭ и показателями укушенных клещами, за период 1994-2012 гг., в результате было установлено, что между данными показателями есть прямая сильная связь (коэффициент корреляции Пирсона: $r=0,802$; $p=0,00004$), однако, данную связь нельзя считать истинной, так как в 1996 году было зарегистрировано совпадение максимального подъема показателя укушенных клещами ($2027,8 \pm 13,6$ на 100 тыс. населения) и заболеваемости КВЭ ($42,9 \pm 2,0$ на 100 тыс. населения), что и обусловило наличие корреляции между рассматриваемыми явлениями, рис. 11.

Коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,8019$; $p = 0,00004$

Уравнение регрессии: Заболеваемость КВЭ = $-6,91 + 0,02 * x$

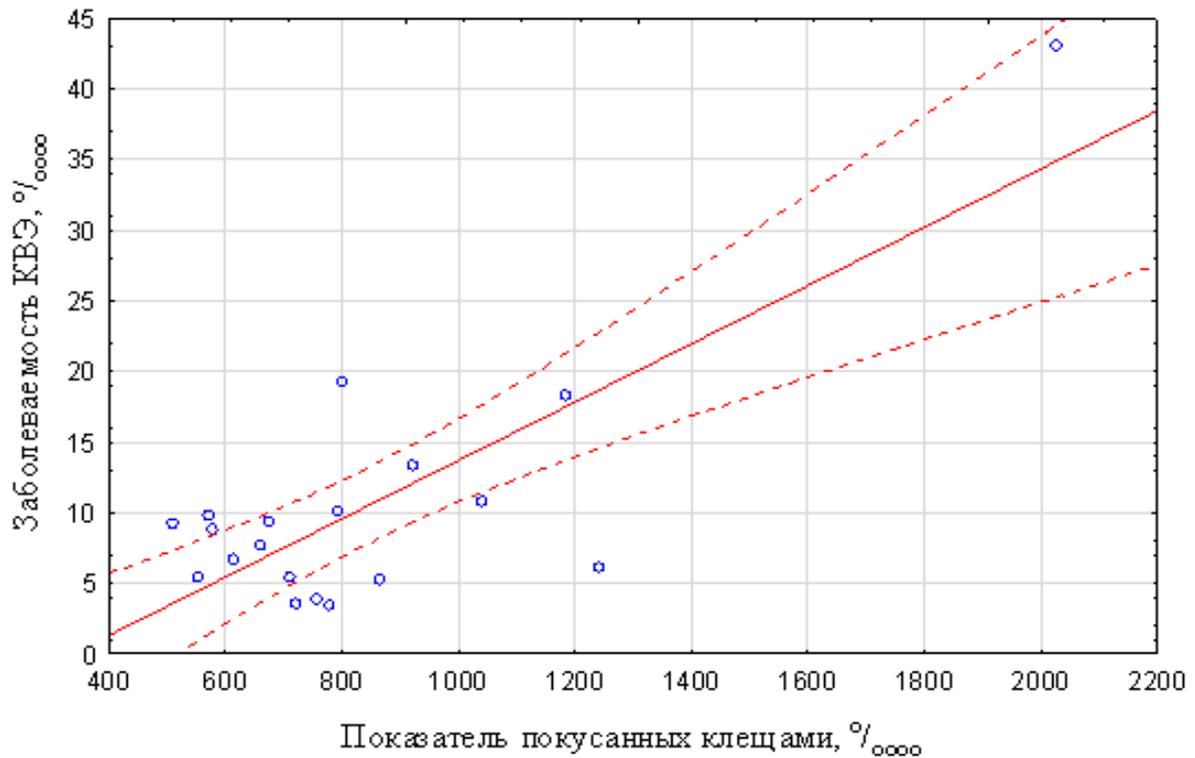


Рисунок 11. Корреляция показателей укушенных клещами и заболеваемости КВЭ за период 1994-2012 гг. (пок.-ли на 100 тыс. населения).

При выравнивании показателей 1996 года, мы выявили, что между показателями укушенных клещами и заболеваемостью КВЭ наблюдается прямая умеренная связь (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,37$; $p=0,122$), однако коэффициент корреляции не значим, т.к. $p>0,05$, рис. 12

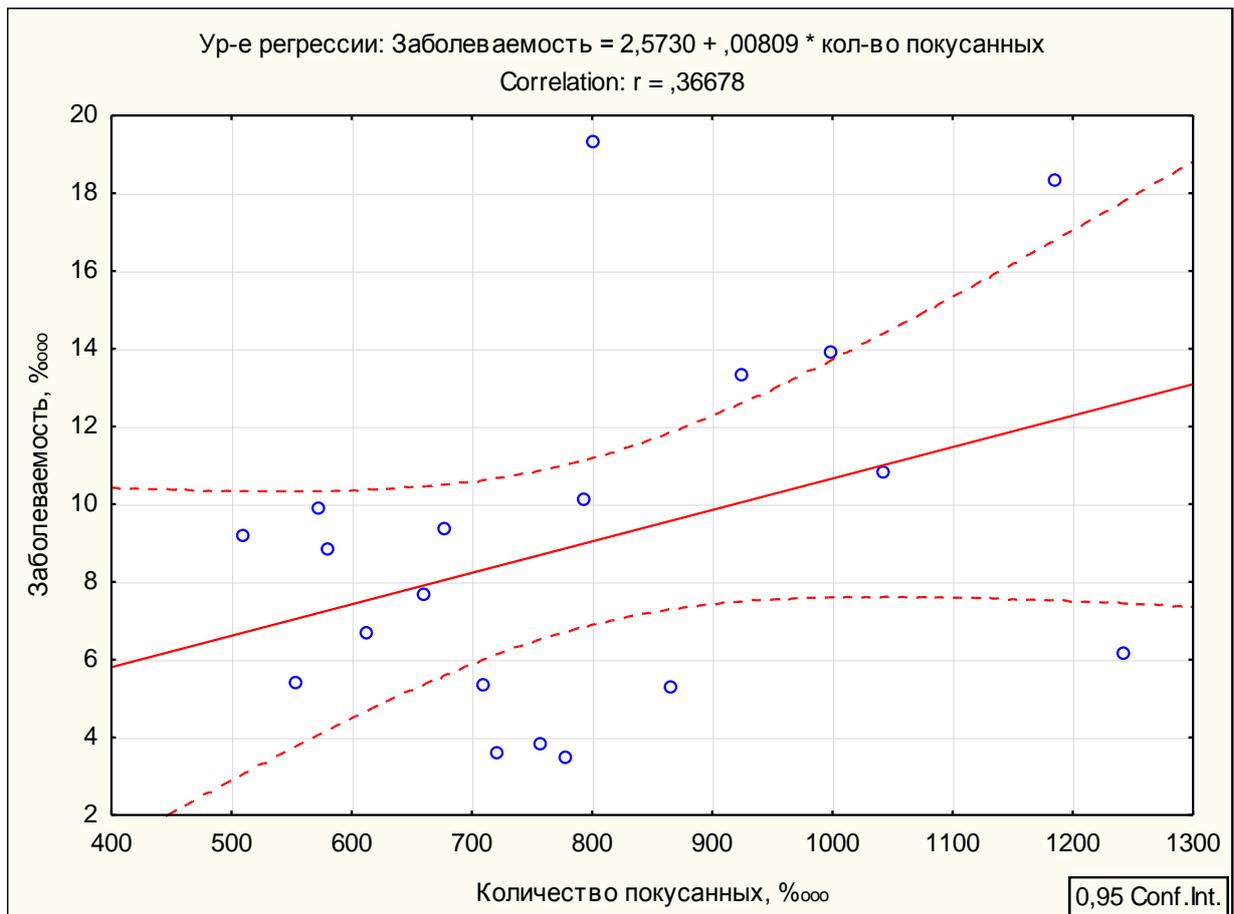


Рис. 12 Корреляция показателей укушенных клещами и заболеваемости КВЭ за период 1994-2012 гг., (пок.-ли на 100 тыс. населения).

Таким образом, можно утверждать, что количество лиц, пострадавших от присасывания клещей достоверно не коррелирует с заболеваемостью КВЭ.

3.3.2. Анализ структуры путей передачи вируса клещевого энцефалита

В ходе исследования, мы установили, что в структуре путей заражения ВКЭ на территории Свердловской области преобладал трансмиссивный путь, доля которого составляла в среднем 97,5%, на алиментарный путь приходилось лишь 2,5%. Несмотря на постоянство структуры путей передачи ВКЭ, заболевание КВЭ в результате употребления в пищу сырого козьего молока теряет свою актуальность, количество таких случаев в последние годы уменьшилось до единичных, табл. 5

Таблица 5 - Структура путей заражения вирусом клещевого энцефалита в Свердловской области с 2000 по 2012 гг.

Годы	Кол.-во случаев КВЭ, абс.	Трансмиссивный путь			Алиментарный путь		
		абс.	%	%±2m	абс.	%	%±2m
2000	331	309	93,4	2,7	22	6,6	2,7
2001	425	410	96,5	1,8	15	3,5	1,8
2002	411	399	97,1	1,7	12	2,9	1,7
2003	363	353	97,2	1,7	10	2,8	1,7
2004	315	309	98,1	1,5	6	1,9	1,5
2005	448	443	98,9	1,0	5	1,1	1,0
2006	228	227	99,6	0,9	1	0,4	0,9
2007	226	221	97,8	2,0	5	2,2	2,0
2008	160	156	97,5	2,1	4	2,5	2,1
2009	222	221	99,5	0,9	1	0,5	0,9
2010	145	142	97,9	2,4	3	2,1	2,4
2011	258	253	98,1	1,7	5	1,9	1,7
2012	149	145	97,3	2,7	4	2,7	2,7
итого	3681	3588	97,5	0,5	93	2,5	0,5

За изучаемый период заражения КВЭ происходило в 62% случаев в антропоургических очагах – садовые участки, парки, кладбища, в т.ч. в черте города, в 38% случаях при посещении природного очага КВЭ - работы в лесу, связанные с бытовыми, производственными нуждами, сенокос, сбор ягод, грибов, рыбалка, прогулки по лесу.

3.3.3. Заболеваемость КВЭ в разных возрастных группах населения

Заболеваемость КВЭ в разных возрастных группах характеризовалась высоким уровнем заболеваемости среди лиц в возрасте 50 - 59 лет, где СМУ составляет $8,8 \pm 2,6$ на 100 тыс. контингента, 60 лет и старше – $8,2 \pm 2,0$ на 100 тыс. контингента, в возрасте 20-29 лет – $6,9 \pm 2,1$ на 100 тыс. контингента. За изучаемый период случаи КВЭ регистрировались во всех возрастных группах, не стало исключением и детское население Свердловской области. Среднемноголетние

показатели заболеваемости КВЭ детей в возрасте 3-6 лет составляли $5,18 \pm 3,78$ на 100 тыс. контингента, в возрасте 7-14 лет - $4,52 \pm 2,16$ на 100 тыс. контингента, в возрасте 15-17 лет - $5,94 \pm 3,09$ на 100 тыс. контингента ($p > 0,05$), рис. 13.

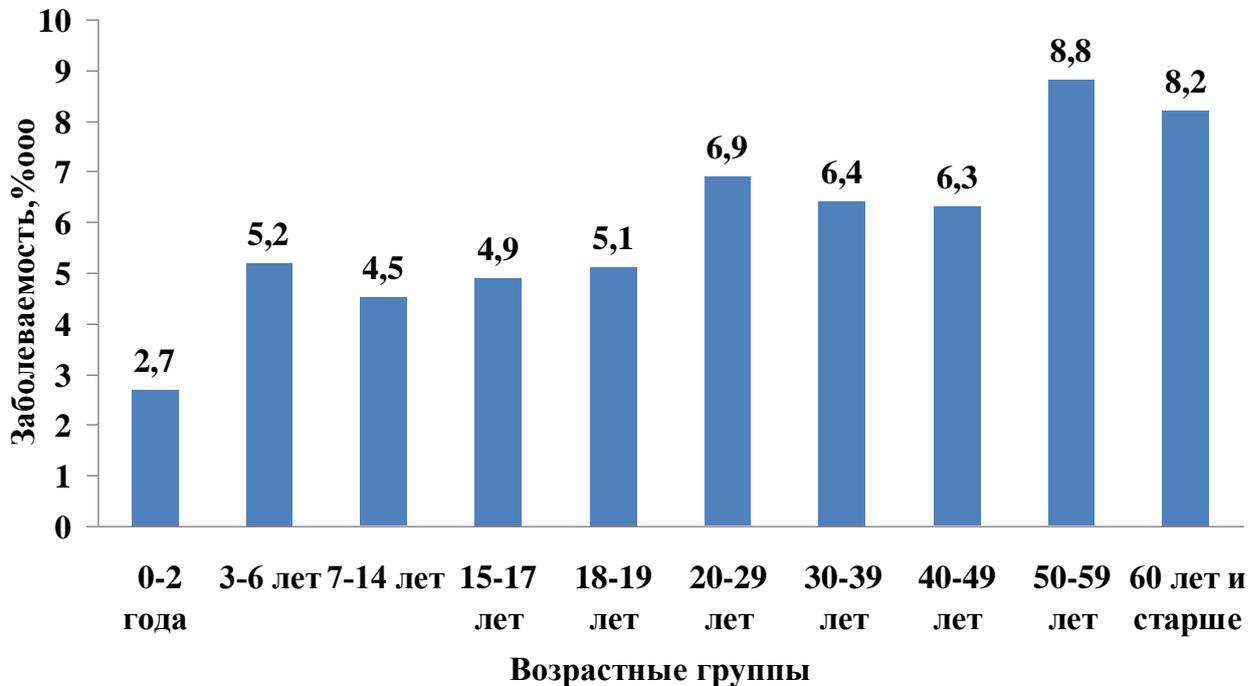


Рисунок 13. Среднемноголетние показатели заболеваемости КВЭ в разных возрастных группах за 2000-2012 гг. (на 100 тыс. контингента)

3.3.4. Структура заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом по половому признаку

Многолетний анализ заболеваемости КВЭ показал, что случаи КВЭ на территории Свердловской области регистрировались чаще среди мужчин, доля которых в среднем составляла 60,3%, среди женщин доля случаев КВЭ в структуре заболеваемости составляет 39,7%, ($p < 0,05$), табл. 6.

Особенность распределения заболеваемости КВЭ по половому признаку связана с большей мобильностью мужского населения, которое чаще осуществляет свою профессиональную и бытовую деятельность в условиях природных и антропогенных очагов КВЭ.

Таблица 6 - Распределение лиц, заболевших КВЭ по половому признаку с 2000 по 2012 гг. (абс.,%)

Годы	Кол-во случаев КВЭ, абс.	Кол-во случаев КВЭ среди женщин			Кол-во случаев КВЭ среди мужчин		
		абс.	%	±2m	абс.	%	±2m
2000	453	194	42,82	4,65	259	57,18	4,65
2001	426	149	34,91	4,62	277	65,09	4,62
2002	418	177	42,29	4,83	241	57,71	4,83
2003	362	135	37,34	5,08	227	62,66	5,08
2004	315	128	40,53	5,53	187	59,47	5,53
2005	448	172	38,42	4,60	276	61,58	4,60
2006	228	102	44,75	6,59	126	55,25	6,59
2007	226	103	45,67	6,63	123	54,33	6,63
2008	160	74	46,10	7,88	86	53,90	7,88
2009	222	78	35,14	6,41	144	64,86	6,41
2010	145	52	35,86	7,97	93	64,14	7,97
2011	258	87	33,84	5,89	171	66,16	5,89
2012	149	60	40,43	8,04	89	59,57	8,04
СМУ	293	116	39,66	2,38	177	60,34	2,38

3.3.5. Структура клинических форм клещевого вирусного энцефалита

За период исследования на территории Свердловской области регистрировались все клинические формы КВЭ, их структура характеризовалась преобладанием лихорадочных форм, доля которых в среднем составляла 68,8%, в то время как, доля менингеальных и очаговых форм составляла 23,2% и 7,9% соответственно, различия между лихорадочными, менингеальными и очаговыми формами очевидны ($p < 0,05$) (табл.7).

В структуре клинических проявлений инфекции, на протяжении 13 лет произошло увеличение доли очаговых форм, в то время как процент лихорадочных и менингеальных форм изменился не существенно.

Таблица 7 - Структура клинических форм КВЭ в Свердловской области с 2000 по 2012 гг.

Годы	Кол.- во сл. КВЭ, абс.	Лихорадочная форма			Менингеальная форма			Очаговая форма		
		абс.	%	%±2m	абс.	%	%±2m	абс.	%	%±2m
2000	453	303	66,9	4,4	125	27,6	4,2	25	5,5	2,1
2001	426	315	73,9	4,3	93	21,8	4,0	18	4,2	1,9
2002	418	265	63,4	4,7	134	32,1	4,6	19	4,5	2,0
2003	362	268	74,0	4,6	74	20,4	4,2	20	5,5	2,4
2004	315	247	78,4	4,6	50	15,9	4,1	18	5,7	2,6
2005	448	330	73,7	4,2	86	19,2	3,7	32	7,1	2,4
2006	228	165	72,4	5,9	44	19,3	5,2	19	8,3	3,7
2007	226	163	72,1	6,0	50	22,1	5,5	13	5,8	3,1
2008	160	114	71,3	7,2	33	20,6	6,4	13	8,1	4,3
2009	222	135	60,8	6,6	61	27,5	6,0	26	11,7	4,3
2010	145	87	60,0	8,1	37	25,5	7,2	21	14,5	5,8
2011	258	147	57,0	6,2	67	26,0	5,5	44	17,1	4,7
2012	149	84	56,4	8,1	31	20,8	6,7	34	22,8	6,9
Итого	3810	2623	68,8	1,5	885	23,2	1,4	302	8,0	0,9

Проанализировав многолетнюю динамику клинических форм КВЭ в относительных показателях на 100 тысяч населения, мы выявили следующие особенности:

- многолетняя заболеваемость лихорадочными и менингеальными формами имела тенденцию к снижению, со среднегодовым темпом 9,4% и 10,2% соответственно, между заболеваемостью лихорадочными и менингеальными формами КВЭ выявлена сильная прямая корреляционная связь ($r=0,76 \pm 0,12$), рис. 14, 15;

- многолетняя динамика заболеваемости очаговыми формами КВЭ имела тенденцию к росту со среднегодовым темпом 3,5%. Корреляционной связи между заболеваемостью лихорадочными и очаговыми формами КВЭ не выявлено ($r=-0,16 \pm 0,27$), также как между заболеваемостью менингеальными и очаговыми формами КВЭ ($r=0,02 \pm 0,27$), рис.16;

- среднемноголетний уровень заболеваемости лихорадочными формами составлял $4,5 \pm 1,0$ на 100 тыс. населения, менингеальными формами - $1,5 \pm 0,4$ на 100 тыс. населения, очаговыми формами $0,5 \pm 0,1$ на 100 тыс. населения, разность между среднемноголетними показателями заболеваемости клиническими формами КВЭ достоверна, $p < 0,05$.

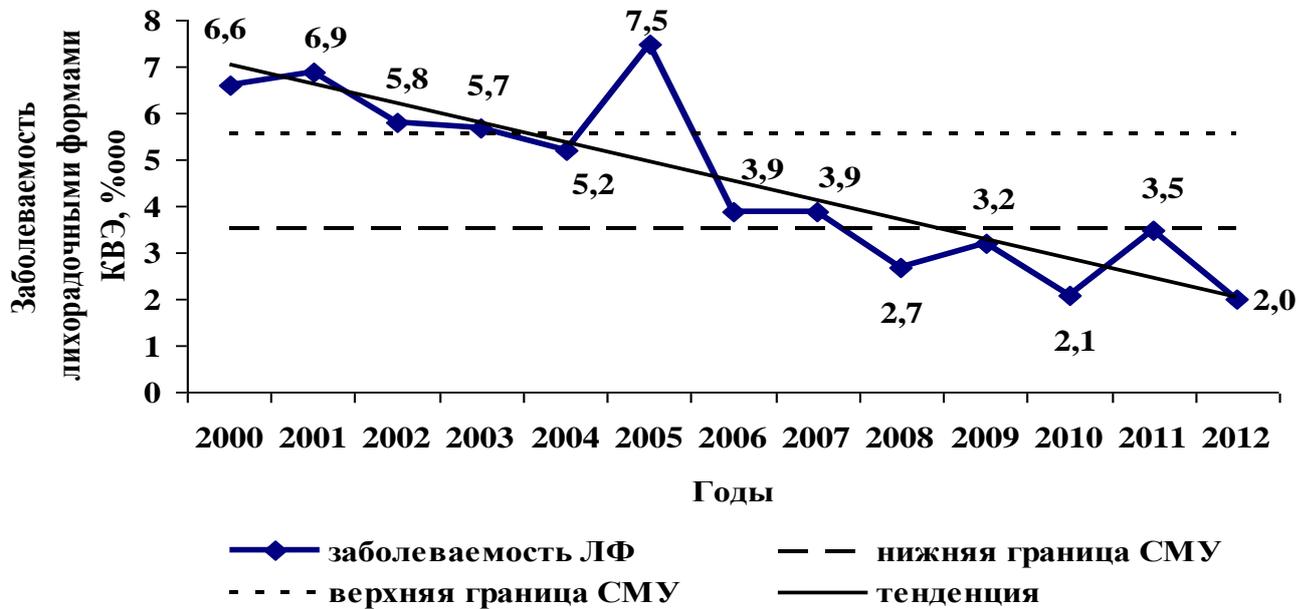


Рисунок 14. Заболеваемость лихорадочными формами КВЭ населения Свердловской области за период 2000-2012 гг., на 100 тыс. населения.

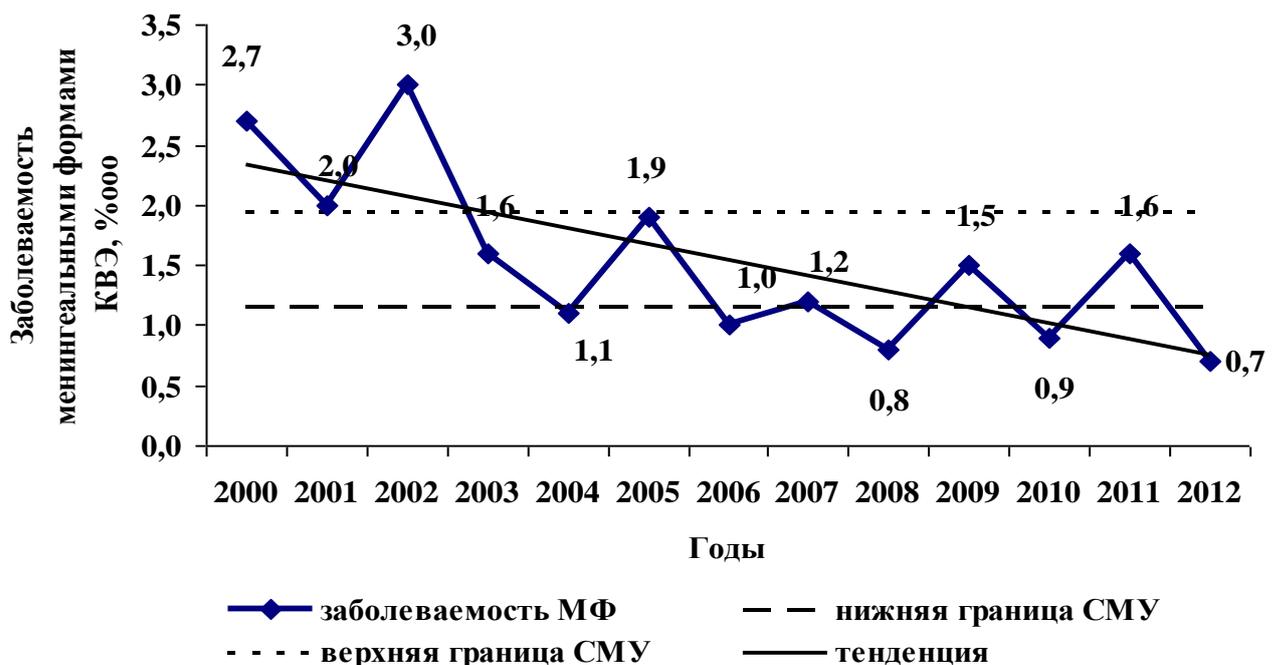


Рисунок 15. Заболеваемость менингеальными формами КВЭ населения Свердловской области за период 2000-2012 гг., на 100 тыс. населения.

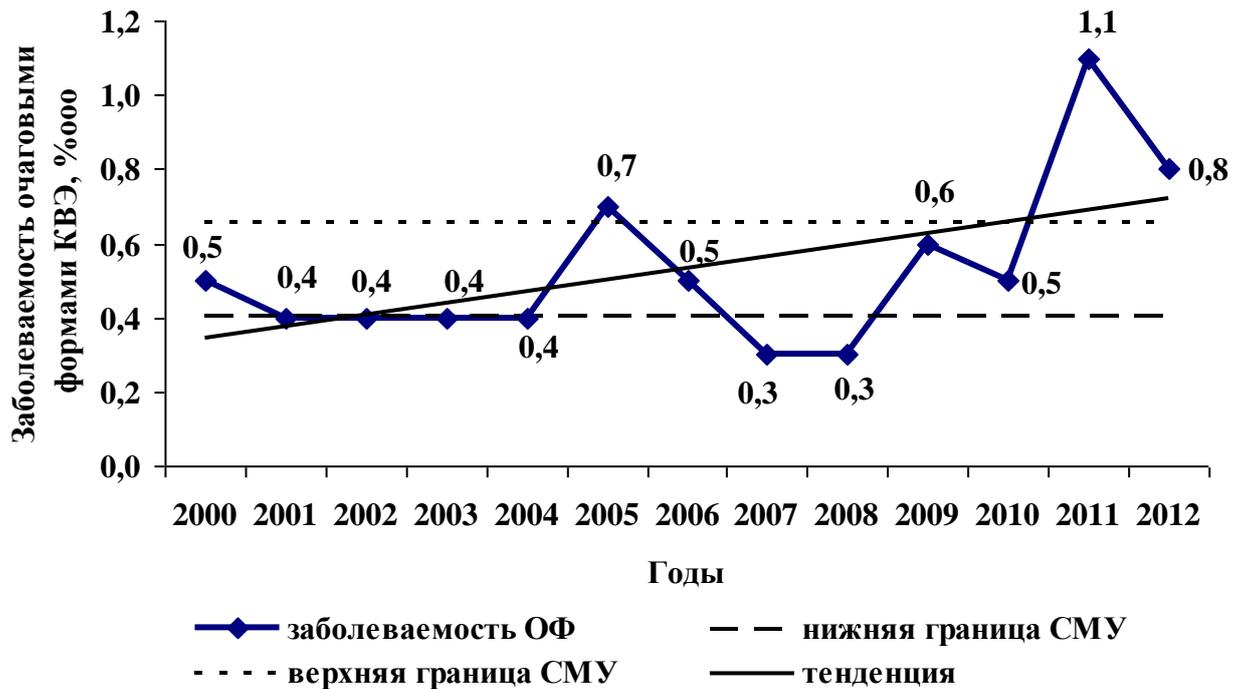


Рисунок 16. Заболеваемости очаговыми формами КВЭ населения Свердловской области за период 2000-2012 гг., на 100 тыс. населения.

Клиническая структура заболеваемости КВЭ среди детского населения была представлена также всеми формами заболевания. Наибольшую долю составляли лихорадочные формы – 63,2%, доля менингеальных форм составляла 35,7%; очаговые формы регистрировались в единичных случаях.

В отдельные годы у детей в структуре клинических проявлений доля менингеальных форм соответствовала доле лихорадочных – 2001 г., 2002 г., 2010 г., табл.8

Таблица 8 - Структура клинических форм КВЭ среди детей за период с 2000 по 2012 гг.

Годы	Кол.-во случаев КВЭ	Лихорадочная форма			Менингеальная форма			Очаговая форма		
		абс.	%	%±2m	абс.	%	%±2m	абс.	%	%±2m
2000	66	40	60,6	12	25	37,9	11,9	1	1,5	3
2001	43	24	55,8	15,1	18	41,9	15	1	2,3	4,6
2002	45	21	46,7	14,9	24	53,3	14,9	0	0	0
2003	56	41	73,2	11,8	13	23,2	11,3	2	3,6	5
2004	29	20	69	17,2	8	27,6	16,6	1	3,4	6,8
2005	45	31	68,9	13,8	14	31,1	13,8	0	0	0

Годы	Кол.-во случаев КВЭ	Лихорадочная форма			Менингеальная форма			Очаговая форма		
		абс.	%	%±2m	абс.	%	%±2m	абс.	%	%±2m
2006	22	15	68,2	19,9	7	31,8	19,9	0	0	0
2007	29	18	62,1	18	10	34,5	17,7	1	3,4	6,8
2008	22	16	72,7	19	6	27,3	19	0	0	0
2009	19	12	63,2	22,1	6	31,6	21,3	1	5,3	10,2
2010	18	9	50	23,6	9	50	23,6	0	0	0
2011	25	15	60	19,6	9	36	19,2	1	4	7,8
2012	16	9	56,3	24,8	6	37,5	24,2	1	6,3	12,1
Итого	435	271	62,3	4,6	155	35,6	4,6	9	2,1	1,4

Многолетняя динамика заболеваемости детей лихорадочными и менингеальными формами КВЭ имела выраженную тенденцию к снижению, со среднегодовым темпом 10,2% и 9,7% соответственно, очаговые формы заболевания КВЭ регистрировались не ежегодно и в единичных случаях, рис.17,18.



Рисунок 17. Заболеваемость детей до 14 лет лихорадочными формами КВЭ за период 2000-2012 гг., (пок.-ль на 100 тыс. контингента).

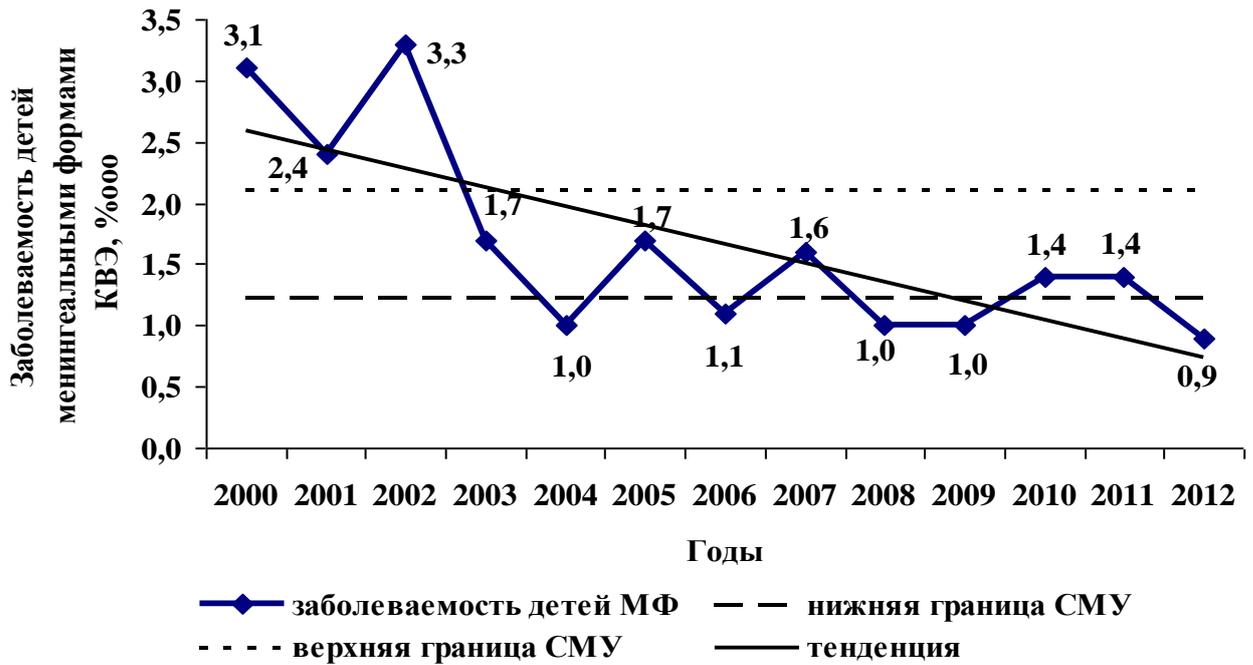


Рисунок 18. Заболеваемость детей до 14 лет менингеальными формами КВЭ за период 2000-2012 гг., (пок.-ль на 100 тыс. контингента).

Таким образом, снижение заболеваемости КВЭ на территории Свердловской области, в большей степени, было обусловлено снижением заболеваемости лихорадочными и менингеальными формами КВЭ, ежегодный темп снижения которых составлял 9,4% и 10,2% соответственно, а заболеваемость очаговыми формами КВЭ приобрела тенденцию к росту, со среднегодовым темпом 3,5%.

3.3.6. Характеристика смертности от клещевого вирусного энцефалита

Многолетняя динамика смертности от КВЭ в Свердловской области характеризовалась периодическими подъемами, которые отмечались в 1996 году, когда показатель составлял $0,8 \pm 2,6$ на 100 тыс. населения, в 1999 году - $0,36 \pm 0,18$ на 100 тыс. населения, в 2005 году - $0,23 \pm 0,14$ на 100 тыс. населения, в 2011 году $0,12 \pm 0,11$ на 100 тыс. населения. Смертность имела тенденцию к снижению со среднегодовым темпом 8%, среднемноголетний показатель смертности от КВЭ за изучаемый период составлял $0,2 \pm 0,1$ на 100 тыс. населения, рис. 19

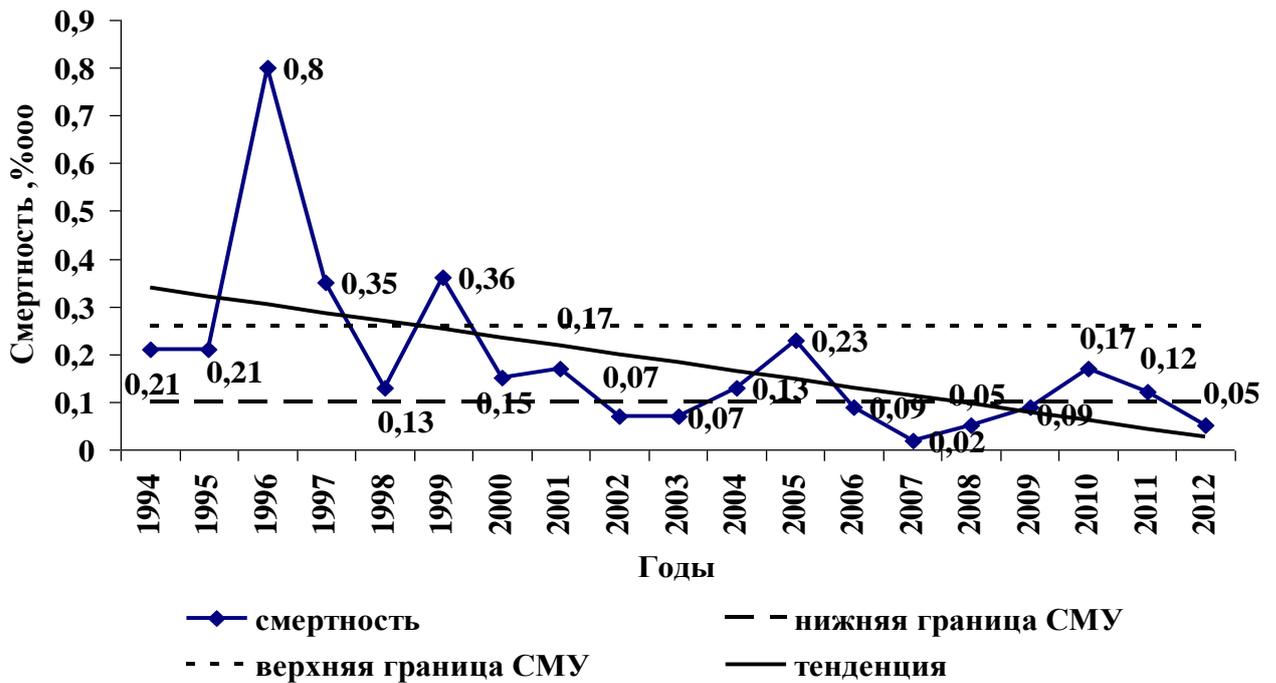


Рисунок 19. Смертность от КВЭ в Свердловской области с 1994 по 2012 гг., на 100 тыс. населения

Основные подъемы смертности совпадали с подъемами заболеваемости. Между смертностью и заболеваемостью установлена сильная прямая корреляционная связь ($r = 0,95 \pm 0,02$), рис. 20.

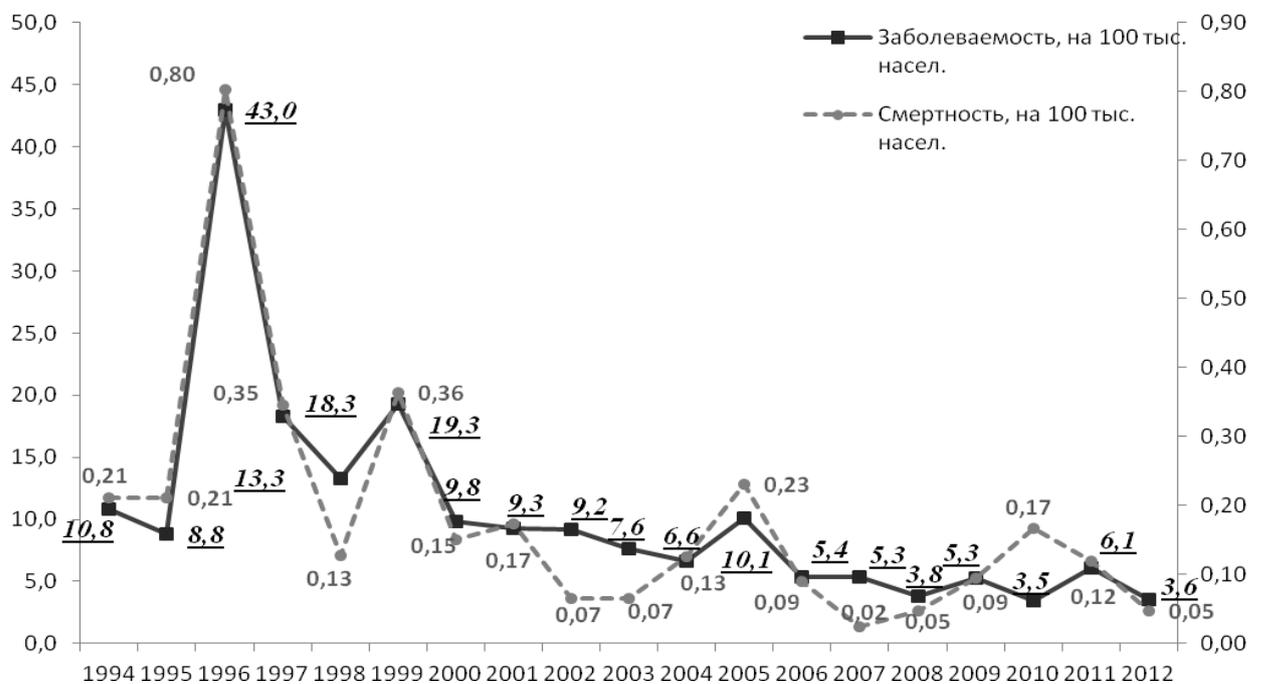


Рисунок 20. Корреляция заболеваемости и смертности от КВЭ в Свердловской области с 1994 по 2012 гг., на 100 тыс. населения.

В структуре летальных исходов преобладают лица в возрасте 50-59 лет, где показатель смертности составляет $0,19 \pm 0,19$ на 100 тыс. контингента и в возрасте старше 60 лет - $0,37 \pm 0,22$ на 100 тыс. контингента. Все пациенты, умершие от КВЭ не имели в анамнезе ни одной прививки против КВЭ.

Среди детского населения Свердловской области, в возрасте до 14 лет, за изучаемый период 1990-2012г.г. зарегистрирован один летальный исход у непривитого ребенка в 2003 году.

Таким образом, Свердловская область продолжает оставаться эндемичной территорией по КВЭ и характеризуется высокими показателями заклещевленности, вирусофорности клещей, стабильно высокими показателями покусанных клещами (СМУ $840,9 \pm 158,0$ на 100 тыс. населения).

В многолетней динамике эпидемического процесса КВЭ, установлен ряд принципиальных изменений, характеризующихся следующими проявлениями:

- заболеваемость КВЭ на территории Свердловской области приобрела тенденцию к снижению со среднегодовым темпом 3,5%;
- случаи заболевания КВЭ регистрировались во всех возрастных населения;
- количество лиц, пострадавших от присасывания клещей не оказывало существенного воздействия на заболеваемость КВЭ;
- произошли изменения структуры клинических форм КВЭ в сторону увеличения доли очаговых форм, что обусловило тяжесть клинического течения,
- случаи летальных исходов регистрировались только среди взрослых лиц.

ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ТАКТИК ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА

4.1. Сравнительный анализ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом среди лиц, привитых и непривитых против клещевого вирусного энцефалита

Оценивая эффективность вакцинопрофилактики КВЭ, мы изучили заболеваемость среди лиц, привитых и непривитых против КВЭ за период с 2000 по 2012 годы.

В результате проведенного нами исследования установлено, что основную долю среди лиц, заболевших КВЭ, составляли непривитые - 83,7%, в то время как доля привитых была на уровне 16,3% ($p < 0,05$). В структуре заболеваемости КВЭ зарегистрирован рост доли непривитых заболевших КВЭ и снижение доли привитых, табл. 9.

Таблица 9 - Структура заболеваемости КВЭ в зависимости от прививочного анамнеза

Годы	Заболевшие КВЭ						
	всего	привитые			непривитые		
		абс.	абс.	%	%±2m	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8
2000	453	124	27,4	4,2	329	72,6	4,2
2001	426	135	31,7	4,5	291	68,3	4,5
2002	418	96	23,0	4,1	322	77,0	4,1
2003	362	67	18,5	4,1	295	81,5	4,1
2004	315	60	19,1	4,4	255	81,0	4,4
2005	448	95	21,2	3,9	353	78,8	3,9
2006	228	45	19,7	5,3	183	80,3	5,3
2007	226	27	12,0	4,3	199	88,1	4,3
2008	160	10	6,3	3,8	150	93,8	3,8

1	2	3	4	5	6	7	8
2009	222	16	7,2	3,5	206	92,8	3,5
2010	145	16	11,0	5,2	129	89,0	5,2
2011	258	17	6,6	3,1	241	93,4	3,1
2012	149	13	8,7	4,6	136	91,3	4,6
Среднее	293	55	16,3	4,3	238	83,7	4,3

За изучаемый период заболеваемость КВЭ среди привитых лиц имела тенденцию к снижению со среднегодовым темпом 20,24%, среднемноголетний уровень заболеваемости составлял $2,2 \pm 1,6$ на 100 тысяч привитых. За период с 2007 по 2012 гг., показатели заболеваемости КВЭ среди привитых лиц регистрировались в пределах от $0,91 \pm 0,4$ на 100 тыс. привитых до $0,3 \pm 0,2$ на 100 тыс. привитых, рис. 21.

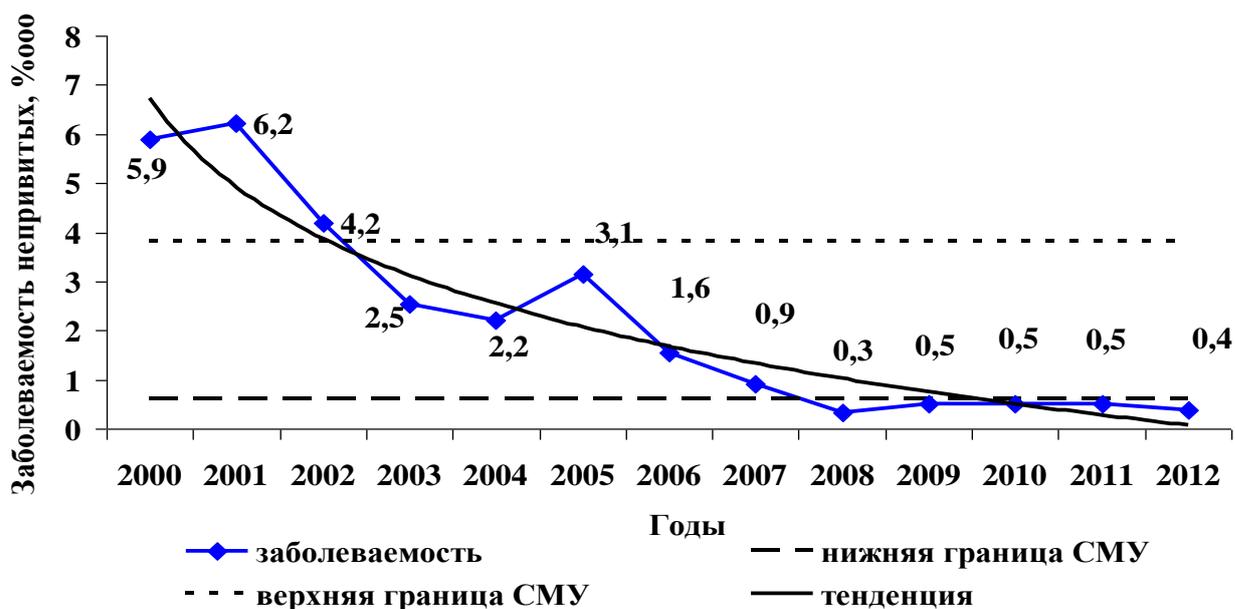


Рисунок 21. Заболеваемость КВЭ привитых против КВЭ за период 2000-2012 гг., на 100 тыс. привитых

В то время как заболеваемость непривитых характеризовалась периодическими подъемами, которые регистрировались в 2005 году ($25,2 \pm 2,7$ на 100 тыс. непривитых), 2007 году ($15,6 \pm 2,2$ на 100 тыс. непривитых), 2009 году ($18,6 \pm 2,6$ на 100 тыс. непривитых), 2011 году ($26,0 \pm 3,4$ на 100 тыс. непривитых), и имела тенденцию к росту, со среднегодовым темпом роста 2%, а

среднемноголетний уровень заболеваемости непривитых составлял $15,9 \pm 2,6$ на 100 тыс. непривитых, рис. 22.

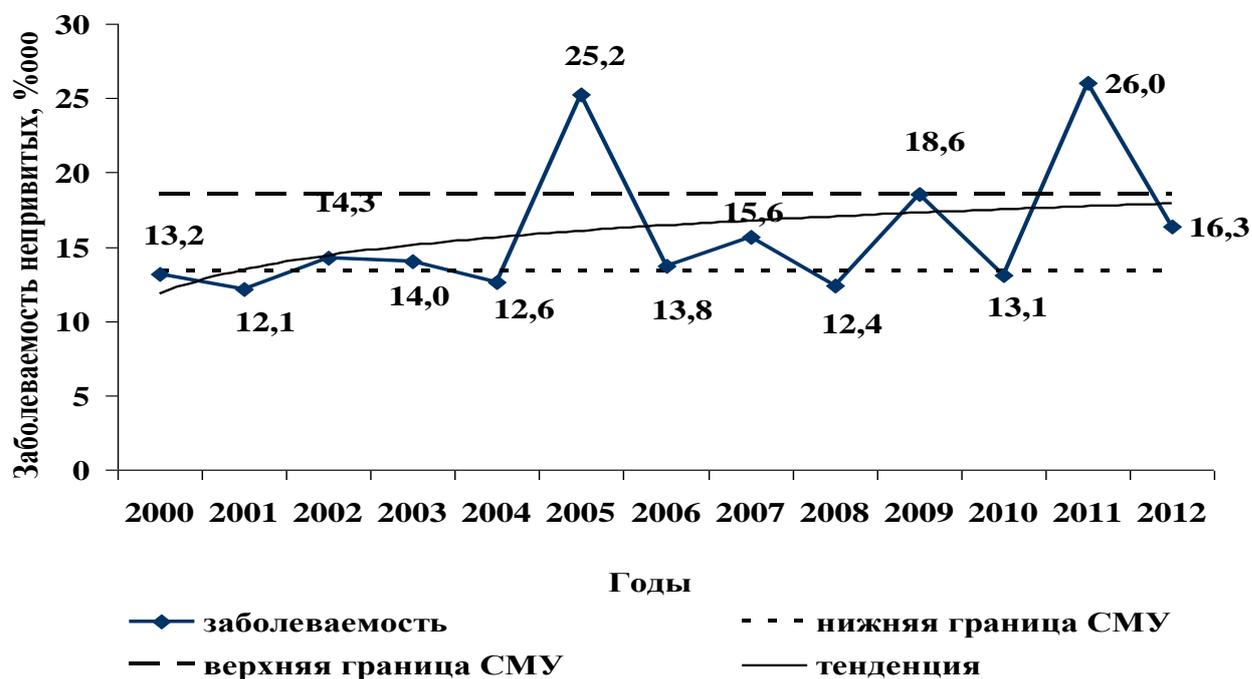


Рисунок 22. Заболеваемость КВЭ непривитых против КВЭ за период 2000-2012 гг., на 100 тыс. непривитых.

Среднемноголетний уровень заболеваемости КВЭ среди непривитых был в 7,2 раза выше СМУ привитых., $p < 0,05$, а с 2008 по 2012 год разница заболеваемости КВЭ между этими группами ежегодно составляла от 26,7 до 52 раз, а показатель эпидемиологической эффективности в эти годы был на уровне от 96,2 до 98%, табл. 10.

Таблица 10 - Заболеваемость КВЭ среди привитых и непривитых против КВЭ с 2000 - 2012 гг.

Годы	Всего привитых	Всего непривитых	Кол.-во случаев КВЭ		Заб.-ть привитых		Заб.-ть непривитых		Эпид эф.-ность %
			Привитые	Непривитые	Заб.-ть привитых		Заб.-ть непривитых		
			абс.	абс.	‰	‰±2m	‰	‰±2m	
2000	2103388	2499212	124	329	5,9	1,1	13,2	1,5	55,2
2001	2172080	2400720	135	291	6,2	1,1	12,1	1,4	48,7
2002	2290630	2254270	96	322	4,2	0,9	14,3	1,6	70,7
2003	2643514	2102471	67	295	2,5	0,6	14	1,6	82,0
2004	2728941	2017044	60	255	2,2	0,6	12,6	1,6	82,6

Годы	Всего привитых	Всего непривитых	Кол.-во случаев КВЭ		Заб.-ть привитых		Заб.-ть непривитых		Эпид эф.-ность
			Привитые	Непривитые					
	абс.	абс.	абс.	абс.	%000	%000±2m	%000	%000±2m	%
2005	3028889	1399311	95	353	3,1	0,6	25,2	2,7	87,6
2006	2895051	1331301	45	183	1,6	0,5	13,8	2	88,7
2007	2954220	1272132	27	199	0,9	0,4	15,6	2,2	94,2
2008	3013389	1212963	10	150	0,3	0,2	12,4	2	97,3
2009	3096535	1110713	16	206	0,5	0,3	18,6	2,6	97,2
2010	3198128	987903	16	129	0,5	0,3	13,1	2,3	96,2
2011	3284089	926281	17	241	0,5	0,3	26	3,4	98,0
2012	3330167	832542	13	136	0,4	0,2	16,3	2,8	97,6
СМУ	2826078	1565143	55	238	2,2	1,2	15,9	2,6	86,2

Среди детей, в возрасте до 14 лет отмечалась та же тенденция - чаще болели непривитые, доля которых в структуре заболеваемости КВЭ ежегодно росла, а в 2010 году достигала 100%, табл. 11

Таблица 11 - Структура заболевших КВЭ детей до 14 лет, в зависимости от прививочного анамнеза.

год	Заболевшие КВЭ						
	всего	привитые			непривитые		
		абс.	абс.	%	%±2m	абс.	%
2000	66	5	7,6	6,5	61	92,4	6,5
2001	43	7	16,3	11,3	36	83,7	11,3
2002	45	11	24,4	12,8	34	75,6	12,8
2003	56	12	21,4	11,0	44	78,6	11,0
2004	29	5	17,2	14,0	24	82,8	14,0
2005	45	10	22,2	12,4	35	77,8	12,4
2006	22	4	18,2	16,4	18	81,8	16,4
2007	29	3	10,3	11,3	26	89,7	11,3
2008	22	3	13,6	14,6	19	86,4	14,6
2009	19	2	10,5	14,1	17	89,5	14,1
2010	16	0	0,0	0,0	16	100,0	0,0
2011	25	6	24,0	17,1	19	76,0	17,1
2012	18	1	5,6	10,8	17	94,4	10,8
СМУ	33	5	14,7	12,3	28	85,3	12,3

Заболеваемость КВЭ, среди непривитых детей характеризовалась высокими показателями, среднемноголетний уровень которой составлял $11,1 \pm 4,0$ на 100 тыс. контингента, в то время как у привитых детей отмечались единичные случаи КВЭ, а показатели заболеваемости составляли от $6,7 \pm 1,9$ на 100 тыс. привитых (2003 г.) до 0,0 (2010 г.), табл. 12

Таблица 12 - Заболеваемость КВЭ среди привитых и непривитых детей до 14 лет с 2000 по 2012 гг.

Годы	Всего привитых	Всего непривитых	Кол.-во случаев КВЭ среди		Заб.-ть привитых		Заб.-ть непривитых	
			привитых	непривитых	%000	%000±2m	%000	%000±2m
	абс.	абс.	абс.	абс.	%000	%000±2m	%000	%000±2m
2000	244051	225506	5	61	2,1	1,8	27,1	6,9
2001	238587	203956	7	36	2,9	2,2	17,7	5,9
2002	209564	209037	11	34	5,3	3,2	16,3	5,6
2003	178755	199377	12	44	6,7	3,9	22,1	6,7
2004	184581	367329	5	24	2,7	2,4	6,5	2,7
2005	219951	378732	10	35	4,6	2,9	9,2	3,1
2006	214428	320982	4	18	1,9	1,9	5,6	2,6
2007	223306	325238	3	26	1,3	1,6	8,0	3,1
2008	231840	322619	3	19	1,3	1,5	5,9	2,7
2009	248268	325177	2	17	0,8	1,1	5,2	2,5
2010	265880	332964	0	16	0,0	0,0	4,8	2,4
2011	364078	251242	6	19	1,7	1,4	7,6	3,5
2012	405023	201217	1	17	0,3	0,5	8,5	4,1
СМУ	248332	281798	5	28	2,4	1,1	11,1	4,0

4.2. Структура клинических форм у пациентов, привитых и непривитых против КВЭ

За изучаемый период, лица, имеющие в анамнезе профилактические прививки против КВЭ, болели преимущественно лихорадочными формами, на долю которых приходилось 89,9% от числа всех заболевших, больные менингеальными формами составили 8,4%, очаговыми – 1,6%, различия между показателями существенны ($p < 0,05$). В отдельные годы среди привитых

заболевших КВЭ в 100% случаях регистрировались лихорадочные формы КВЭ – 2008 г., 2011 г., 2012 г. табл. 13.

Единичные очаговые формы КВЭ среди привитых регистрировались, как правило, среди лиц, старше 60 лет, которые имели в анамнезе тяжелые сопутствующие заболевания.

Таблица 13 - Структура клинических форм КВЭ у лиц, привитых от КВЭ за период 2000-2012 гг. (%)

Годы	Число случаев КВЭ среди привитых, абс.	Лихорадочная форма			Менингеальная форма			Очаговая форма		
		Абс.	%	%±2m	Абс.	%	%±2m	Абс.	%	%±2m
2000	124	111	89,5	5,5	12	9,7	5,3	1	0,8	1,6
2001	135	120	88,9	5,4	14	10,4	5,3	1	0,7	1,5
2002	96	81	84,4	7,4	14	14,6	7,2	1	1	2,1
2003	67	54	80,6	9,7	12	17,9	9,4	1	1,5	2,9
2004	60	53	88,3	8,3	5	8,3	7,1	2	3,3	4,6
2005	95	88	92,6	5,4	6	6,3	5,0	1	1,1	2,1
2006	45	40	88,9	9,4	4	8,9	8,5	1	2,2	4,4
2007	27	22	81,5	15,0	4	14,8	13,7	1	3,7	7,3
2008	10	10	100	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
2009	16	15	93,8	12,1	0	0	0,0	0	6,3	12,1
2010	16	13	81,3	19,5	3	18,8	19,5	0	0	0,0
2011	17	17	100	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
2012	13	13	100	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
СМУ	55	49	89,98	3,9	5,7	8,43	3,8	0,8	1,59	1,0

В структуре клинических форм КВЭ у непривитых пациентов доля менингеальных и очаговых форм была значительно выше, чем у привитых, и составляла 25,7%, 10,5% против 8,4% и 1,6% соответственно.

За последние шесть лет нами отмечен рост количества очаговых форм заболевания в группе лиц, непривитых против КВЭ, с 6,0%, до 25,0% ($p < 0,05$) табл. 14.

Таблица 14 - Структура клинических форм КВЭ у непривитых за 2000 - 2012 гг.

год	Число случаев КВЭ среди непривитых абс.	Лихорадочная форма			Менингеальная форма			Очаговая форма		
		Абс.	%	%±2m	Абс.	%	%±2m	Абс.	%	%±2m
2000	329	192	58,4	5,4	113	34,4	5,2	24	7,3	2,9
2001	291	195	67,0	5,5	79	27,2	5,2	17	5,8	2,8
2002	322	184	57,1	5,5	120	37,3	5,4	18	5,6	2,6
2003	295	214	72,5	5,2	62	21,0	4,7	19	6,4	2,9
2004	255	194	76,1	5,3	45	17,7	4,8	16	6,3	3,0
2005	353	242	68,6	4,9	80	22,7	4,5	31	8,8	3,0
2006	183	125	68,3	6,9	40	21,9	6,1	18	9,8	4,4
2007	199	141	70,9	6,4	46	23,1	6,0	12	6,0	3,4
2008	150	104	69,3	7,5	33	22,0	6,8	13	8,7	4,6
2009	206	120	58,3	6,9	61	29,6	6,4	25	12,1	4,6
2010	129	74	57,4	8,7	34	26,4	7,8	21	16,3	6,5
2011	241	130	53,9	6,4	67	27,8	5,8	44	18,3	5,0
2012	136	71	52,2	8,6	31	22,8	7,2	34	25,0	7,4
СМУ	238	153	63,8	2,2	62	25,7	1,5	22	10,5	1,7

Таким образом, клинические проявления КВЭ в группах привитых и непривитых против КВЭ различны:

- в группе лиц, привитых против КВЭ, доля лихорадочных форм составляла 89,9%, а в группе непривитых - 63,8% ($p < 0,05$),
- доля менингеальных форм непривитых составляла 25,7%, что в 4 раза выше, чем в группе привитых пациентов - 8,4% ($p < 0,05$),
- очаговые формы КВЭ также преобладали в группе непривитых лиц (10,5%) и встречались в 7 раз чаще, чем у привитых (1,6%) ($p < 0,05$), рис.23.

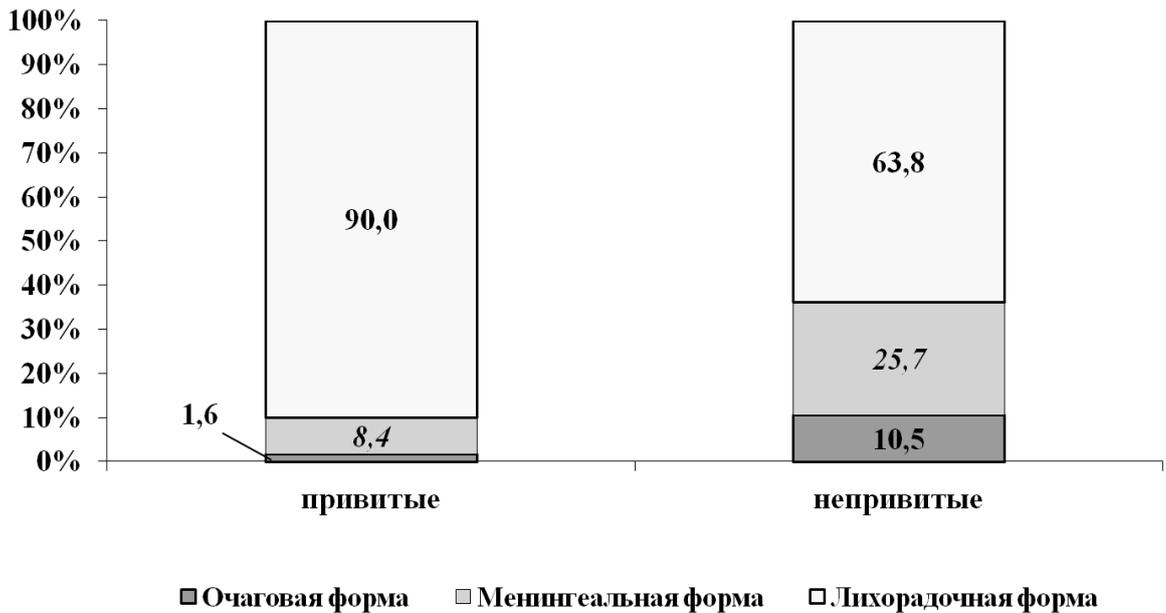


Рисунок 23. Структура клинических форм заболевших КВЭ привитых и непривитых, СМУ за период 2000-2012 гг.

Следует подчеркнуть, что за весь изучаемый нами период, не было зарегистрировано ни одного летального исхода среди заболевших лиц, привитых против КВЭ.

4.3. Оценка эффективности различных тактик вакцинопрофилактики КВЭ в Свердловской области

В условиях высокого уровня заболеваемости КВЭ ведущим профилактическим мероприятием на территории Свердловской области стала вакцинопрофилактика.

В ходе реализации вакцинопрофилактики КВЭ на территории Свердловской области использовались все вакцины, зарегистрированные и разрешенные к применению в Российской Федерации.

В структуре применяемых вакцин наибольшую долю 80% составляла вакцина КВЭ культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая, производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН» (Россия, г. Москва), 12% - ФСМЕ- ИММУН Инжект, фирмы Бакстер АГ (Австрия), 6% -

«ЭнцеВир», производства НПО «Вирион» (Россия, г. Томск), 2% - «Энцепур», фирмы Новартис (Германия).

В своей работе мы изучили эффективность вакцинопрофилактики КВЭ в четырех периодах, которые отличались друг от друга тактиками иммунизации:

1-ый период с 1990 до 1996 гг., когда на территории Свердловской области использовалась тактика селективной вакцинопрофилактики КВЭ – иммунизация декретированных контингентов.

2-ой период с 1996 по 2000 гг. – период применения тактики массовой вакцинопрофилактики населения против КВЭ.

3-ий период с 2001 по 2008 гг. – использование тактики плановой вакцинации детского населения с 7-ми летнего возраста, в рамках реализации Календаря обязательных профилактических прививок Свердловской области и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (календарь школьника)

4-ый период с 2009 года и по настоящее время – период реализации на территории Свердловской области плановой иммунизации детского населения с 15-ти месячного возраста, в рамках Региональный календаря профилактических прививок Свердловской области, в сочетании с «догоняющей» иммунизацией остальных групп населения.

Первый период (1990-1996 гг.), в течение которого проводилась селективная иммунизация населения, характеризовался высокими показателями заболеваемости КВЭ, среднемноголетний уровень которой составлял $16,9 \pm 4,6$ на 100 тыс. населения. В этот период заболеваемость имела тенденцию к росту, со среднегодовым темпом прироста 32%, с пиком заболеваемости КВЭ в 1996 г. ($43,0 \pm 2,0$ на 100 тыс. населения). (рис. 24)

В условиях активного формирования вторичных антропоургических очагов вокруг крупных населенных пунктах, риску заболевания КВЭ стало подвергаться все население, проживающее на территории Свердловской области, селективная иммунизация профессиональных групп риска не могла повлиять на уровень

заболеваемости КВЭ, в связи с тем, что охват прививками против КВЭ составлял лишь 35% населения.

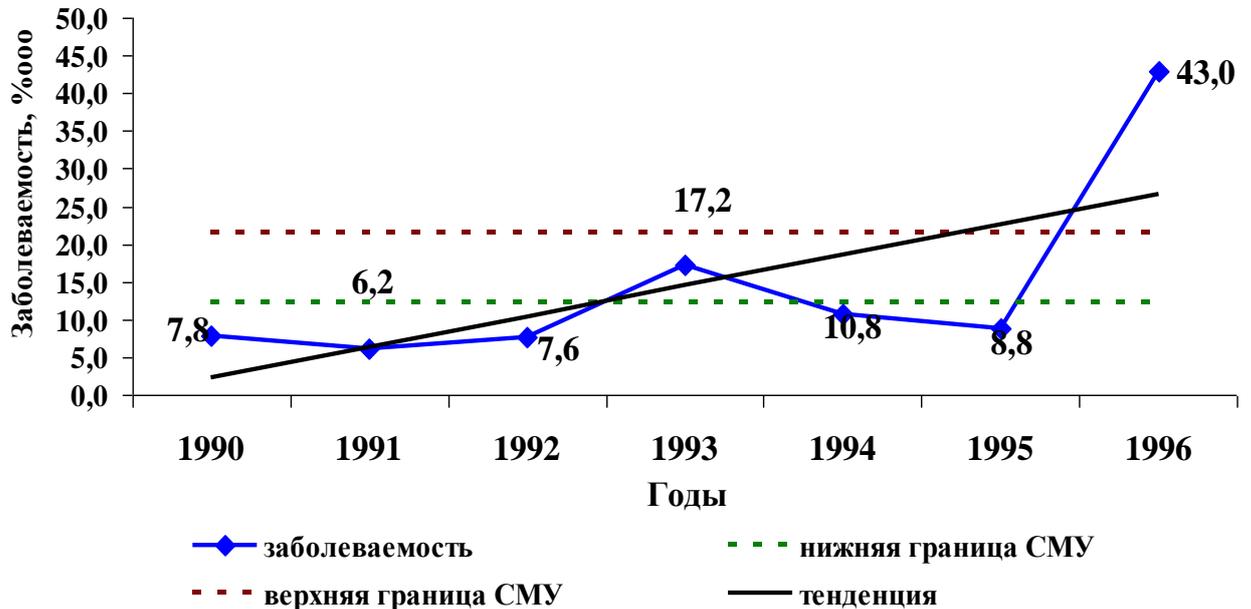


Рисунок 24. Заболеваемость населения КВЭ в период селективной иммунизации (1990-1996 гг.), на 100 тыс. населения.

Второй период(1996-2000 гг.) – массовой вакцинации населения против КВЭ

По результатам анализа многолетней динамики и клинической структуры заболеваемости КВЭ, а так же эффективности профилактических мероприятий, в Свердловской области, впервые в России, в 1995 году была разработана и внедрена в практику областная программа мероприятий по профилактике КВЭ – ведущим направлением которой стала вакцинопрофилактика.

Для реализации данной Программы были разработаны и внедрены в практику нормативные документы, регламентирующие обязательность прививок против КВЭ на территории Свердловской области для всего населения, одним их первых таких документов стал Областной закон «О вакцинопрофилактике населения Свердловской области» от 06.10.1995 г., который вступил в силу раньше аналогичного закона РФ и Санитарно-эпидемиологических правил 3.1.098-96 «Клещевой энцефалит». В этот период объемы иммунизации в среднем

составляли 1 126 999 прививок в год (вакцинации составили 389 595, ревакцинации – 767 405), для вакцинации применялась вакцина КВЭ, производство НПО «Вирион», г. Томск.

В результате проведения массовой иммунизации населения против КВЭ, к 2000 году показатели охвата прививками против КВЭ населения области достигли 50%, что привело к снижению заболеваемости КВЭ с показателя $43,0 \pm 2,0\text{‰}$ до $9,8 \pm 0,9\text{‰}$ ($p < 0,05$).

Однако, тактика массовой иммунизации населения против КВЭ не предусматривала проведение вакцинации в плановом режиме, что не позволяло проводить оценку уровня популяционного иммунитета населения области в отдельных возрастных группах, а также контролировать соблюдение схемы иммунизации. Поэтому для оптимизации контроля за мероприятиями по вакцинопрофилактике КВЭ, в практику была внедрена тактика плановой иммунизации населения против КВЭ.

Третий период(2001-2008 гг.) – плановой иммунизации детей с 7-ми летнего возраста в сочетании с «догоняющей» иммунизацией взрослых

В 2001 году на территории области приказом Министерства Здравоохранения Свердловской области и ФГУ «ЦГСЭН в Свердловской области» от 30.11.2001г. № 524-П «О календаре обязательных профилактических прививок Свердловской области и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» впервые был внедрен «Календарь профилактических прививок школьника», в котором включена обязательная вакцинация детей против КВЭ, начиная с возраста 7 лет, за счет средств областного бюджета.

В результате реализации «Календаря профилактических прививок школьника» к концу обучения в школе дети должны были получить законченный вакцинальный курс и три ревакцинации от КВЭ.

Первая вакцинация проводилась детям с 7 лет при поступлении в 1-ый класс школы, вторая вакцинация - через 5-7 месяцев, первая ревакцинация – через 12 месяцев после второй вакцинации в 8-8,6 лет во 2-м классе школы, отдаленные

ревакцинации проводились каждые 36 месяцев до окончания школы в 11-12 лет (6-ой класс) и в 14-15 лет (9 класс).

За период реализации тактики плановой иммунизации против КВЭ населения в рамках Календаря профилактических прививок школьников Свердловской области, на территории Свердловской области произошло увеличение показателей охвата прививками населения против КВЭ до 71,3% и снижение заболеваемости КВЭ. Среднемноголетний показатель заболеваемости КВЭ в третьем периоде (2001-2008 гг.) составил $7,2 \pm 1,6$ на 100 тыс. населения, что в 2 раза ниже среднемноголетнего уровня заболеваемости КВЭ за два периода - селективной и массовой иммунизации против КВЭ (1990-2000 гг.).

Среди детей в возрасте 7-17 лет, заболеваемость КВЭ имела тенденцию к снижению, со среднегодовым темпом 10,7%, рис.26. До начала плановой иммунизации школьников, СМУ заболеваемости КВЭ в возрастной группе 7-17 лет составлял $17,1 \pm 1,8$ на 100 тыс. контингента, в период реализации Календаря профилактических прививок школьников, произошло снижение СМУ заболеваемости в 3,7 раз, до показателя $4,7 \pm 1,2$ на 100 тыс. контингента, разность достоверна ($p < 0,05$).

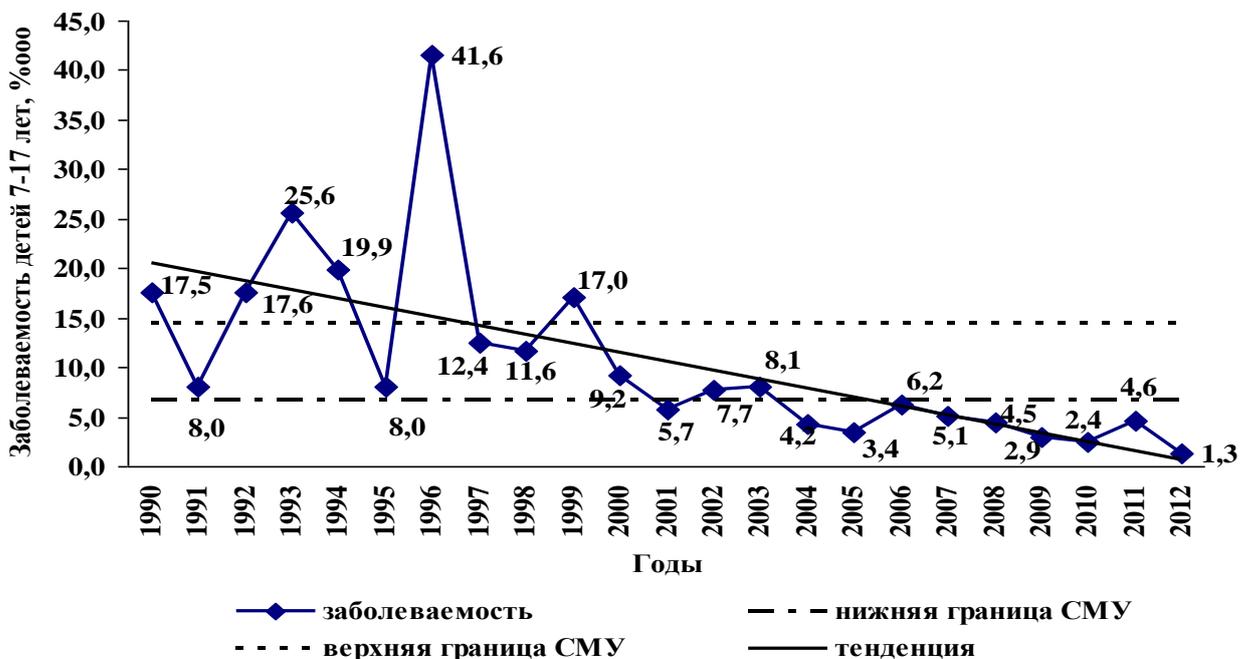


Рисунок 25. Заболеваемость КВЭ детей в возрасте 7-17 лет, на 100 тыс. контингента.

В 2002 году на территории Свердловской области вакцинация населения против КВЭ стала проводиться круглогодично, без сезонных ограничений (Приказ Министерства Здравоохранения Свердловской области и ФГУ «ЦГСЭН в Свердловской области» от 10.04.2002 г. № 199-П «О проведении мероприятий по профилактике КВЭ на территории Свердловской области»). Это позволило нам осуществлять ежегодное планирование прививок против КВЭ, внедрить ежемесячные, еженедельные отчетные формы по выполнению планов прививок и оперативно анализировать их, осуществляя тем самым контроль за состоянием привитости населения против КВЭ.

Четвертый период (2008-2012 гг.) – плановой иммунизации детей с 15 месячного возраста в сочетании с «догоняющей» иммунизацией остальных групп населения.

Несмотря на то, что апробированные на территории Свердловской области, за период 1990 - 2008 гг., тактики вакцинопрофилактики КВЭ привели к увеличению показателей привитости против КВЭ и снижению заболеваемости КВЭ населения области в целом, заболеваемость среди детей дошкольного возраста оставалась высокой. Так, в 2008 году в результате ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости КВЭ среди детей дошкольного возраста, нами установлена тенденция роста заболеваемости КВЭ в возрастной группе 0-2 года – ежегодно на 8%, при СМУ – $3,1 \pm 1,3$ на 100 тыс. контингента и стабильно высокие показатели заболеваемости КВЭ в возрастной группе 3-6 лет, СМУ которых составлял $7,7 \pm 2,5$ на 100 тыс. контингента, рис. 26, 27.

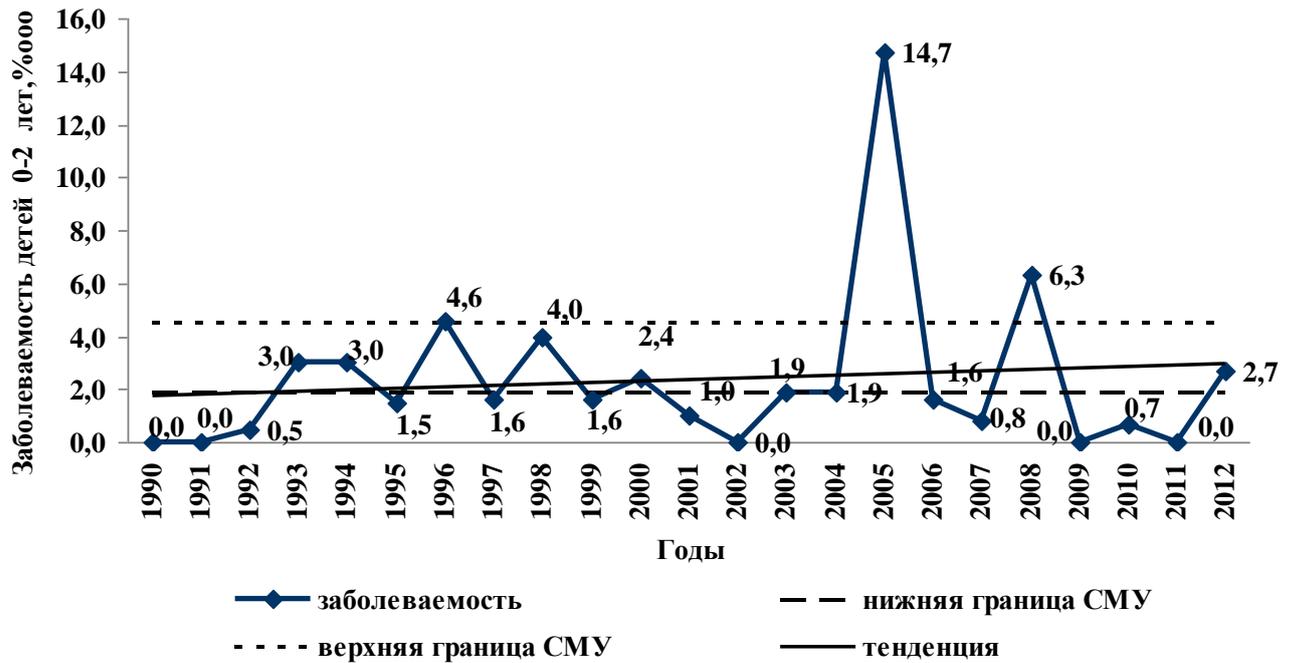


Рисунок 26. Динамика заболеваемости КВЭ детей в возрасте 1-2 года за период 1990-2012 г.г., на 100 тыс. контингента.



Рисунок 27. Заболеваемости КВЭ детей в возрасте 3-6 лет за период 1990-2012 гг., на 100 тыс. контингента.

С целью увеличения привитости против КВЭ детей раннего и дошкольного возраста и снижения заболеваемости КВЭ в этих группах, нами был

разработан и утвержден Региональный календарь профилактических прививок Свердловской области (Приказ Министерства Здравоохранения Свердловской области и Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области № 2095-П, № 01-01-01-01/453 «Об утверждении Регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области»), который регламентировал проведение плановой иммунизации населения против КВЭ начиная с возраста 15 месяцев.

Схема плановой иммунизации населения Свердловской области против КВЭ в рамках Календаря стала выглядеть следующим образом: первая вакцинация - в 15 месяцев, вторая вакцинация через 1-3 месяца (импортные вакцины с детской дозировкой) или через 5-7 месяцев (отечественная вакцина с детской дозировкой) после первой, ревакцинация первая - через 9-12 месяцев после второй вакцинации и далее отдаленные ревакцинации каждые 3 года.

В результате 4-х летней реализации Регионального календаря профилактических прививок Свердловской области (с 2009 по 2012 гг.), показатели охвата профилактическими прививками против КВЭ в возрастных группах 1-2 года и 3-6 лет выросли с 0% до 31,4% и 53,6% соответственно, а среди всего населения до 80%, рис. 28.

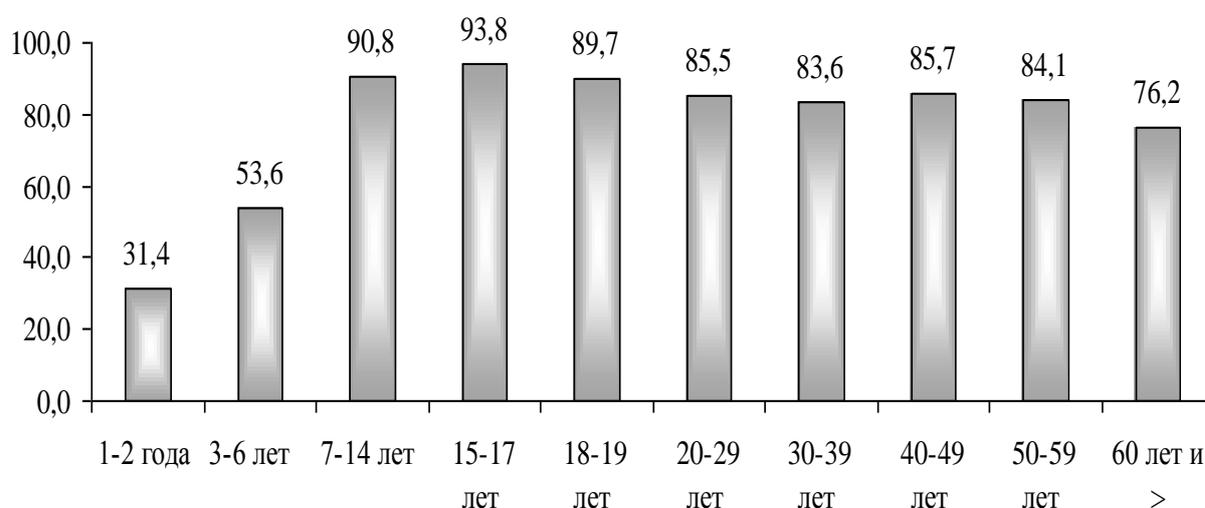


Рисунок 28. Показатели охвата прививками против КВЭ в различных возрастных группах в 2012 году, %

Нами было отмечено дальнейшее снижение заболеваемости КВЭ, так в 2012 г. среди детей в возрасте 3-6 лет показатель составлял $3,3 \pm 2,7$ на 100 тыс. контингента, что в 2,1 раза было ниже СМУ заболеваемости КВЭ за 2000-2012 гг. - $7,0 \pm 2,1$ на 100 тыс. контингента. В то же время заболеваемость КВЭ среди детей в возрасте 1-2 года в 2012 году составила 2,7 на 100 тыс. контингента и соответствовала СМУ - $2,3 \pm 1,3$ на 100 тыс. контингента, что связано с недостаточным уровнем охвата прививками против КВЭ, рис. 29.

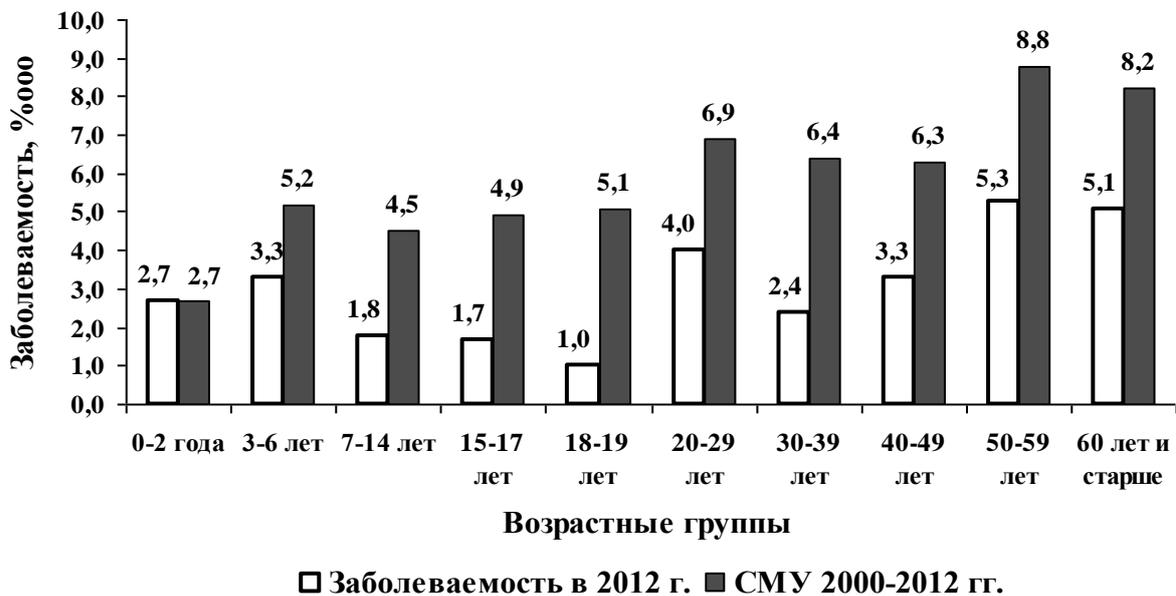


Рисунок 29. Повозрастная заболеваемость КВЭ в 2012 г. в сравнении со СМУ, пок.-ль на 100 тыс. контингента

С внедрением тактики плановой иммунизации детей с 7-ми лет в рамках Календаря профилактических прививок школьника, а затем с 15 месяцев в рамках Регионального календаря профилактических прививок Свердловской области, произошло существенное увеличение уровня охвата прививками против КВЭ и снижение заболеваемости КВЭ во всех возрастных группах.

За период проведения массовой и плановой иммунизации против КВЭ СМУ заболеваемости КВЭ составил $8,5 \pm 2,4$ на 100 тыс. населения, что было 1,7 раз ниже СМУ ($14,5 \pm 1,0$ на 100 тыс. населения) допрививочного периода (1990-1996 гг.). Начиная с 1997 года заболеваемость КВЭ имела тенденцию к снижению

со среднегодовым темпом 10,3%. Проведение плановой вакцинации против КВЭ детского населения в календарные сроки, привело к устойчивому снижению заболеваемости КВЭ, показатели которой в 2006-2012 гг. не превышали СМУ, рис. 30.

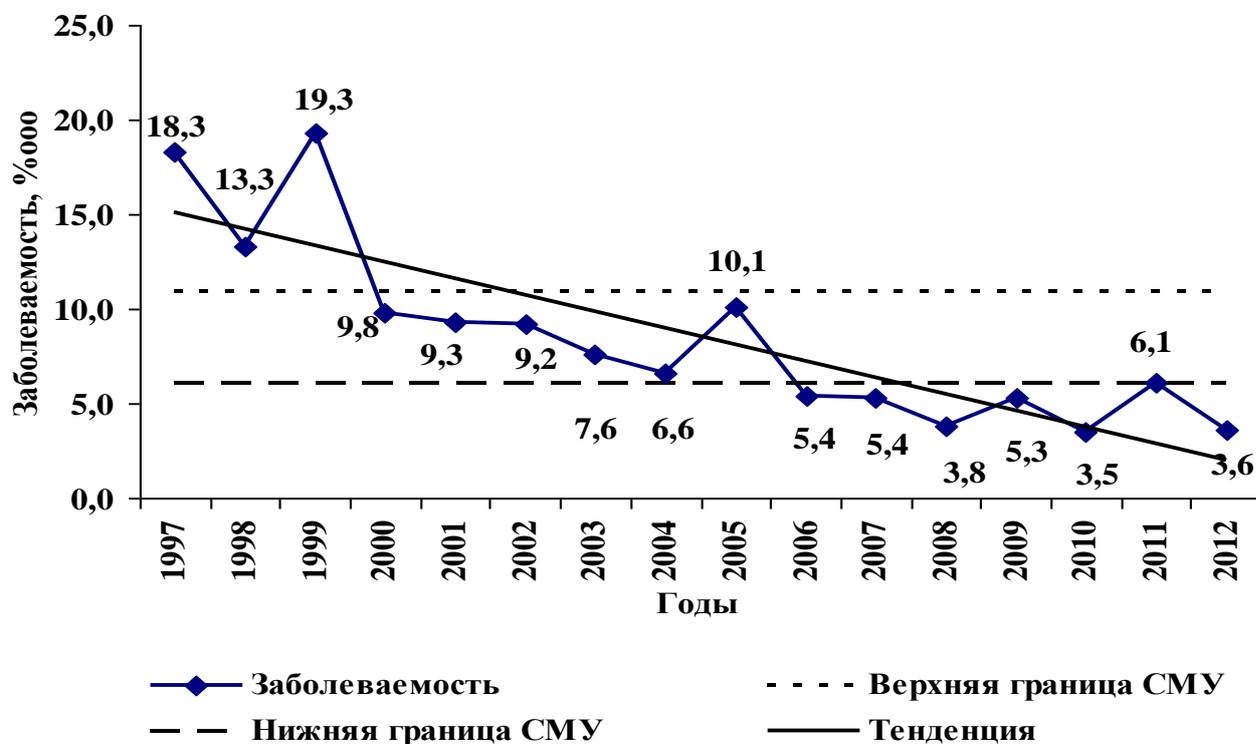


Рисунок 30. Заболеваемость населения КВЭ в период массовой (1997-2001 гг.) и плановой вакцинопрофилактики (2002-2012 гг.) в Свердловской области, на 100 тыс. населения.

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 детерминировано показателями охвата населения прививками против КВЭ ($R^2=0,73$, $p<0,001$), рис. 31.

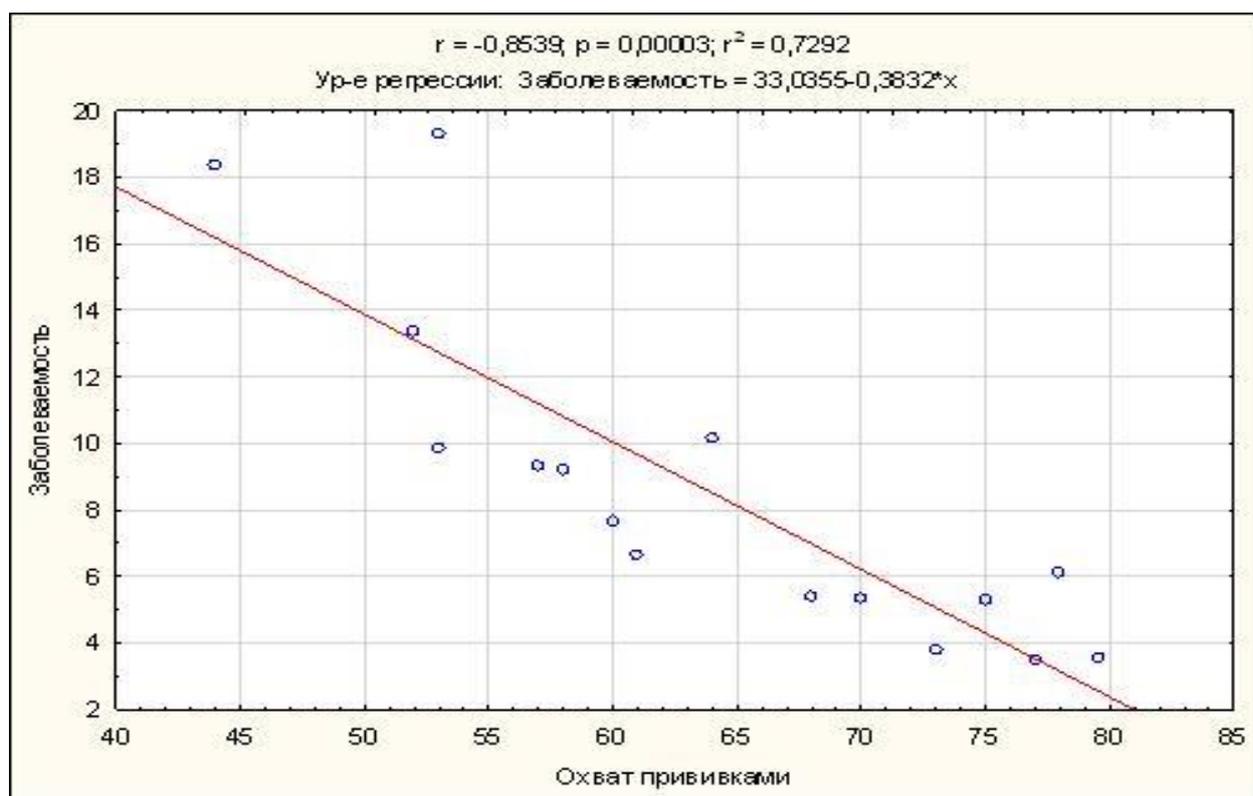


Рисунок 31. Зависимость уровня заболеваемости КВЭ (‰) и показателей охвата населения прививками против КВЭ (%) за период 1997-2012 гг.

Таким образом, вакцинопрофилактика КВЭ, проводимая среди населения Свердловской области в 1996-2012 гг., оказала существенное влияние на основные характеристики эпидемического процесса - обусловила снижение уровня заболеваемости, изменила характер клинических проявлений болезни и структуру клинических форм.

Предлагаемая стратегия плановой иммунизации против КВЭ населения с 15-ти месячного возраста, регламентируемая Календарем профилактических прививок на территории Свердловской области, в условиях функционирующей системы эпидемиологического контроля, позволила повысить охват прививками против КВЭ детей дошкольного возраста с 0% и 53,2%, а всего населения до 80%, и добиться устойчивой тенденции снижения заболеваемости КВЭ во всех возрастных группах.

ГЛАВА 5**ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРЯЖЕННОСТИ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ
ПОСТПРИВИВОЧНОГО ИММУНИТЕТА К ВИРУСУ КЛЕЩЕВОГО
ЭНЦЕФАЛИТА**

Сложная схема иммунизации против КВЭ требует дополнительных усилий по учету и регистрации прививок, повышает расходы на приобретение вакцин, и зачастую приводит к отказу населения от проведения отдаленных ревакцинаций. В целях оптимизации схемы иммунизации против КВЭ, в плане удлинения интервала между ревакцинациями, нами проведены исследования напряженности и длительности постпрививочного иммунитета к ВКЭ.

5.1. Оценка показателей гуморального иммунитета к ВКЭ у лиц, через 4-8 лет после ревакцинаций.**5.1.1 Оценка показателей гуморального иммунитета к ВКЭ у лиц, через 4-8 лет после первой ревакцинации**

Количество обследованных лиц, получивших первую ревакцинирующую прививку (RV1), с момента которой прошло 4-8 лет, составило 358 человек, из них 134 человека были включены в исследование через 4 года после RV1 (1 группа), 101 человек – через 5 лет (2 группа), 91 человек – через 6 лет (3 группа), 22 человека – через 7 лет (4 группа), 10 человек – через 8 лет (5 группа).

В первой группе в 85,1%, сохранились антитела к ВКЭ (IgG), наибольшую долю составляли пробы с содержанием IgG к ВКЭ в титре 1:1600 (33,3%), 1:200 (16,7%), 1:800 (14,9%). СГТ IgG к ВКЭ составляла $247,4 \pm 2,3$.

Во второй группе обследуемых, доля серопозитивных лиц к ВКЭ составила 78,2%, серонегативных – 21,8%. Как и в предыдущей группе, преобладали пробы сывороток крови с IgG к ВКЭ в титрах 1:1600 (31,7%), 1:800 (26,6%), 1:200 (17,7%). СГТ IgG к ВКЭ составляла $157,1 \pm 2,3$.

Среди включенных в третью группу, доля лиц, имеющих IgG к ВКЭ в минимальных титрах, составляла 81,3%. Наибольшее число образцов сывороток крови, данной группы, содержали антитела к ВКЭ в титрах 1:1600 – 23,1%, 1:200

– 19,8%, 1:800 – 16,5%. СГТ IgG к ВКЭ всех исследуемых сывороток составляла $174,5 \pm 2,3$.

В четвертой группе, в 17-ти образцах сывороток крови (77,3%) были обнаружены IgG к ВКЭ в титрах 1:100 и выше, в 5-ти пробах (22,7%) – титры IgG к ВКЭ были ниже, чем 1:100 или отсутствовали. В сыворотках крови лиц, серопозитивных к ВКЭ, преобладали IgG к ВКЭ в титрах 1:800 - 22,7%, 1:1600, 1:400, 1:100 – 13,6%. СГТ IgG к ВКЭ в данной группе составляла $123,8 \pm 2,8$.

Среди лиц пятой группы 80,0% исследованных сывороток крови содержали IgG к ВКЭ в защитных титрах. В сыворотках данной группы преобладали IgG к ВКЭ в титрах 1:200, 1:400, 1:800 – 20,0%, СГТ IgG к ВКЭ составила $120,7 \pm 3,0$, табл. 15.

Таблица 15- Показатели гуморального иммунитета к ВКЭ у лиц, через 4-8 лет после первой ревакцинации

RV1	4 года			5 лет			6 лет			7 лет			8 лет			$\Sigma(4-8 \text{ лет})$		
	титры	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%
100	15	11,19	5,45	6	5,94	4,70	8	8,79	5,94	3	13,64	14,63	1	10,0	18,9	33	9,22	3,06
200	19	14,18	6,03	14	13,86	6,88	18	19,78	8,35	2	9,09	12,26	2	20,0	25,3	55	15,36	3,81
400	13	9,70	5,11	10	9,90	5,94	7	7,69	5,59	3	13,64	14,63	2	20,0	25,3	35	9,78	3,14
800	17	12,69	5,75	21	20,79	8,08	15	16,48	7,78	5	22,73	17,87	2	20,0	25,3	60	16,76	3,95
1600	38	28,36	7,79	25	24,75	8,59	21	23,08	8,83	3	13,64	14,63	1	10,0	18,9	88	24,58	4,55
3200	12	8,96	4,93	3	2,97	3,38	5	5,49	4,78	1	4,55	8,88	0	0,0	0,0	21	5,87	2,48
отр.	20	14,93	6,16	22	21,78	8,21	17	18,68	8,17	5	22,73	17,87	2	20,0	25,30	66	18,44	4,10
позитив	114	85,07	6,16	79	78,22	8,21	74	81,32	8,17	17	77,27	17,87	8	80,00	25,30	292	81,56	4,10
итого	134	100,00		101	100,00		91	100,00		22	100,00		10	100,00		358	100,00	

Таким образом, среди лиц, включенных в исследование через 4-8 лет после первой ревакцинации против КВЭ, доля серопозитивных лиц, в среднем, составляла 81,6%, серонегативных – 18,4%. При сравнении доли серопозитивных лиц к ВКЭ, выше описанных групп, установлено отсутствие различий между ними ($p>0,05$). СГТ IgG к ВКЭ у всех пациентов через 4-8 лет после первой ревакцинации составляла $187,1\pm 2,2$, у лиц, имеющих защитные титры IgG к ВКЭ – $610,3\pm 2,2$.

5.1.2. Оценка показателей гуморального иммунитета к ВКЭ у лиц, через 4-8 лет после второй ревакцинации

Число лиц, включенных в исследование через 4-8 лет после второй ревакцинации (RV2) составило 153 человека, из них 37 человек, были включены через 4 года после RV2 (1 группа), 27 человек – через 5 лет после RV2 (2 группа), 29 человек – через 6 лет после RV2 (3 группа), 43 человека – через 7 лет после RV2 (4 группа), 17 человек – через 8 лет после RV2 (5 группа).

В первой группе лиц, доля серопозитивных к ВКЭ составляла 86,5%, серонегативных – 13,5%. В сыворотках крови данной группы преобладали IgG в титрах 1:200 (16,2%), 1:800 (16,2%), 1:1600 (18,9%). СГТ IgG к ВКЭ всех обследованных лиц составляла $273,9\pm 2,5$.

Во второй группе 77,8% лиц имели напряженный иммунитет к ВКЭ, и лишь у 22,2% постпрививочные антитела к ВКЭ отсутствовали или их титры были ниже, чем 1:100. В данной группе преобладали лица, в сыворотке крови которых были обнаружены IgG к ВКЭ в титрах 1:100 (14,8%), 1:800 (22,2%). В сыворотках этой группы СГТ IgG к ВКЭ составляла $140,1\pm 2,7$.

Среди обследуемых третьей группы, серопозитивные лица преобладали, их доля составляла 75,7%. Среди обследованных преобладали лица с титрами антител к ВКЭ 1:100 и 1:1600, доля которых составляла 20,7%. Показатель СГТ IgG к ВКЭ в данной группе пациентов был на уровне $98,8\pm 2,7$.

В четвертой группе 72,1% обследованных лиц имели напряженный постпрививочный иммунитет к ВКЭ, в сыворотках крови которых преобладали

IgG к ВКЭ в титрами – 1:200 (25,6%) и 1:800 (13,9%) В целом СГТ IgG к ВКЭ в сыворотках крови обследованных лиц составляла 77,6.

В пятой группе, доля серопозитивных лиц составляла 52,9%, серонегативных лиц - 47,1%. В 17,7% проб сывороток крови титры IgG к ВКЭ были на уровне 1:400, СГТ IgG к ВКЭ составляла $23,9 \pm 3,4$, табл. 16.

Таблица 16 - Показатели гуморального иммунитета к ВКЭ у лиц, через 4-8 лет после второй ревакцинации

RV2	4 года			5 лет			6 лет			7 лет			8 лет			$\Sigma(4-8 \text{ лет})$		
	титры	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%
100	3	8,1	8,9	4	14,8	13,7	6	20,7	15,0	4	9,3	8,8	1	5,9	11,4	18	11,5	5,2
200	6	16,2	12,1	2	7,4	10,1	2	6,9	9,4	11	25,6	13,31	2	11,8	15,6	23	15,1	5,8
400	5	13,5	11,2	3	11,1	12,1	4	13,8	12,8	4	9,3	8,86	3	17,7	18,4	19	12,5	5,4
800	6	16,2	12,1	6	22,2	16,0	4	13,8	12,8	6	14,05	10,57	2	11,8	15,6	24	15,8	5,9
1600	7	18,9	12,8	3	11,1	12,1	6	20,7	15,0	3	7,0	7,7	1	5,9	11,4	20	13,2	5,5
3200	5	13,5	11,2	3	11,1	12,1	0	0,0	0,0	3	7,0	7,7	0	0,0	0,0	11	7,2	4,2
отр.	5	13,5	11,2	6	22,2	16,0	7	24,1	15,9	12	27,9	13,7	8	47,1	24,2	38	25,0	7,0
позитив.	32	86,5	11,2	21	77,8	16,0	22	75,9	15,9	31	72,1	13,7	9	52,9	24,2	115	75,7	6,9
итого	37	100,0		27	100,00		29	100,0		43	100,00		17	100,00		153	100,00	

На основании выше изложенного, нами установлено, что лица, получившие RV2 против КВЭ, спустя 4-8 лет, в 75,2% случаях сохраняли напряженный постпрививочный иммунитет, в то время как 24,8% были серонегативными к ВКЭ, $p < 0,05$. При сравнении числа серопозитивных лиц к ВКЭ, с разным временным интервалом после RV2 (от 4 до 8 лет), установлено отсутствие различий между ними ($p > 0,05$).

СГТ IgG к ВКЭ во всех исследованных сыворотках крови составляла $107,3 \pm 2,3$, в сыворотках крови серопозитивных лиц СГТ IgG к ВКЭ - $502,96 \pm 2,3$.

5.1.3. Оценка показателей гуморального иммунитета к ВКЭ у лиц, через 4-8 лет после третьей ревакцинации

Число пациентов, включенных в исследование через 4-8 лет после третьей ревакцинации (RV3) составило 86 человек, из них 11 человек были включены через 4 года после RV3 (1 группа), 24 человека через 5 лет после RV3 (2 группа), 19 человек – через 6 лет после RV3 (3 группа), 21 человек – через 7 лет после RV3 (4 группа) и 11 человек - через 8 лет после RV3 (5 группа).

Среди лиц первой группы, доля серопозитивных лиц к ВКЭ составляла 72,7%, серонегативных – 27,3%, в сыворотках крови пациентов преобладали антитела к ВКЭ в титрах 1:800 (18,2%), 1:1600 (18,2%). СГТ IgG к ВКЭ в данной группе составляла $113,9 \pm 3,4$.

Обследуемые второй группы в 79,2% случаев, имели напряженный постпрививочный иммунитет к ВКЭ, в сыворотках крови которых преобладали IgG к ВКЭ в титрах 1:100 (16,7%), 1:200 (16,7%), 1:400 (16,7%). Доля лиц, в сыворотках крови которых, не определялся минимальный уровень IgG к ВКЭ составляла 21,8%. СГТ IgG к ВКЭ спустя 5 лет после RV3 составила $118,2 \pm 2,7$.

В третьей группе, доля серопозитивных и серонегативных лиц к КВЭ соответствовала показателям предыдущей группы и составляла 78,9% и 21,1% соответственно. В сыворотках крови данной группы преобладали IgG к ВКЭ в титрах 1:100 (21,17%), 1:200 (15,8%), 1:400 (15,8%). СГТ IgG к ВКЭ среди всех обследованных составила $109,3 \pm 2,8$.

В четвертой группе у 76,2% обследованных лиц отмечалось наличие в сыворотках крови протективных антител к ВКЭ, у 23,8% они отсутствовали. Преобладали лица с защитным титром IgG к ВКЭ – 1:200 (19,1%). СГТ IgG к ВКЭ в данной группе составляла $96,1 \pm 2,8$.

В пятой группе пациентов, серопозитивные лица к ВКЭ составляли 72,7%, серонегативные – 27,3%; в исследуемых образцах сывороток крови преобладали IgG к ВКЭ в титрах 1:100 (18,2%) и 1:200 (18,2%). СГТ IgG к ВКЭ в сыворотках крови составила $78,1 \pm 3,4$, табл. 17

Таблица 17- Показатели гуморального иммунитета к ВКЭ у лиц, через 4-8 лет после третьей ревакцинации

RV3	4 года			5 лет			6 лет			7 лет			8 лет			$\Sigma(4-8 \text{ лет})$		
	титры	абс	%	$\pm 2m$	абс	%												
100	1	9,09	17,34	4	16,67	15,21	4	21,05	18,71	3	14,29	15,27	2	18,18	23,26	14	16,3	7,9
200	1	9,09	17,34	4	16,67	15,21	3	15,79	16,73	4	19,05	17,14	2	18,18	23,26	14	16,3	7,9
400	1	9,09	17,34	4	16,67	15,21	3	15,79	16,73	3	14,29	15,27	1	9,09	17,34	12	13,9	7,4
800	2	18,18	23,26	3	12,50	13,50	2	10,53	14,08	3	14,29	15,27	1	9,09	17,34	11	12,8	7,2
1600	2	18,18	23,26	2	8,33	11,28	1	5,26	10,25	2	9,52	12,81	1	9,09	17,34	8	9,3	6,3
3200	1	9,09	17,34	2	8,33	11,28	2	10,53	14,08	1	4,76	9,29	1	9,09	17,34	7	8,1	5,9
отр.	3	27,27	26,86	5	20,83	16,58	4	21,05	18,71	5	23,81	18,59	3	27,27	26,86	20	23,3	9,1
позитив	8	72,73	26,86	19	79,17	16,58	15	78,95	18,71	16	76,19	18,59	8	72,73	26,86	66	76,74	9,1
итого	11	100,0		24	100,0		19	100,0		21	100,0		11	100,0		86	100,0	

Таким образом, было установлено, что через 4-8 лет после RV3 доля лиц, имеющих защитный титр антител к ВКЭ, в среднем составляла 76,7%, доля серонегативных - 23,3%. Разница между долей серопозитивных лиц после RV3 через 4,5,6,7,8 лет статистически не достоверна ($p>0,05$).

СГТ IgG к ВКЭ во всех исследованных сыворотках крови составила $104,2\pm 2,4$, в сыворотках крови серопозитивных лиц СГТ IgG к ВКЭ – $426,0\pm 2,2$.

5.1.4. Оценка показателей гуморального иммунитета к ВКЭ у лиц, через 4-8 лет после четвертой ревакцинации

Число пациентов, включенных в исследование спустя 4-8 лет после четвертой ревакцинации (RV4) составило 60 человек, из них 13 человек были включены через 4 года после RV4 (1 группа), 11 человек – через 5 лет после RV4 (2 группа), 16 человек – через 6 лет после RV4 (3 группа), 11 человека – через 7 лет после RV4 (4 группа), 9 человек - через 8 лет после RV4 (5 группа).

В первой группе доля лиц, серопозитивных к ВКЭ составляла 76,9%, серонегативных – 23,1%, в исследуемых сыворотках крови преобладали IgG к ВКЭ в титрах 1:400 (23,2%), 1:1600 (23,2%). СГТ IgG к ВКЭ среди всех обследованных составляла $171,1\pm 3,1$.

Среди лиц второй группы напряженный постпрививочный иммунитет к ВКЭ отмечался у 81,8%, отсутствие IgG к ВКЭ в минимальных титрах регистрировалось у 18,2%. В сыворотках крови данной группы преобладали IgG к ВКЭ в титрах 1:200 (27,3%), 1:400(27,3%). СГТ IgG к ВКЭ составляла $162,6\pm 3,0$.

В третьей группе у 81,3% лиц в сыворотках крови регистрировались IgG к ВКЭ преимущественно в титрах 1:200(25,0%), 1:400 (25,0%). Доля серонегативных лиц к ВКЭ составляла 18,7%. СГТ IgG к ВКЭ среди всех обследованных лиц составляла $141,8\pm 2,8$.

В четвертой группе доля сывороток крови, содержащих IgG к ВКЭ в титре 1:100 и выше составляла 72,7%, а в 27,3% IgG к ВКЭ не определялись. В сыворотках крови данной группы преобладали IgG к ВКЭ в титрах 1:100 (18,2%), 1:200 (18,2%). СГТ IgG к ВКЭ среди всех пациентов составляла $78,1\pm 3,4$.

Среди лиц пятой группы, постпрививочный иммунитет имели 66,7%, остальные 33,3% были серонегативными. В исследуемых сыворотках крови доминировали IgG к ВКЭ в титре 1:200 (22,2%). СГТ антител к ВКЭ в сыворотках крови всех пациентов составляла $50,3 \pm 2,6$, табл. 18.

Таблица 18 - Показатели гуморального иммунитета к ВКЭ у лиц, через 4-8 лет после четвертой ревакцинации

RV4	4 года			5 лет			6 лет			7 лет			8 лет			$\Sigma(4-8 \text{ лет})$		
	титры	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%	$\pm 2m$	абс.	%
100	0	0,00	0,00	0	0,00	0,00	1	6,25	12,10	2	18,18	23,26	1	11,11	20,95	4	6,67	6,4
200	1	7,7	14,78	3	27,27	26,86	4	25,00	21,65	2	18,18	23,26	2	22,22	27,72	12	20,0	10,3
400	3	23,1	23,37	3	27,27	26,86	4	25,00	21,65	1	9,09	17,34	1	11,11	20,95	12	20,0	10,3
800	2	15,4	20,01	1	9,09	17,34	2	12,50	16,54	1	9,09	17,34	1	11,11	20,95	7	11,7	8,39
1600	3	23,1	23,37	1	9,09	17,34	0	0,00	0,00	1	9,09	17,34	1	11,11	20,95	6	10,0	7,8
3200	1	7,7	14,78	1	9,09	17,34	2	12,50	16,54	1	9,09	17,34	0	0,00	0,0	5	8,3	7,1
отр.	3	23,1	23,37	2	18,18	23,26	3	18,75	19,52	3	27,27	26,86	3	33,33	31,43	14	23,3	10,9
позитив.	10	76,9	23,37	9	81,82	23,26	13	81,25	19,52	8	72,73	26,86	6	66,67	31,43	46	76,7	10,9
итого	13	100,0		11	100,0		16	100,0		11	100,0		9	100,0		60	100,0	

На основании выше описанного установлено, что среди пациентов, включенных в исследование через 4-8 лет после четвертой ревакцинирующей прививки, серопозитивные лиц составляли 76,7%, серонегативные - 23,3%. Разница между долей серопозитивных лиц через 4,5,6,7,8 лет после RV4 статистически не достоверна ($p>0,05$). СГТ IgG к ВКЭ составляла $116,2\pm 2,4$, в сыворотках крови серопозитивных лиц СГТ IgG к ВКЭ – $493,9\pm 2,3$.

Таким образом, можно утверждать, что через 4-8 лет после ревакцинаций (RV1-RV4) число серопозитивных лиц, в среднем составляет 79,0%, серонегативных – 21,0%. Различия в процентах серопозитивных лиц на разных стадиях иммунизации (RV1, RV2, RV3, RV4) через 4-8 лет статистически не достоверна ($p>0,05$).

СГТ IgG к ВКЭ в сыворотках крови всех пациентов включенных в исследование составила $145,8\pm 5,7$. СГТ IgG к ВКЭ через 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 – $116,2\pm 3,0$.

Нами выявлены достоверные различия между показателями СГТ IgG к ВКЭ среди пациентов, однократно ревакцинированных (RV1) и пациентов, получивших отдаленные ревакцинации (RV2 – RV4) ($p<0,05$), данное обстоятельство, связано с тем, что RV1, является стадией, завершающей начальный курс прививок, в соответствии с инструкцией по применению вакцин против ВКЭ начальный курс включает в себя две вакцинации и одну ревакцинацию - интервалы между вакцинациями составляют 2 нед.-6 мес., а между вакцинальным комплексом и первым бустером 9-12 месяцев. Таким образом, пациенты, включенные в исследование после RV1, получили 3 дозы вакцинного штамма ВКЭ в короткие промежутки времени, поэтому IgG к ВКЭ были на более высоком уровне, более длительное время, чем у пациентов после RV2 – RV4, которые получили одну дозу вакцины через 3 года после очередной ревакцинации.

СГТ IgG к ВКЭ в сыворотках крови пациентов, имеющих напряженный постпрививочный иммунитет к ВКЭ, спустя 4-8 лет, составила $548,2\pm 7,5$. СГТ IgG

к ВКЭ через 4-8 лет после RV1 была на уровне $610,3 \pm 2,6$; после RV2 – $502,9 \pm 2,2$; после RV3 – $426,0 \pm 2,2$; после RV4 – $493,9 \pm 2,2$, достоверных различий между показателями СГТ IgG к ВКЭ на разных этапах иммунизации не установлено ($p > 0,05$),

5.2. Математическая модель определения длительности защитного титра антител к ВКЭ после ревакцинаций

С целью определения оптимального интервала между ревакцинациями, нами был использован метод математического моделирования, с построением уравнения регрессии и определением интервала времени, в течение которого произойдет снижение СГТ IgG к ВКЭ до уровня ниже защитного. За минимальный защитный уровень бала принята величина СГТ IgG к ВКЭ равная 100,0. Для построения модели были использованы показатели СГТ IgG к ВКЭ всех пациентов после RV1, RV2, RV3, RV4, через 4,5,6,7,8 лет.

В группе пациентов, однократно ревакцинированных против ВКЭ, показатели СГТ IgG к ВКЭ снижались пропорционально увеличению временного интервала, прошедшего после RV1. При построении уравнения регрессии, мы спрогнозировали, что падение СГТ IgG к ВКЭ ниже минимального уровня (100,0) после RV1 произойдет через 8,6 лет, при этом коэффициент детерминации (R^2) составляет 0,82 и близок к единице, что говорит о незначительных различиях между прогнозируемыми величинами от экспериментально полученных величин (рис. 32).

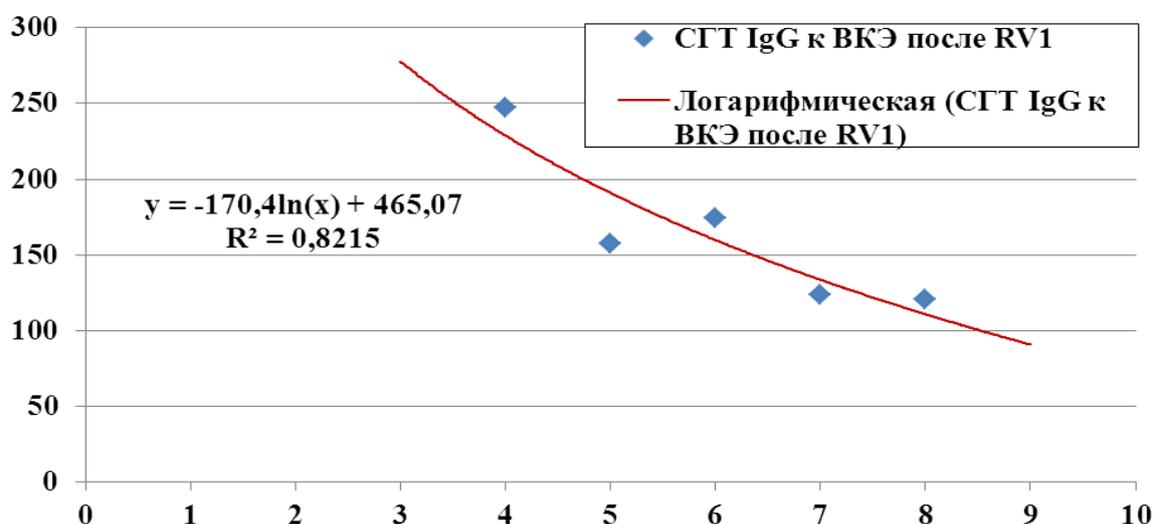


Рисунок 32. Динамика снижения СГТ IgG к ВКЭ после RV1

У лиц, получивших RV2, логарифмическая тенденция СГТ IgG к ВКЭ достигла минимально уровня за более короткий промежуток времени - 6,3 года, коэффициент детерминации (R^2) также был близок к единице и составлял 0,93 (рис. 33.).

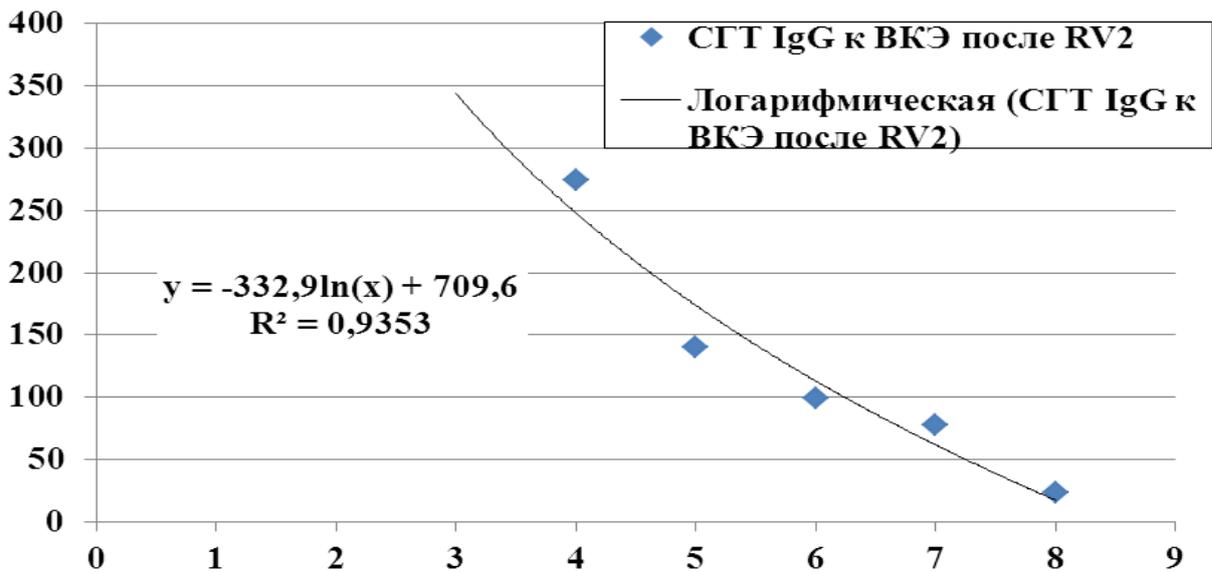


Рисунок 33. Динамика снижения СГТ IgG к ВКЭ после RV2

В группе пациентов получивших RV3, при построении уравнения регрессии установлено, что СГТ IgG к ВКЭ в защитных титрах регистрировалась в течение 6,3 лет ($R^2 = 0,74$) (рис. 34.)

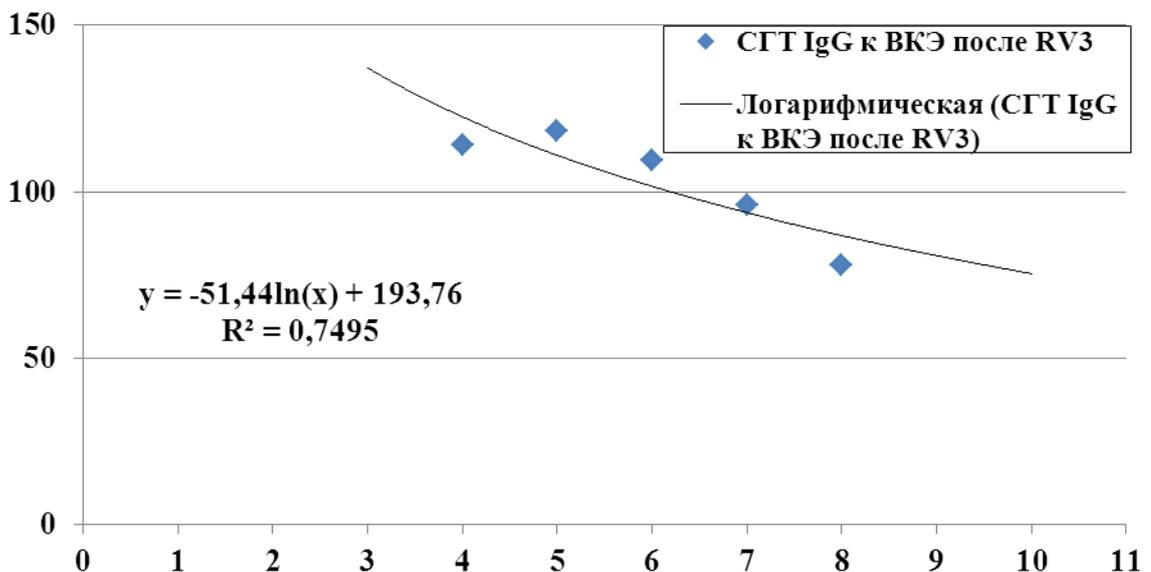


Рисунок 34. Динамика снижения СГТ IgG к ВКЭ после RV3

При построении уравнения регрессии СГТ IgG к ВКЭ, после RV4, логарифмическая тенденция снижалась до контрольного уровня (100,0) в течение 6,6 лет, достоверность аппроксимации при этом составляла 0,8721, рис. 35.

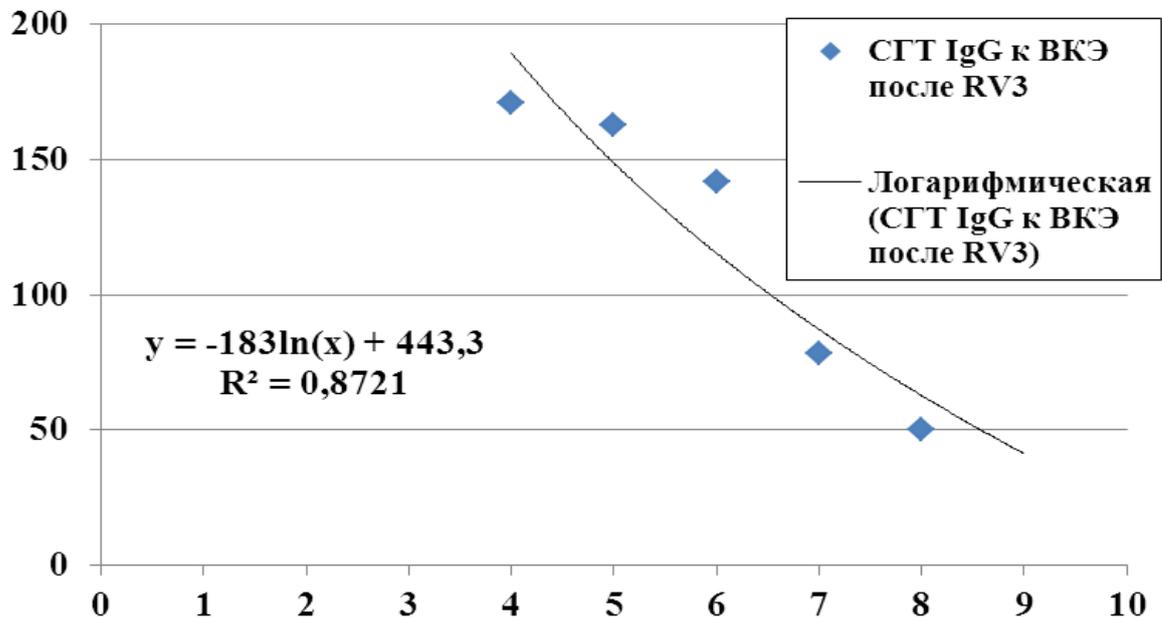


Рисунок 35. Динамика снижения СГТ IgG к ВКЭ после RV4

В среднем после RV1-RV4 через 4-8 лет СГТ IgG к ВКЭ на уровне 100,0 и выше, сохранялись в течении 6,8 лет (рис. 36)

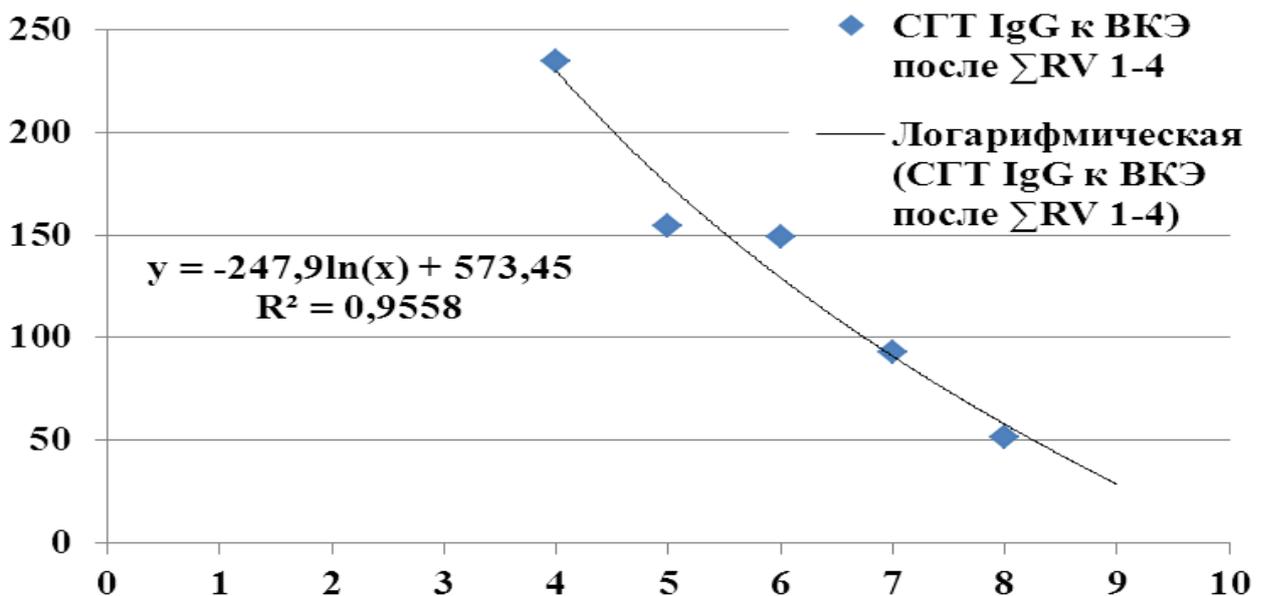


Рисунок 36. Динамика снижения СГТ IgG к ВКЭ после RV1-4

В результате проведенного исследования длительности и напряженности постпрививочного иммунитета к КВЭ нами установлено, что в течение 4-8 лет

после ревакцинаций (RV1-RV4) число серопозитивных лиц, в среднем составляло 79,0%, серонегативных – 21,0%. Различия между долей серопозитивных лиц к ВКЭ, в исследованных группах на разных стадиях иммунизации (RV1, RV2, RV3, RV4) в течение 4-8 лет, были статистически не достоверны ($p>0,05$).

СГТ IgG к ВКЭ в сыворотках крови всех пациентов включенных в исследование после RV1 - RV4 в течение 4-8 лет составила $145,8\pm 5,7$. СГТ IgG к ВКЭ 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 – $116,2\pm 3,0$. Нами установлены достоверные различия между показателями СГТ IgG к ВКЭ среди пациентов, однократно ревакцинированных (RV1) и пациентов, получивших отдаленные ревакцинации (RV2 – RV4) ($p<0,05$)

СГТ IgG к ВКЭ в сыворотках крови пациентов, имеющих напряженный постпрививочный иммунитет к ВКЭ, спустя 4-8 лет после RV1 - RV4, составила $548,2\pm 7,5$. СГТ IgG к ВКЭ в течение 4-8 лет после RV1 была на уровне $610,3\pm 2,6$; после RV2 – $502,9\pm 2,2$; после RV3 – $426,0\pm 2,2$; после RV4 – $493,9\pm 2,2$, достоверных различий между показателями СГТ IgG к ВКЭ на разных этапах иммунизации не установлено ($p>0,05$).

Результаты, полученные нами при проведении математического моделирования длительности сохранения СГТ IgG к ВКЭ, свидетельствуют, что постпрививочный иммунитет к ВКЭ у лиц, получивших RV1-RV4, остается напряженным в течении 6,8 лет.

СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА НА ЭНДЕМИЧНОЙ ТЕРРИТОРИИ

Система управления эпидемическим процессом КВЭ (СУЭП КВЭ) представлена подсистемами эпидемиологического надзора (ЭН) и эпидемиологического контроля, которые оказывают влияние на развитие эпидемического процесса, а также усовершенствованными техническими (программными средствами)

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

Основными задачами по усовершенствованию СУЭП КВЭ следует считать:

- усовершенствование эпидемиологического надзора в части автоматизации сбора и обработки информации о проявлениях эпидемического процесса КВЭ,
- создание нормативно-правовой базы,
- разработка и реализация тактик вакцинопрофилактики КВЭ,
- усовершенствование системы профессионального обучения медицинских кадров,
- повышение социальной активности населения в части индивидуальной специфической и неспецифической профилактики,
- формирование многоуровневой системы финансирования.

В рамках диссертационного исследования нами были разработаны и внедрены в практику отдельные элементы СУЭП КВЭ касающиеся информационной подсистемы и подсистемы эпидемиологического контроля.

6.1. Информационная подсистема эпидемиологического надзора

Информационная подсистема ЭН на территории Свердловской представлена в виде корпоративной мультисервисной сети передачи данных (КСПД), созданной нами на базе ФБУЗ «ЦГиЭ СО», совместно с программистами (Ванеевой Г.К., Лутковым А.А. и др.), рис. 37.

Внедрение в практику КСПД позволило повысить доступность данных по заболеваемости КВЭ, их актуальность и достоверность, за счет оперативной и полной передачи информации между территориальными подразделениями службы.

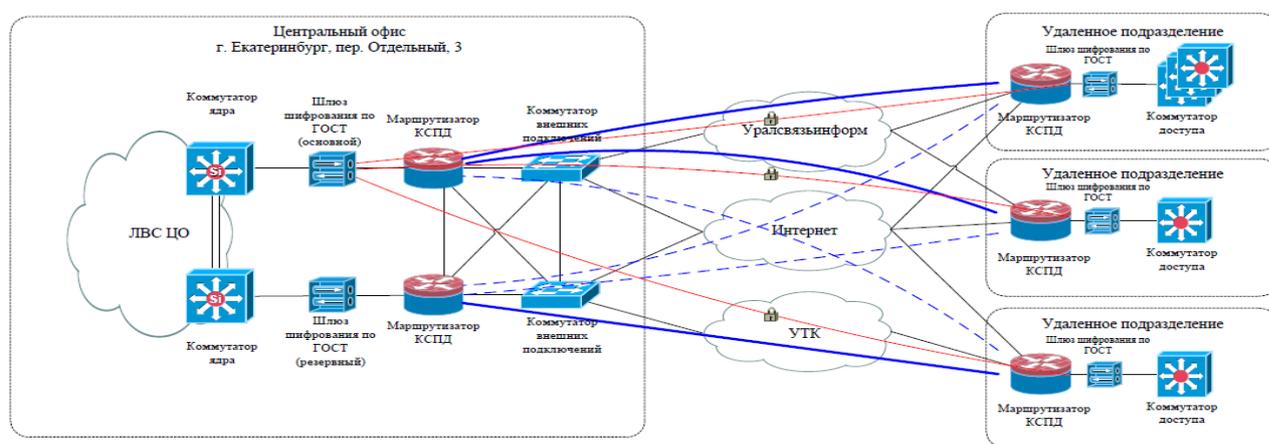


Рисунок 37. Корпоративная мультисервисная сеть передачи данных.

В Свердловской области на базе КСПД работает единая информационная база данных системы слежения за эпидемиологической ситуацией по КВЭ, объединяющая муниципальные базы данных удаленных пользователей (филиалов ФБУЗ) по всей области, и включающая программные средства - «Информационная система эпидемиологического надзора», рис. 39, «Прививки», «Лабораторно-информационная система», которые позволяют получать и анализировать:

1. Результаты зоологоэпидемиологического мониторинга за численностью и видовым составом переносчиков КВЭ (иксодовых клещей) и их прокормителей, ежегодно в сезон передачи КВЭ.

2. Ежедневные результаты вирусологического мониторинга степени зараженности клещей вирусом КВЭ собранных в ходе энтомологических обследований природных станций и принятых от населения, пострадавшего от укусов клещей.

3. Ежедневную информацию о населении, пострадавшем от укусов клещей:

- количество пострадавших лиц,
- возрастная структура пострадавших,
- количество лиц, имеющих в анамнезе полный курс прививок против КВЭ,

- количество лиц, получивших экстренную иммуноглобулинопрофилактику по поводу присасывания клещей.

4. Ежедневная персонифицированная информация, которая представляется по разработанной нами, оригинальной форме экстренного извещения (приложение, табл. 1.):

- о лицах, госпитализированных в лечебно-профилактические организации Свердловской области с предварительным диагнозом КВЭ,

- о подтвержденных случаях КВЭ.

5. Информация о показателях охвата прививками против КВЭ, привитости и иммунной прослойки к ВКЭ населения Свердловской области в разрезе административных территорий, возрастных групп (ПС «Прививки», рис. 40, посредством усовершенствованной нами региональной годовой отчетной формы № 6 (приложение, табл. 2)

6. Серологический мониторинг за состоянием:

- постпрививочного иммунитета к ВКЭ, у лиц с нарушением схемы иммунизации,

- популяционного иммунитета среди населения, проживающего на высокоэндемичных территориях Свердловской области, непривитого против КВЭ.

7. Формы государственной статистической отчетности (ф.N001, ф.N002, ф.N005, ф.N6, ф.N22), которые формируются автоматически из программного средства «Информационная система эпидемиологического надзора»

8. Результаты санитарно-эпидемиологических экспертиз обследование энтомологами службы летних оздоровительных учреждений и других эпидемиологически значимых объектов (оперативная информация, ежемесячный отчет).

Информационные потоки автоматизированной системы эпидемиологического надзора за заболеваемостью КВЭ

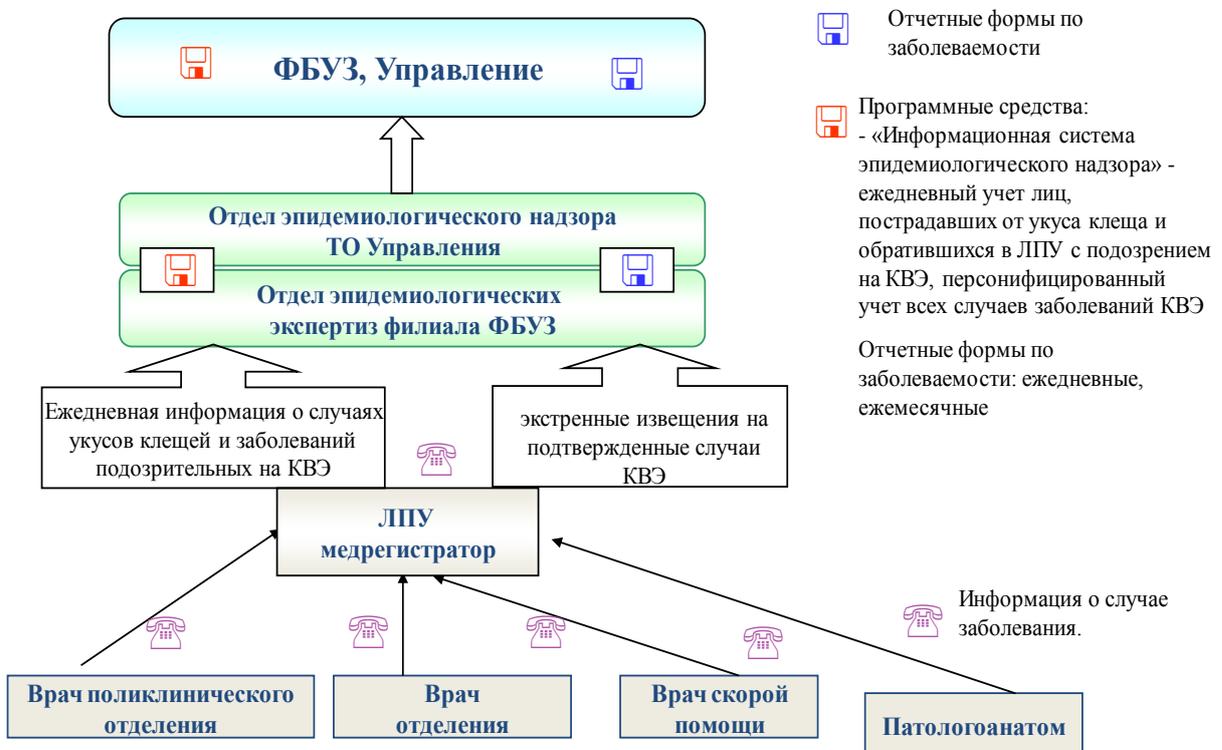


Рисунок. 38. Информационные потоки за состоянием заболеваемости КВЭ.

**Информационные потоки автоматизированной системы эпиднадзора
за состоянием привитости населения против КВЭ,
в формате ПС «Прививки»**



Рисунок 39. Информационные потоки системы эпиднадзора за состоянием привитости населения.

6.2 Подсистема эпидемиологического контроля за КВЭ

Комплекс профилактических, противоэпидемических мероприятий в системе эпидемиологического контроля, предусматривает проведение мероприятий по неспецифической профилактике КВЭ – акарицидных и дератизационных обработок на территориях эпидемиологически значимых объектов, применения населением средств индивидуальной защиты от присасывания клещей, проведение экстренной иммуноглобулинопрофилактики КВЭ среди лиц, пострадавших от присасывания клещей, не привитых против КВЭ, с незаконченной или нарушенной схемой вакцинации. Однако, основным профилактическим мероприятием в подсистеме эпидемиологического контроля за эпидемическим процессом КВЭ на территории Свердловской области является

плановая иммунизация детского населения с 15-ти месячного возраста в сочетании с «догоняющей» иммунизацией взрослого населения.

В подсистему эпидемиологического контроля, мы считаем правомерным, включить такие направления деятельности как:

1. Разработка, внедрение и оценка исполнения нормативных документов, составляющих Региональную нормативную базу, которая регламентирует основную стратегию профилактик КВЭ, определяет тактики ее реализации.

На территории Свердловской области нормативно-правовая база по иммунопрофилактике КВЭ начала формироваться в 1995 году. За период с 1995 по 2012 годы было подготовлено и внедрено более 20 региональных нормативных документов, регламентирующих мероприятия по вакцинопрофилактике КВЭ: 2 Закона Свердловской области, 3 Постановления Правительства Свердловской области, 2 Постановления Главного государственного санитарного врача Свердловской области, более 5 совместных Приказов Министерства Здравоохранения Свердловской области и ФГУ «Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Свердловской области» (1995-2004 гг.), более 10 совместных Приказов Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области (2005-2012 гг.), 9 Распоряжений Управления Роспотребнадзора по Свердловской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области, совместно с Уральской государственной медицинской академией разработаны 2 методических пособия по КВЭ.

Кроме того, наши предложения по организации профилактических мероприятий вошли в ныне действующие СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита».

Результатом формирования нормативной базы стала разработка и контроль за реализацией на территории Свердловской области тактики плановой иммунизации населения против КВЭ в рамках Календаря профилактических прививок школьника (2001-2008 гг.) и Регионального календаря

профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области (2008 г – по настоящее время).

2. Функционирующая система повышения квалификации, обучения медицинских кадров различных специальностей по вопросам организации и проведения вакцинопрофилактики КВЭ. Так, Программы подготовки и усовершенствования медицинских кадров Уральской государственной медицинской академии, разработанные для врачей педиатров, неврологов, эпидемиологов, инфекционистов, в обязательном порядке включают вопросы специфической профилактики КВЭ.

В области ежегодно проводятся научно-практические конференции всероссийского, регионального и муниципального уровней, многочисленные обучающие семинары и совещания.

4. Повышение социальной активности населения путем:

- информирования о последствиях заболевания КВЭ, приоритетных направлениях профилактики, диагностики и лечения КВЭ с использованием различных методов наглядной агитации – средств массовой информации, общепризнанных печатных изданий, информационных сайтов, распространения информационных бюллетеней в лечебно-профилактических организациях, образовательных учреждениях, общественном транспорте и местах массового пребывания людей;

- создания развитой сети платных прививочных кабинетов в медицинских учреждениях области;

- внедрения среди жителей индивидуальной медицинской документации по учету профилактических прививок - Сертификатов профилактических прививок Свердловской области, включающих отдельный раздел для записи информации о поставленных прививках против КВЭ;

Основной целью данного направления подсистемы эпидемиологического контроля за КВЭ является мотивации населения к приобретению индивидуальных гигиенических навыков профилактики КВЭ - личной ответственности за соблюдение схемы иммунизации, приобретение за личные денежные средства

вакцин для иммунизации против КВЭ, применение индивидуальных средств защиты от присасывания клещей, своевременное обращение за медицинской помощью по поводу присасывания клещей и при первых симптомах заболевания.

5. Создание многоуровневой системы финансирования профилактических мероприятий по КВЭ, за счет средств областного и муниципальных бюджетов, финансовых средств предприятий, организаций (работодателей) и личных средств граждан.

Так, в 2012 году консолидированный бюджет мероприятий по вакцинопрофилактике КВЭ составил 188 млн. рублей, в 2011 году - 176 млн. рублей, в 2010 году – 142 млн. рублей. При этом нами установлено, что за период 2010-2012 гг., доля личных средств граждан в общем объеме затраченных средств составляла 45,3% – 65,0%, средства бюджета Свердловской области – 11,2% - 35,8%, средства работодателей – 6,4% - 12,4%, средства муниципальных бюджетов - 4,2% - 15,4%, табл.19.

Таблица 19 - Структура источников финансовых средств, затраченных на вакцинопрофилактику КВЭ в 2010-2012 гг.,%

годы	Средства областного бюджета, %	Средства муниципальных бюджетов, %	Средства работодателей, %	Средства граждан, %
2010	11,2	13,3	10,5	65,0
2011	26,9	15,4	12,4	45,3
2012	35,8	4,2	6,4	53,6

6. Проведение комплекса мероприятий по неспецифической профилактике КВЭ, направленных на снижение численности переносчиков КВЭ и их прокормителей.

6.3. Результаты апробации (элементов) СУЭП КВЭ

В процессе выполнения диссертационной работы нами были внедрены в практику и апробированы некоторые элементы предложенной системы:

- корпоративная мультисервисная сеть передачи данных, объединяющая программные средства, позволяющие проводить мониторинг эпидемиологической

ситуации и контролировать эффективность проводимых профилактических мероприятий

- система 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 зооэнтомологических обследований природных станций и территорий эпидемиологически значимых объектов,

- отчетно-учетная документация по иммунизации против КВЭ (форма №6), позволяющая осуществлять контроль за показателями привитости населения в разрезе всех возрастных групп населения в отдельных муниципальных образований области,

- серологический мониторинг длительности постпрививочного иммунитета к ВКЭ, позволяющий оценить эффективность вакцинопрофилактики КВЭ,

- инфекционные комиссии по рассмотрению случаев заболевания КВЭ у лиц, привитых против КВЭ для верификации диагнозов и исключения гипердиагностики,

- разработка и формирование региональной нормативно-правовой базы по профилактике КВЭ,

- внедрение в практику здравоохранения Регионального календаря профилактических прививок Свердловской области, в рамках которого проводится плановая вакцинация против КВЭ,

- методы повышения социальной активности населения, эффективность которых подтверждается структурой источников финансирования вакцинопрофилактики КВЭ, основную долю в которой занимают личные денежные средства граждан (от 45,3 до 65,0%)

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

Таким образом, апробация в практике здравоохранения Свердловской области элементов СУЭП КВЭ, показала их эффективность и целесообразность. Внедрение СУЭП КВЭ в полном объеме будет способствовать достижению стратегической цели – снижению заболеваемости КВЭ до спорадического уровня на эндемичной территории.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клещевой вирусный энцефалит имеет важное медико-социальное значение для эндемичных территорий Российской Федерации.

Территория Свердловской области относится к числу субъектов РФ высокоэндемичных по КВЭ, где среднемноголетний уровень (СМУ) заболеваемости за период 1990-2012 гг. составлял $10,35 \pm 3,1$ на 100 тыс. населения и превышал в 3 раза показатели заболеваемости по РФ. В последнее десятилетие, на территории области произошло изменение структуры клинических форм КВЭ - снижение лихорадочных и увеличение числа очаговых форм, в 8,0% случаев КВЭ заканчивается, инвалидностью или летальным исходом. Следует отметить, что уровень заболеваемости КВЭ детей дошкольного возраста в последнее время не уступает уровню заболеваемости взрослых.

В связи с этим на эндемичных территориях, особую важность приобретает вопросы выбора стратегии профилактики, а также создание системы управления эпидемическим процессом КВЭ.

Несмотря на то, что вакцинопрофилактика КВЭ является общепризнанным мероприятием в профилактике КВЭ, и демонстрирует высокую эффективность, оказывая влияние на уровень заболеваемости КВЭ, сегодня ни в одной эндемичной стране мира иммунизация населения не включена в Календари профилактических прививок, отсутствует достаточная законодательная и нормативная база по профилактике КВЭ. А ряд авторов ставит под сомнение эффективность вакцинопрофилактики КВЭ. Так, по мнению Э.И. Коренберга, данные о высокой эффективности и рентабельности прививок при инфекциях с аэрогенным и гемоконтактным механизмом передачи экстраполируются на природно-очаговые инфекции, при которых, как известно, человек лишь случайное звено в цепи циркуляции вируса в естественных экосистемах или биологический тупик. При этом существующие вакцины, за редким исключением (туляремийная вакцина) по ряду причин вряд ли способны повлиять на общий

уровень заболеваемости большинства природно-очаговых инфекций (Коренберг Э.И., 2004 г.) Другие же исследователи (Злобин В.И., 2006 г.), доказывают, что контроль за заболеваемостью КВЭ с помощью вакцинопрофилактики реален (Козлова И.В., 2007 г.).

На сегодняшний день основными проблемами вакцинопрофилактики КВЭ являются - адекватная оценка эффективности вакцинных препаратов разных фирм на всей территории РФ против разных генотипов вируса КЭ; уточнение длительности поствакцинального иммунитета, в т.ч. для возможности увеличения сроков между ревакцинациями; разработка подходов для дифференциальной диагностики поствакцинального и инфекционного иммунитета; оптимальная схема ревакцинаций для людей разного возраста; достоверность данных о регистрируемой заболеваемости среди вакцинированных; отсутствие единого мнения об уровне защитного титра и его роли в определении схемы отдаленной иммунизации населения.

Вместе с тем, перспективными 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 вирусом КЭ; изучение региональных особенностей эффективности вакцинопрофилактики (схемы вакцинации, возраст реципиентов, длительность поствакцинального иммунитета, количество ревакцинаций). Все выше сказанное послужило основанием для проведения данного исследования.

В результате многолетних наблюдений на территории Свердловской области установлено, что в различных ландшафтных подзонах иксодовые клещи представлены шестью видами: *Ixodes persulcatus*, *I. Trianguliceps*, *I. Apronophorus*, *I. Lividus*, *D. Reticulatus* и *D. Marginatus*. Основным переносчиком вируса КВЭ на территории Свердловской области является *I. Persulcatus*, наличие его во всех лесных формациях области обуславливает диффузное распространение очагов КВЭ на территории области.

Вирусифорность переносчиков КВЭ, из природных стадий и от населения, пострадавшего от укусов, за период 1990 - 2012 гг. составила 12,3%, и % соответственно.

Территория Свердловской области имеет исключительно благоприятные условия для функционирования природного очага КВЭ. Хозяйственно-бытовая, хозяйственно-экономическая деятельность населения области обеспечила формирование вторичных антропоургических очагов КВЭ, что привело к увеличению контактов жителей с переносчиками КВЭ и создало условия для массового заражения населения КВЭ, независимо от возрастной, социально-профессиональной принадлежности.

С целью изучения современных особенностей эпидемического процесса КВЭ нами проведен ретроспективный анализ заболеваемости КВЭ за период 1990-2012 гг., в ходе которого был выявлен ряд региональных особенностей КВЭ.

Сезон возможного инфицирования КВЭ на территории Свердловской области составлял в среднем 205 дней и длился с апреля по октябрь, многолетняя динамика числа лиц, пострадавших от нападения клещей характеризуется периодическими подъемами, со СМУ - $840,9 \pm 158,0$ на 100 тыс. населения. До 1999 г. заболеваемость КВЭ характеризовалась трехгодичными периодическими подъемами. Среднегодовой уровень заболеваемости за период 1990-2012 гг. составлял $10,35 \pm 3,1$ на 100 тыс. населения. Заболеваемость имела тенденцию к снижению со среднегодовым темпом 3,5%.

В результате, проведенного нами корреляционного анализа, выявлены такие особенности эпидемического процесса КВЭ, как отсутствие связи между числом лиц, пострадавших от присасывания клещей и числом заболевших КВЭ ($r=0,37$; $p=0,122$), а также показано достоверное влияние на уровень заболеваемости КВЭ показателей охвата прививками против КВЭ (коэффициент корреляции Пирсона: $r=-0,85$; $p<0,001$).

Основным путем заражения КВЭ на территории Свердловской области остается трансмиссивный путь, на долю которого в среднем приходится 97,5%. Заражение вирусом КВЭ, в основном происходило, при посещении

антропоургических очагов – садов, парков, летних оздоровительных учреждений, в т.ч. в черте города (62% сл. КВЭ), а также при посещении природного очага КВЭ - работы в лесу, связанные с бытовыми, производственными нуждами, сенокос, сбор ягод, грибов, рыбалка, прогулки по лесу (38% сл. КВЭ)

Заболеваемость КВЭ регистрируется во всех возрастных группах населения, наиболее высокий уровень заболеваемости отмечался среди лиц двух возрастных групп - 50 - 59 лет, где СМУ составляет $8,81 \pm 2,56$ на 100 тыс. контингента, 60 лет и старше – $8,2 \pm 2,0$ на 100 тыс. контингента.

По половому признаку случаи КВЭ чаще регистрировались среди мужчин (60,34%).

При изучении структуры клинических форм КВЭ выявлено преобладание лихорадочных форм, на долю которых в среднем приходилось 68,8%, менингеальные формы составляли 23,2%, а очаговые – 8,0%. Одной из особенностей эпидемического процесса КВЭ являлось снижение заболеваемости лихорадочными и менингеальными формами КВЭ, ежегодный темп снижения которых составляет 9,4% и 10,2% соответственно, тогда как заболеваемость тяжелыми очаговыми формами КВЭ росла с ежегодным темпом 3,5%).

Многолетняя динамика смертности от КВЭ характеризовалась периодическими подъемами, которые совпадали с подъемами заболеваемости, о чем свидетельствовала сильная прямая корреляционная связь ($r = 0,95 \pm 0,02$). В целом смертность от КВЭ имела тенденцию к снижению со среднегодовым темпом 8%, СМУ смертности от КВЭ в Свердловской области составлял $0,18 \pm 0,08$ на 100 тыс. населения.

Установленные особенности эпидемического процесса КВЭ на территории Свердловской области обусловлены проведением профилактических мероприятий, ведущим из которых является вакцинопрофилактика КВЭ.

Оценивая эффективность вакцинопрофилактики КВЭ, мы изучили заболеваемость среди лиц, привитых и непривитых против КВЭ за период с 2000 по 2012 годы. Результаты анализа показали, что СМУ заболеваемости среди лиц, непривитых против КВЭ ($15,9 \pm 2,6$ на 100 тыс. непривитых), существенно

превышает СМУ заболеваемости лиц, привитых ($2,2 \pm 1,6$ на 100 тысяч привитых) ($p < 0,05$). Среди привитых заболеваемость КВЭ имела тенденцию к снижению со среднегодовым темпом $20,2\%$, в то время как у непривитых тенденцию к росту, со среднегодовым темпом роста 2% .

Также, в ходе исследования, нами были выявлены особенности клинических проявлений КВЭ в группах привитых и непривитых лиц. Так, нами установлено, что привитые против КВЭ болели преимущественно лихорадочными формами КВЭ, доля которых составляла $89,9\%$, против $63,84 \pm 2,18\%$ - у непривитых ($p < 0,05$), в то время как доля менингеальных и очаговых форм КВЭ у непривитых лиц была значительно выше, чем у привитых и составляла $25,7\%$ против $8,4\%$ ($p < 0,05$) и $10,5\%$ против $1,6\%$ соответственно ($p < 0,05$)

Для определения наиболее эффективной тактики иммунизации против КВЭ для эндемичных территорий, в своей диссертационной работе мы провели сравнительный анализ эффективности различных тактик вакцинопрофилактики КВЭ, использованных на территории Свердловской области. Результаты анализа показали, что наиболее эффективной тактикой является плановая иммунизация населения в календарные сроки. Так, в Свердловской области плановая иммунизация детей школьного возраста, начиная с 7-ми лет, привела к значительному увеличению охвата профилактическими прививками против КВЭ среди детей в возрасте 7-17 лет, который в 2012 году составил 92% , обусловил снижение заболеваемости КВЭ у детей школьного возраста до показателей $1,8$ на 100 тыс. контингента, при СМУ - $6,7$ на 100 тыс. контингента. В свою очередь плановая иммунизация в календарные сроки детей, начиная с возраста 15 месяцев, внедренная на территории области в 2008 году, за четыре года, привела к увеличению охвата прививками против КВЭ в возрастных группах 1-2 года, 3-6 лет - с 0% до $31,5\%$ и $53,6\%$ соответственно, и обусловила тенденцию к снижению заболеваемости КВЭ среди детей в возрасте 3-6 лет.

Внедрение на территории Свердловской области тактики плановой иммунизации в рамках Календаря профилактических прививок школьника, а

затем Регионального календаря профилактических прививок Свердловской области, действующего по настоящее время, обеспечило увеличение уровня охвата прививками против КВЭ с 35 до 80% и привело к снижению уровня заболеваемости КВЭ в 2012 году во всех возрастных группах, по сравнению со СМУ (2000-2012 г.). Коэффициент эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики КВЭ в 2012 году составляла 97,6%.

Сложная схема иммунизации против КВЭ требует дополнительных усилий по учету и регистрации прививок, повышает расходы на приобретение вакцин, увеличивает количество визитов в медицинские учреждения и зачастую приводит к отказу населения от проведения отдаленных ревакцинаций. В целях оптимизации схемы иммунизации против КВЭ, в плане сокращения количества ревакцинаций, нами были проведены исследования напряженности и длительности постпрививочного иммунитета к ВКЭ.

Нами спланировано и проведено исследование длительности и напряженности постпрививочного иммунитета. В исследование было включено 657 пациентов, у которых после RV1, RV2, RV3, RV4 через 4,5,6,7,8 лет забиралась кровь для определения титра антител к ВКЭ. Пациенты были разбиты на 20 групп. Через 6 лет после RV1, RV2, RV3, RV4 процент лиц, имеющих защитный титр IgG к ВКЭ составлял 79,5%. Число лиц с защитным титром антител через 6 лет как после RV1, так и после RV2, RV3, RV4 оказалось одинаковым, различия между ними не достоверны ($p > 0,05$).

В результате математического моделирования с построением уравнения логарифмической регрессии СГТ IgG к ВКЭ, мы расчетным путем определили, что протективный уровень к ВКЭ сохраняется 6,8 лет, что полностью совпало с данными, полученными при серологических исследованиях. На основании этого, считаем, что предложенная модель может использоваться для определения расчетного срока сохранения протективного уровня антител между ревакцинациями против КВЭ.

В целях совершенствования методов надзора и контроля за КВЭ нами разработаны и апробированы отдельные элементы системы управления

эпидемическим процессом КВЭ и усовершенствованы технически программными средствами.

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

Основными задачами СУЭП КВЭ следует считать: совершенствование эпидемиологического надзора, создание нормативно-правовой базы, разработка и реализация программ вакцинопрофилактики КВЭ, разработка и внедрение системы профессионального обучения медицинских кадров; повышение социальной активности населения в части индивидуальной специфической и неспецифической профилактики, формирование многоуровневой системы финансирования.

Информационная подсистема эпидемиологического надзора была усовершенствована нами внедрением на территории Свердловской области корпоративной мультисервисной сети передачи данных (КСПД), основной задачей которой стало формирование информационных баз данных, включающих в себя:

- сведения о компонентах **паразитарной системы КВЭ**, полученные в ходе зооэнтомологического мониторинга за численностью и видовым составом основных переносчиков КВЭ и их прокормителей, вирусологического мониторинга степени инфицированности клещей, собранных в природных станциях и принятых от населения, пострадавшего от укусов.

- информацию об **эпидемическом процессе КВЭ** на эндемичной территории, включающую в себя сведения о случаях присасывания клещей, случаях заболевания КВЭ, возрастной, социальной структуре заболеваемости, структуре клинических форм КВЭ, о состоянии популяционного иммунитета к КВЭ.

КСПД сделала доступной единую базу данных по заболеваемости КВЭ для всех специалистов санитарно-эпидемиологической службы.

Эпидемиологическая диагностика проводится на основе оперативного и ретроспективного анализа заболеваемости КВЭ, используя сведения, полученные с помощью программных средств «Информационная система эпидемиологического надзора», «Прививки», «Лабораторно-информационная система», обобщение результатов которых позволяет прогнозировать ситуацию по КВЭ, а также оценивать качество и эффективность проводимых мероприятий.

В подсистему эпидемиологического контроля СУЭП КВЭ, мы включили такие направления деятельности как:

- разработку, внедрение и оценку исполнения нормативных документов, составляющих Региональную нормативную базу, регламентирующую основную стратегию профилактик КВЭ, определяющую тактики ее реализации.

Результатом формирования нормативной базы стала разработка и контроль за реализацией на территории Свердловской области тактики плановой иммунизации населения против КВЭ в рамках Календаря профилактических прививок школьника (2001-2008 гг.) и Регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области (2008 г – по настоящее время).

- участие в создании функционирующей системы повышения квалификации, обучения медицинских кадров различных специальностей по вопросам организации и проведения вакцинопрофилактики КВЭ, с включением их в программы подготовки и усовершенствования медицинских кадров

- повышение социальной активности населения путем: информирования о последствиях заболевания КВЭ, приоритетных направлениях профилактики, диагностики и лечения КВЭ с использованием различных методов наглядной агитации; создания развитой сети платных прививочных кабинетов в медицинских учреждениях области; внедрения среди жителей Сертификатов профилактических прививок Свердловской области, включающих отдельный раздел для записи информации о поставленных прививках против КВЭ;

- создание многоуровневой системы финансирования профилактических мероприятий по КВЭ, за счет средств областного и муниципальных бюджетов,

финансовых средств предприятий, организаций (работодателей) и личных средств граждан.

В результате функционирования СУЭП КВЭ на территории Свердловской области позволила увеличить привитость населения против КВЭ и снизить заболеваемость КВЭ.

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±2,3; 98,2±2,7; 109,3±2,8; 141,8±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.

Практические рекомендации

Рекомендовать на эндемичных территориях по клещевому вирусному энцефалиту:

1. Ввести в календарь профилактических прививок вакцинацию детского населения с 15-ти месячного возраста в сочетании с «догоняющей» иммунизацией взрослого населения.
2. Внести изменения в схему отдаленных ревакцинаций, увеличив интервал между ними до 6 лет.
3. Внедрить усовершенствованные элементы системы управления эпидемическим процессом клещевого вирусного энцефалита и программно-аппаратный комплекс на эндемичных территориях.

Таблица 1. Форма экстренного извещения на случай клещевого вирусного энцефалита

	№			дата регистрации					
Ф.И.О.									
Пол									
дата рождения									
место жительства									
Телефон									
адрес прописки									
Микроучасток									
место работы (учебы, ДДУ)									
подразделение (класс, группа)									
профессия									
соц/профессиональная группа									
ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ									
диагноз				дата установки		кем установлен			
дата заболевания									
дата обращения									
обстоятельства выявления					1.обращ.за мед.помощью				
ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ									
причина оставления на дому								самоуход	
дата		ЛПУ		дневной стационар		кто передал			
состояние больного									
температура									
клинические проявления									
ИММУНИЗАЦИЯ									
общие сведения о прививках									
причины непривитости									
дата		вид прививки		препарат		серия		контр.№	результат
ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ									
место заражения									
Г/глобулин введен					титр				
причины невведения									
локализация укуса									
дополнительная информация									
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ									
цель исследования		2.диагностическая							
контингент									
вид исследования				дата взятия	дата получения	место проведения (ЛПУ)		результат/возбудитель	
ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ДИАГНОЗА									
диагноз				дата подтверждения	возбудитель		вид	форма	кем установлен
течение									
исход									
место									
причина									

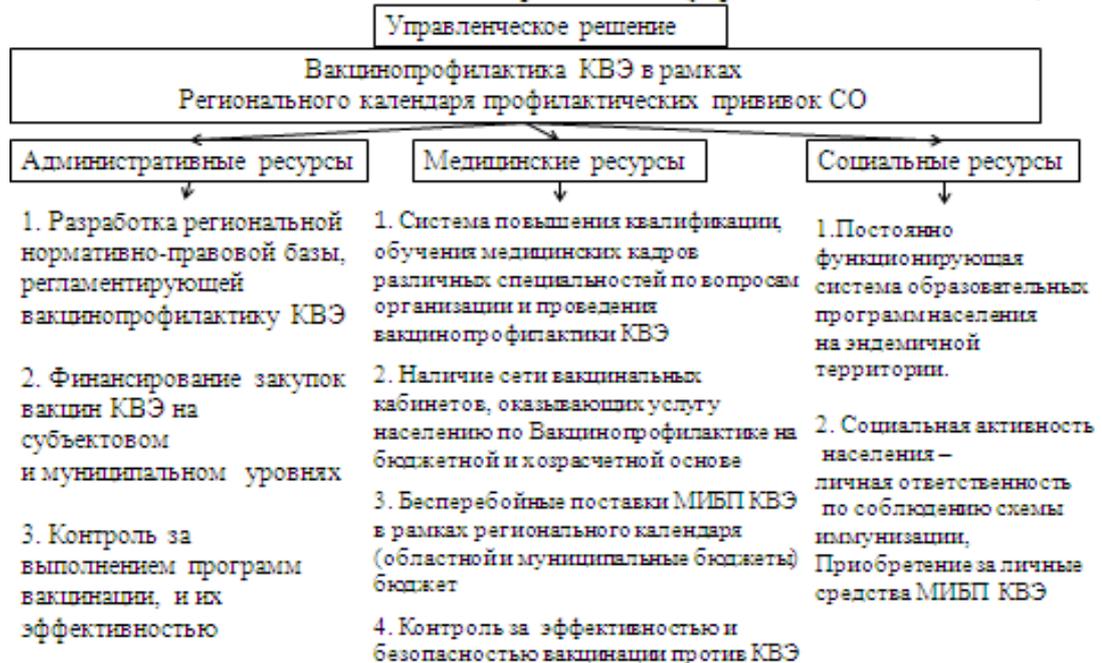
Схема 1. Система управления эпидемическим процессом КВЭ.

I Элементы системы управления эпидемическим процессом КВЭ



II Элементы системы управления эпидемическим процессом КВЭ

Система эпидемиологического контроля за КВЭ (управленческая подсистема)



Список использованной литературы

1. Адельшин, Р.В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы/ Р.В. Адельшин, В.И. Злобин, С.И. Беликов и др // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2006 - №2 – С.27-34.
2. Алексеев, А.Н. Новые аспекты эпидемиологии клещевого энцефалита/ А.Н. Алекснев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 1990 - №5 – С. 37-40.
3. Алексеев, А.Н. Современное состояние знаний о переносчике клещевого/ А.Н. Алекснев энцефалита // Вопросы вирусологии – 2007 - №5 – С.21-26.
4. Баранова, Н.С., Дружинина Т.А. Эпидемиологический анализ летальных исходов от клещевого энцефалита в Ярославской области за 1992 - 2003 годы / Н.С. Баранова, Т.А. Дружинина //Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2005 - № 1 - С. 38-41.
5. Беклемишев, В.Н. О принципах сравнительной паразитологии в применении к кровососущим членистоногим / В.Н. Беклемишев // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1945 - №1 – С. 3-11.
6. Беклемишев, В.Н. Паразитизм членистоногих на наземных позвоночных. Основные направления его развития / В.Н. Беклемишев // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1954 - №1 – С. 3-20.
7. Бектемиров, Т.А. Побочное действие вакцин / Т.А.Бектемиров //Вакцинация - 2000 - №2(8) – С.6-7.
8. Беляков В.Д. Эпидемиология: учебное пособие/ В.Д. Беляков, Р.Х.Яфаев – М.: «Медицина», 1989. – 416 с.
9. Беляков, В.Д. Саморегуляция паразитарных систем: учебное пособие/ В.Д. Беляков, О.Б.Голубев, Г.Д. Каминский, В.В. Тец -М.: Медицина, - 1987-239с.

10. Беляков, В.Д. Эпидемиологический надзор – основа современной организации противоэпидемической работы / В.Д. Беляков // Журнал микробиология, эпидемиологии и иммунобиология - 1985 - №5 – С.53–58.

11. Биалалова, Г.П. Вакцина клещевого энцефалита «ЭнцеВир»: Иммунобиологические и клинические испытания: 03.00.06 / Биалалова Галина Петровна // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.– Уфа - 2003 – С.25

12. Биалалова, Г.П. История производства вакцин для профилактики клещевого энцефалита в г.Томске: от мозговой вакцины до вакцины ЭнцеВир/ Г.П. Биалалова, Л.Д. Быстрицкий, М.С. Воробьева, И.В. Красильников и др. // Бюллетень Сибирского отделения. РАМН - 2007 - №4 - С.105-110.

13. Бондаренко, А.Л. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Кировской области/ А.Л. Бондаренко// Инфекционные болезни – 2010 – Т.8-№1-с.83

14. Бочкова, Н.Г. Новое в диагностике клещевого энцефалита / Н.Г. Бочкова, Л.С. Левина // Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами. Тез.докл.международ.научн.конф. – Иркутск - 1996 – С.55-56.

15. Верховзина, М.М.Экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири / М.М. Верховзина, В.И. Злобин // Бюллетень сибирской медицины – Томск - 2006 – Т. 5 - Приложение 1. – С.28-35.

16. Волкова, Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, оптимизация оказания специализированной помощи в эндемичном очаге: авторефер. дисс.....д.-ра мед. наук: 14.00.13/Волкова Лариса Ивановна – Екатеринбург, 2009 – С.3-4

17. Волкова, Л.И. Патоморфоз острого клещевого энцефалита в Свердловской области // автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.13/Волкова Лариса Ивановна – Пермь - 2001 – С.34

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» РАМН, 9-10 декабря 2003 г. – М. - 2003 – С. 31-32.

19. Волкова, Л.И. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита/ Л.И. Волкова, В.В. Романенко, Н.Л.Сруин и др.// Методические указания – Екатеринбург, 2004 –С. 4-51

20. Воробьева, М.С. Современное состояние вакцинопрофилактики клещевого энцефалита / М.С. Воробьева // Клещевой энцефалит - Владивосток, 2002 - С. 166 – 169.

21. Воробьева, М.С. Сравнительное изучение инактивированных культуральных вакцин против клещевого энцефалита отечественного производства и производства фирмы “Иммуно” (Австрия) / М.С. Воробьева, М.Н. Расщепкина, И.П. Ладыженская и др. // Вопросы вирусологии – 1996 - №5 – С. 221-224.

22. Воробьева, М.С. Вакцины, иммуноглобулины и тест-системы для профилактики и диагностики клещевого энцефалита/ М.С. Воробьева, М.Н. Расщепкина, И.П. Ладыженская //Вопросы вирусологии – 2007 - №6 – С.30-36.

23. Воробьева, М.С. Реактогенность и иммунологическая эффективность концентрированной, очищенной вакцины против клещевого энцефалита / М.С. Воробьева, Л.Б. Эльберт, В.П. Грачев и др.// Вопросы вирусологии – 1983 - №5 – С.622 – 626.

24. Ворович, М.Ф. Российская инактивированная сухая вакцина против клещевого энцефалита / М.Ф. Ворович, Ю.Х. Хапчаев, Н.С. Прилукова, Л.И. Нагириева, В.П. Грачев // Биопрепараты – 2004 - №2(14) - С.17 – 20.

25. Вотяков, В.И. Клещевые энцефалиты Евразии. Вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции: монография / В.И. Вотяков, В.М. Злобин, Н.П. Мишаева. – Новосибирск, 2002. – 438 с.

26. Герасимов, С.Г. Особенности клещевого энцефалита в Ярославской области на современном этапе. Проблема эволюции инфекции / С.Г. Герасимов, Т.А. Дружинина, Л.С. Карань, Н.М. Колясникова и др.//Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19. № 4. С. 37-44.

27. Глинских, Н.П. Клещевой энцефалит: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика: монография / Н.П. Глинских, В.С. Кокорев, Н.В. Пацук, Е.В. Кучкова, О.Ю. Гоголева – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2006 – 164 с.

28. Гниель, Д., Ситуация по клещевому энцефалиту в мире. Вирус – возбудитель – заболевание и профилактика / Д. Гниель, М. Брокер // Клещевой энцефалит (к 65-летию открытия)- Владивосток, 2002 - С. 180 – 186.

29. Данчинова, Г.А. Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная зараженность возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций / Г.А. Данчинова, М.А. Хаснатинов, В.И. Злобин и др. // Бюллетень сибирской медицины - Томск, 2006 – Т. 5 - Приложение 1. – С. 137-143.

30. Девятков, М.Ю. К вопросу профилактики клещевого энцефалита / М.Ю. Девятков, Т.М. Лебедева, Б.Д. Комков, А.Г. Гусманова, Л.Я. Горбань // Вестник инфектологии и паразитологии, -1999.

31. Дорогина, Ю.В. Эколого-эпидемиологические особенности сочетанного очага клещевого энцефалита и клещевых боррелиозов на территории мегаполиса и совершенствование мероприятий по их эпидемиологическому контролю: 14.02.02/Дорогина Юлия Владимировна Автореф. дис..... канд. мед. наук. – Н. Новгород -2012 – 20с.

32. Дроздов, С.Г. Молочная двухволновая лихорадка в Московской области (материалы этиологического и эпидемиологического изменения очага) // Дис. ...канд.мед.наук – М. - 1956.

33. **33** Ерман, Б.А. Патологическая анатомия современного клещевого энцефалита на Урале/ Б.А. Ерман, Л.И. Дроздова, Л.Н. Зайцева, Л.Г Тулакина – Екатеринбург, - 1999 – 80с.

34. Жигальский, О.А. Анализ методов прогнозирования заболеваемости зоонозными инфекциями / О.А. Жигальский // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2012 - № 3. - С. 26-31.

35. Жилкова, Е., Серологический ответ на вакцинацию против клещевого энцефалита в пожилом возрасте(результаты эмпирического исследования)/ Е.

Жилкова, П. Вейвалкова, И. Стиборова, Е. Скорковский, В. Крал // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2009 - №6(49). С.39-43.

36. Жукова, Н.Г. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение): монография/ Н.Г. Жукова, Н.И. Команденко, Л.Е. Подоплекина - Томск, Изд. STT - 2002 - 255с.

37. Заключение протокола Проблемной комиссии ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН» «Клещевой и другие вирусные энцефалиты», принятого 8 октября 2013 года – Медицинская вирусология -2013 –Т. XXVIII(1) – С. 10-15

38. Зильбер, Л.А. К истории изучения дальневосточного энцефалита/ Л.А. Зильбер // Вопросы вирусологии – 1957 - №6 – С.323-331.

39. Злобин, В.И. Клещевой энцефалит: этиология, эпидемиология и проблемы профилактики в начале XXI века / В.И. Злобин// Уральский медицинский журнал – спецвыпуск «Микробиология» - ноябрь 2006 г. – с.6-11

40. Злобин, В.И.. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита/ В.И. Злобин и др.// Вопросы вирусологии– 2007 - №6 – С.4-9

41. Злобин, В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с КЭ в Российской Федерации / В.И. Злобин // Бюлл. сиб. мед. - 2006 - Т.5, - Приложение 1 - С.16-23.

42. Злобин, В.И. Эпидемиологический мониторинг и профилактика иксодовых клещевых инфекций в условиях сочетанных природных и антропоургических очагов / / В.И. Злобин //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2008. № 2. С. 10-14.

43. Злобин, В.И. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита: монография/ В.И. Злобин, С.И. Беликов, Ю.П.Джиоев, Т.В. Демина, Козлова И.В. – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2002 – 272 с.

44. Злобин, В.И.,. Анализ генетической вариабельности штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре гена белка оболочки Е / В.И. Злобин, Т.М.Демина, Л.В.Мамаев и др // Вопросы вирусологии – 2001 - №1 – С. 13-16.

45. Злобин, В.И. Генетические типы вируса клещевого энцефалита / В.И. Злобин, Л.В. Мамаев, Ю.П. Джигоев, И.В. Козлова // Журнал инфекционной патологии – 1996 - №4 – С.10-12.

46. Ильенко, В.И., Основные закономерности трансвариальной передачи вируса клещевого энцефалита клещами-переносчиками / В.И. Ильенко, Т.С.Горожанкина, А.А.Сморозинцев // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1970 - №3 – С. 263-269.

47. Ильченко, Т.Э., Фармакоэкономические подходы к профилактике клещевого энцефалита / Т.Э. Ильченко, А.А. Быстрицкий, Р.Г. Соляник, Н.Х. Ставицкая, О.И. Шарова, М.С. Воробьева //Эпидемиология и вакцинопрофилактика - 2005 - № 1 - С. 35-38.

48. Инструкция по применению "Клещ-Э-Вак" (Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная) производства ФГУП "ПИПВЭ им М.П. Чумакова РАМН" 15.03.2012 г.

49. Инструкция по применению "ФСМЕ-ИММУН" (Вакцина против клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная сорбированная), производство Бакстер АГ, Вена, Австрия от 06.04.2007 г.

50. Инструкция по применению "Энцепур взрослый" (Вакцина против клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная сорбированная), производство Новартис Вакцины и Диагностика ГмбХ и Ко, Германия от 10.11.2008 г.

51. Инструкция по применению Вакцины клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой, производства ФГУП "ПИПВЭ им М.П. Чумакова РАМН" 30.01.2009 г.

52. Инструкция по применению вакцины против клещевого энцефалита культуральной сорбированной инактивированной жидкой производства ФГУП НПО «Микроген» г. Томск от 12.04.2007 г.

53. Каган, К.В. Экспериментальные материалы к активной иммунизации мышей против весеннее-летнего (клещевого) энцефалита препаратами живого и убитого вируса / К.В. Каган // Архив биол. наук - 1939 - Т.56 - Вып. 2 - С. 97-111.

54. Караванов, А.С. Эффективность твердофазной иммуноферментной системы для диагностики клещевого энцефалита / А.С. Караванов, Г.П. Пиванова, Г.Г. Баннова, М.В. Бычкова и др. // Вестник вирусологии – 1990 - №15 – С. 429(77)-431(79).

55. Килячина, А.С.. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области): 03.00.06 Килячина Анастасия Сергеевна // Автореф. дис. канд. мед. наук. -Москва 2008- 24с..

56. Ковалев, С.Ю. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вируса клещевого энцефалита на территории Свердловской области на основе генотипоспецифической от-ПЦР / С.Ю. Ковалев, Т.В. Умпелева, Т.Э. Снитковская, А.С. Килячина, В.В. Романенко, В.С. Кокорев., Н.П. Глинских // Вопросы вирусологии -2008 - Т. 53. № 2 - С. 27-31.

57. Козлова, И.В. Генетические и биологические свойства оригинальной группы штаммов вируса клещевого энцефалита, циркулирующей в Восточной Сибири / И.В. Козлова, М.М. Верховина, Т.В. Демина и др.. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2012 - № 3 - С. 14-25.

58. Козлова, И.В. Дифференциальная экспресс-диагностика и экстренная специфическая профилактика трансмиссивных клещевых инфекций в городе Иркутске / И.В. Козлова, В.И. Злобин, М.М. Верховина и др. // Бюллетень сибирской медицины – Томск - 2006. – Т. 5 – С. 154-160.

59. Козлова, И.В. Современные подходы к экстренной специфической профилактике клещевого энцефалита / И.В. Козлова, В.И. Злобин, М.М. Верховина и др. // Вопросы вирусологии – 2007 - №6 – С.25 – 30.

60. Кондрашева, З.Н. Материалы к экологии вируса клещевого энцефалита (экспериментальное исследование клещей *Ixodes persulcatus* P.Sch.

как среды обитания вируса) / З.Н. Кондрашева // Автореф. дис. ... докт. мед.наук – М. – 1975.

61. Конькова-Рейдман, А.Б. Актуальные аспекты эпидемиологического надзора за инфекциями, переносимыми клещами, на Южном Урале/ А.Б.Конькова-Рейдман, В.И. Злобин, В.Н. Тарасов, Д.В. Тарасов//Здоровье населения и среда обитания – 2012 - № 1 -С. 11-13.

62. 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.

63. Коренберг, Э.И. Что такое природный очаг: Э.И. Коренберг, - М., 1983 - 64 с.

64. Коренберг, Э.И. Клещевой энцефалит: ретроспективная оценка показателей заболеваемости в России / Э.И. Коренберг, Т.В. Лихачева // Биопрепараты - 2004 - С. 13-16.

65. Кулакова, Н.В. Определение генотипа штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных от больных людей с различной степенью тяжести инфекции / Н.В. Кулакова, С.И. Беликов, Г.А. Леонова, В.Г. Борисевич // Клещевой энцефалит – Владивосток - 2002 – С. 60-71.

66. Куренков, В.Б. Экспериментальная характеристика таежного клеща (*Ixodes persulcatus* Schulze, 1930) в качестве переносчика вируса клещевого энцефалита / В.Б. Куренков, С.П.Чунихин, Г.А. Кочетова., И.А.Решетников, Е.В. Рыльцева // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1981 - №1 – С. 53-58.

67. Кучерук, В.В. Антропогенная трансформация окружающей среды и природно-очаговые болезни/ В.В. Кучерук // Вестн. АМН СССР. – 1980 – С. 24-32.

68. Кучерук, В.В.Зависимость заклещевления птиц от характера их питания/ В.В. Кучерук, З.М.Жмаева, М.Н. Шилов//Вопросы краевой паразитологии – 1953 – Т.8 – С.108-111.

69. Левкович, Е.Н. Тканевая культуральная вакцина против клещевого энцефалита/ Е.Н Левкович, Г.Д Засухина., Чумаков и др.// Вопросы вирусологии – 1960 - №2 – С.233 – 236.

70. Левкович, Е.Н., Об алиментарном заражении при клещевом энцефалите / Е.Н.Левкович, В.В. Погодина // Вопросы вирусологии – 1958 - №3 – С.145-150.

71. Левкович, Е.Н., Вирусы комплекса клещевого энцефалита: монография/ Е.Н.Левкович, В.В. Погодина, Г.Д. Засухина, Л.Г. Карпович - Ленинград: Медицина, 1967 – 149 с.

72. Леонова, Г.Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты/ Г.Н. Леонова //М.: Издатель И.В. Балабанов – 2009 – 168с.

73. Леонова, Г.Н. Значение дальневосточных штаммов вируса клещевого энцефалита в инфекционной патологии / Г.Н.Леонова, Н.В.Крылова, Е.В.Павленко и др. //Здоровье населения и среда обитания – 2012 - № 1 - С. 4-6.

74. Леонова, Г.Н., Влияние реактогенности вакцин против клещевого энцефалита на иммунный ответ у вакцинированных людей / Г.Н.Леонова, Н.В.Крылова, Е.В.Павленко и др. // Бюлл. Сиб. мед. – 2006 - Т.5 - Приложение 1 - С. 72-78.

75. Леонова, Г.Н. Клинико-иммунологическая эффективность вакцины «Энцепур» при вакцинации против клещевого энцефалита жителей Приморского края / Г.Н. Леонова, К.С.Мизеров, Н.В. Крылова и др. // Биопрепараты – 2004 - №2(14) - С.24-28.

76. Леонова, Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита/ Г.Н.Леонова, Н.В.Крылова, Е.В.Павленко и др. - Владивосток: ОАО «Приморский полиграфкомбинат» - 2006 -100 с.

77. Литвин, В.Ю. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века / В.Ю. Литвин, Э.И. Коренберг // Паразитология – 1993 - №3 - С.179-191.

78. Локтев, А.В. Локализация антигенной детерминанты белка Е вируса клещевого энцефалита, узнаваемой антигемагглютинирующими антителами, с

помощью пептидной фаговой библиотеки/ А.В.Локтев, В.Н.Кувшинов, Н.В. Меламед и др. // Вопросы вирусологии – 2002 -№2 - С.31-34.

79. Лузин, П.М. Материалы по совершенствованию серопротекции клещевого энцефалита на основании индикации вируса в организме присосавшегося переносчика/ П.М. Лузин, А.Г.Гусманова, О.В. Наволокин и др. // Эпидемиология, клиника и профилактика вирусных инфекций: Сборник научных трудов – Екатеринбург, 1992 – С.132-136.

80. Лучинина, С.В. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области/ С.В Лучинина., О.Н Степанова, В.В.Погодина и др.// Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2014 - № 2 (75) - С. 32-37.

81. Львов, Д.К. Иммунопрофилактика клещевого энцефалита // Дис. ... докт. мед. наук – М., 1965.

82. Львов, Д.К. Иммунологическая эффективность ревакцинации культуральной вакциной против клещевого энцефалита/ Д.К. Львов, В.А.Заклинская, Г.Д. Засухина // Клещевой энцефалит и другие арбовирусные инфекции – Минск,1962 – С. 213-214.

83. Материалы Европейского совета экспертов по клещевому вирусному энцефалиту «TBE New: paradigms in a changing vaccination environment» - Вена - 2011 г.

84. Медуницин, Н.В. Побочное действие вакцин/ Н.В Медуницин // Биопрепараты - 2001 - №3 - С. 10-12.

85. Мельникова, А.А., Онищенко, Г.Г. Актуальные вопросы эпиднадзора за инфекционными заболеваниями на современном этапе. Из выступления на IV Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням 26 марта 2012г.

86. Мельникова, О.В. Сравнительные данные о зараженности клещевым энцефалитом голодных и питавшихся таежных клещей (по результатам иммуноферментного анализа) / О.В. Мельникова, А.Д. Ботвинская, Г.А.Данчинова //Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 1997 - № 1 - С.44-48.

87. Ковтун, О.П. Клещевой энцефалит у детей: учебно-методическое пособие/ О.П. Ковтун, А.У. Сабитов, В.В. Романенко и др. – Екатеринбург: УГМА, 2012 г. – 42с.

88. Михайленко, А.А., Профилактическая иммунология/А.А. Михайленко, Г.А. Базанов, В.И. Покровский, В.И. Коненков - М., 2004.

89. Мишин, А.В. Агрессивность клеща *Ixodes persulcatus* и методика ее изучения / А.В. Мишин // Зоологический журнал – 1956 – Т. 45 – Вып. 7 – С.978-985.

90. Надеждина, М.В. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита, оптимизация лечения в острый период (клинико-физиологическое исследование): Дисс. д-ра мед.наук: 14.00.13 / Надеждина Маргарита Викторовна.- Москва, 2001

91. Наумов, Р.Л. Экспериментальное взаимоотношение позвоночных с вирусом клещевого энцефалита. Сообщ. 1. Крупные и средние млекопитающие / Р.Л.Наумов, В. П.Гутова, С.П Чунихин. // Медицинская паразитология – 1983 - №3 – С.78-83.

92. Никитина, Н.А. Факторы, определяющие пораженность клещами разных видов прокормителей / Н.А. Никитина, З.М. Жмаева // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1963 - №1 – С. 39-43.

93. Онищенко, Г.Г. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры по его профилактики в Российской Федерации/ Г.Г. Онищенко// Вопросы вирусологии – 2007 - №5 - С.8-9

94. Орлинге, К.К. Вакцина против вируса клещевого энцефалита на основе европейского прототипного штамма индуцирует у человека продукцию широкого спектра антител с перекрестной реактивностью/ К.К.Орлинге, И. Хофмейстер, Р. Фритц, Г.У. Холцер и др.// Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2011 - № 5 - С. 39-48.

95. Осипов, А.Г. Опыт использования вакцины ФСМЕ-ИММУН Инжект (Австрия) для профилактики клещевого энцефалита в условиях Западно-

Сибирского региона / А.Г. Осипов, К.Н. Софьянов, В.В. Веряскин и др.// Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2004 - №5 (18) - С.41-43.

96. Павловский, Е.Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов/ Е.Н. Павловский - М.: Наука – 1964 – 211 с.

97. Письмо Роспотребнадзора «Об итогах надзора за клещевым вирусным энцефалитом в эпидемический сезон 2011 года» от 23.11.№01/14820-1-32.

98. Погодина, В.В. 70-летие открытия клещевого энцефалита. Путь к достоверной истории/ В.В. Погодина // Вопросы вирусологии – 2007 - №5 – С.5-8.

99. Погодина, В.В. «Воспоминания о Елизавете Николаевне Левкович»/ В.В. Погодина - М., 2001- 201с.

100. Погодина, В.В. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период/ В.В. Погодина //Вопросы вирусологии – 2005 - №3 – С.7-13.

101. Погодина, В.В. Структура популяций вируса клещевого энцефалита в Свердловской области на современном этапе и вопросы вакцинопрофилактики/ В.В. Погодина и др. // Медицинская вирусология: Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН – М., 2006- С.110-115.

102. Погодина, В.В. Изменение структуры популяции вируса клещевого энцефалита, иммунологические и диагностические аспекты проблемы / В.В. Погодина, Н.Г. Бочкова, Л.С. Левина // Материалы VIII съезда Всерос. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов – М., 2002 – С.377-378.

103. Погодина, В.В., Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя/ В.В. Погодина, Л.С. Карань, Н.М. Колясникова, Л.С. Левина, Г.В. Маленко, Е.Г. Гамова и др.// Вопросы вирусологии – 2007 - №5 – С.16-21.

104. Польшковский, М.Г. Клиника и течение кожевниковской эпилепсии/ М.Г. Польшковский // Нейроинфекции на Урале – Свердловск., 1948 – С.131-178.

105. Польшковский, М.Г. Полиомиелиты взрослых на Урале – весенне-летний энцефалит/ М.Г. Польшковский // Нейроинфекции на Урале – Свердловск.,1940 – С.36-56.

106. Пономарев, Д.Н. Незогеография краевой инфекционной и паразитарной патологии Среднего Урала./ Д.Н. Пономарев //Свердловск, Среднеуральское книжное издательство,1974. С.14-33.

107. Приложение к письму Роспотребнадзора «Об эпидемиологической ситуации и прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации в 2012 году» от 09.04.2012 № 01/3660-12-32.

108. Романенко, В.В. Новая стратегия специфической профилактики клещевого энцефалита: опыт организации массовой вакцинации населения Свердловской области / В.В. Романенко, О.Г. Прохорова, В.И. Злобин //Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2005 - №3 - С.24-27.

109. Романенко, В.В. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Свердловской области в условиях проведения массовой иммунизации населения / В.В. Романенко, О.Г. Прохорова, Н.Л. Струин// Биопрепараты – 2004 – №2 – С. 61-62.

110. Романенко, В.В. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в системе управления здоровьем детского населения субъекта Российской Федерации. Автореф. диссер. д.-ра мед. наук:14.01.08/Романенко Виктор Васильевич //Екатеринбург, 2012

111. Рудаков, Н.В., Эпидемиология, лабораторная диагностика и профилактика клещевых трансмиссивных инфекций человека на территориях с различной степенью риска заражения населения / Н.В. Рудаков, В.К.Ястребов С.А. Рудакова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика - 2014 - № 5(78) - С. 30-35.

112. Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии. / Под ред. Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова, А.Н. Ускова. – СПб, 2000.

113. Савилов, Е.Д. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе/ Е.Д.Савилов, Л.М. Мамонтова, В.А. Астафьев, С.Н. Жданова – М., 2004.

114. Смородинцев, А.А. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика/ А.А.Смородинцев, А.В. Дубов – Л.: Медицина, 1986 – 232с.

115. Смородинцев, А.А. Эпидемиологическая эффективность активной иммунизации против клещевого энцефалита / А.А.Смородинцев, Е.Н. Левкович, Н.Л. Данковский //ЖМЭИ – 1941- №4 – С.12.

116. Ткачев, С.Е. Сравнительный анализ защитного эффекта ДНК-вакцин с различными генами клещевого энцефалита / С.Е. Ткачев, Е.Э.Митрофанова, Т.Г.Максимова, и др.// Иммунология – 2000 - №3 - С.26-29.

117. Фельдблюм, И.В. Концепция эпидемиологического надзора за иммунопрофилактикой/И.В. Фельдблюм // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1995. - № 4. - С. 119-121.

118. Хайнц, Ф. Молекулярные аспекты в изучении вируса клещевого энцефалита/ Ф.Хайнц //Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2005 - № 1 - С. 31-34.

119. Хайнц, Ф. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита/ Ф.Хайнц, Х. Хольцманн, А.Эssl и др.// Вопросы вирусологии 2008 – №2 – С.19-27.

120. Хаснатинов, М.А. «Генетическая характеристика вируса в Монголии»/ М.А. Хаснатинов и др.// Вопросы вирусологии – 2010 - Т.55 -№3.- с.28

121. Хейсин, Е.М. Поведение взрослых *Ixodes persulcatus* в зависимости от температуры и влажности окружающей среды / Е.М. Хейсин // Зоологический журнал – 1953 – Т.32 – Вып.1 – С.77-87.

122. Холдман, Х. Молекулярная эпидемиология вируса клещевого энцефалита: перекрестная защита между европейскими и дальневосточными субтипами /Х. Холдман, М.С.Воробьева, И.П.Ладыженская и др // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2003 – 2(9) – С.37-41.

123. Черкасский, Б.Л. Методологические основы социально-экологической концепции эпидемического процесса(Эпидемический процесс как социально-экологическая система)/ Б.Л.Черкасский //Сб. науч. тр. ЦНИИВС им. И.И. Мечникова, ЦНИИЭ.-1986. — с. 8—37.

124. Чумаков, М.П. Клещевой весенне-летний энцефалит в европейской части СССР и Западной Сибири / М.П. Чумаков // Зоолог. Журнал – 1940 – Т. 19 - №2 – С. 335.

125. Чумаков, М.П., Сравнительное изучение эпидемиологической эффективности прививок культуральной и мозговой вакциной против клещевого энцефалита / М.П. Чумаков, Д.К. Львов, Е.С. Сарманова и др.// Вопросы вирусологии – 1963 - №3 – С.307 – 315.

126. Чунихин, С.П. Изучение особенностей трансфазовой и трансмиссивной передачи штаммов вируса клещевого энцефалита с разной степенью патогенности для мышей / С.П. Чунихин, В.Б. Куренков, Т.И. Дживанян, Е.В.Рыльцева // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1979 - №2 – С. 61-65.

127. Чунихин, С.П. Половая передача вируса клещевого энцефалита у ихсодовых клещей (Ixodidae)/ С.П. Чунихин, Л.Ф. Стефуткина, М.Б. Королев, И.А.Решетников, Г.А.Хознинская // Паразитология - 1983 - Т.7 - Вып.3 - С.214-217.

128. Шаповал, А.Н. Клещевой энцефалит – болезнь нашего века/ А.Н.Шаповал //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 1993 - №1 - С.92-98

129. Шашина, Н.И. Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита и других клещевых инфекций в современных условиях/ Н.И. Шашина // Вопросы вирусологии – 2007 - №6 – С.36 – 39.

130. Эльберт, Л.Б. Материалы по усовершенствованию вакцины против клещевого энцефалита / Л.Б. Эльберт, И.В.Красильников, Ю.В.Первиков и др. // Вирусы и вирусные инфекции человека — М.,1981. – С.54-58.

131. Эпидемиологический анализ (методические рекомендации) // Свердловск, 1987 – 92с.

132. Ясинский, А.А. Клещевой весенне-летний энцефалит / А.А. Ясинский, В.Н.Садовникова, А.А. Иванова, В.П. Левкин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2001 - № 1 - С. 32-35.

133. Barret, P.N. History of TBE vaccines/ P.N. Barret, S. Schober-Bendixen, H.J. Ehrlich // Vaccine - 2003 - V. 21 - Suppl. 1 - P. 41-49.

134. Beran, J., Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur T using rapide vaccination schedule/ J. Beran, P. Dauda, D. Gniel, O. Zent// Med. Microbiol. – 2004 - V. 293 - №37 - P. 130-133.

135. Donoso Mentke, O. A survey on cases of tick-borne encephalitis in European countries/ O. Donoso Mentke, R. Schedler, M. Niedring// Euro Surveill. 2008 -13

136. Eder, G Antigenic dependent adverse reactions and seroconversion of a tick-borne encephalitis vaccine children/ G. Eder, H. Kollaritsch // Vaccine - 2003 - №21 - P. 3575-3583.

137. EMEA/410/01 Rev.1, NFG on Plasma-derived medicinal products, CPMP/BWP/269/95 rev3 (2)- режим доступа <http://www.rsihata.com/>

138. Gritsun, T.S. Nucleotide and deduced amino acid sequence of the envelope gene of the Vasilchenko strain of TBE virus; comparison with other flaviviruses/ T.S. Gritsun, T.V. Frolova, V.V. Pogodina et al.//Virus Res. -1993- 27(2): 201-209.

139. Gritsun, T.S. Characterization of a Siberian Virus Isolated from a Patient with Progressive Chronic tick-borne encephalitis / T.S. Gritsun, T.V. Frolova, A.I. Zhankov et al.// J. Virol.- 2003 - V. 77 - P. 25-36.

140. Gritsun, T.S. Tick-borne encephalitis / T.S. Gritsun, V.A. Lashkevich, E.A. Could //J. Antiviral. Res. – 2003 – V.57 – 129-146.

141. Hayasaka, D. Evaluation of European tick-borne encephalitis virus vaccine recent Siberian and Far-eastern subtype strains/ D. Hayasaka, A. Goto, K. Yoshii et al. //Vaccine – 2001 – 19 – P. 74-79.

142. Hayasaka, D. Distribution and characterization of tick-borne encephalitis viruses from Siberia and far-eastern Asia/ D. Hayasaka, L. Ivanov, G.N. Leonova et al.//J.Gen. Virol. – 2001 - V. 82 - P. 19-28.

143. Heinz, F. Homogeneity of the structural glycoprotein from European isolates of tick-borne encephalitis virus: Comparison with other flaviviruses / F.Heinz, C. Kunz // J.Gen. Virol. – 1981 - V 57. - P. 263.

144. Heinz, F. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination / F.Heinz, C. Kunz // Arch. Virol. – 2004 - V.18 – P. 201-205.

145. Heinz, F.X. A topological and functional model of epitopes on the structural glycoprotein of tick-borne encephalitis virus defined by monoclonal antibodies/ F.X. Heinz, F.L. Berger, W. Tuma. and C. Kunz // Virology – 1983 – P.126 - 125.

146. Heinz, F.X. Family Flaviviridae // Virus Taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Ed. M.H.V. van Regenmortel, C.M.Fauquent, D.H.L.Bishop, E.B.Carstens, M.K.Estes, S.M.Lemon, J.Maniloff, M.A.Mayo, D.J.McGeoch, C.R.Pringle, R.B.Wickner. Academic Press. San Diego, California. – 2000 – P.858-878.

147. Heinz, F.X. The molecular biology of tickborne encephalitis virus/ F.X. Heinz, C.W. Mandl // Review article. APMIS 1993 - 101(10) – P.735-745.

148. Holzmann, H. Molecular epidemiology of tick-borne ncephalitis virus: crossprotection between European and Far Eastern subtypes/ H. Holzmann, M.S. Vorobyova, I.P. Ladyzenskaya et al. //Vaccine 1992 - 10(5) – P.345-349.

149. Iddskeldinen, A.E. Siberian subtypes tick-born encephalitis virus, Finland/ A.E. Iddskeldinen, T. Tikkakoski, N.Y. Uzcotegui et al.// Emerg. Infect Dis. - 2006 – V.12 - №10 – P. 1568-1571.

150. Klockmann, U., Humoral Immunity against tickborne encephalitis virus following manifest disease and active immunization / U. Klockmann,.H. Bock, H. Kwasny, M. Praus, V. Cihlova, E. Tomkova, K. Krivanec // Vaccine - V.9 – 1991 – P. 42-26.

151. Klockmann, U. Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine/ U. Klockmann, K. Krivanec, J.R. Stephenson, J. Hiffenhaus // *Vaccine* - V.9 -1991 – P. 210-212.

152. Kovaïou, R.D., Age-related changes in immunity: implication for vaccination in the elderly/R.D. Kovaïou, D. Herndler-Brandstetter, B. GrubeckLobenstain // *Expert Rev Mol Med.* – 2007 – V.9 – P.1-17.

153. Kunz, C. TBE vaccination and the Austrian experience/ C. Kunz // *Vaccine* – 2003 – V.21 – Suppl.1 – P. 50-55.

154. Kunze, U. Tick-borne encephalitis in childhood / U. Kunze, I. Asokliene, T. Bektimirov et al. // *Consensus 2004. Wien Med Wochenschr* - 2004;154:242-5.

155. Leonova, G.N. Evaluation of vaccine Encepur® Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus/ Leonova G.N., Ternovoi V.A., Pavlenko E.V. et al. // *Vaccine* – 2007 -V25 – P.895-901.

156. Loew-Baselli, A. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN® 0.5 ml in adults aged 18-67 years/ A. Loew-Baselli, E.-M. Poellabauer, B.G. Pavlova et al. // *Human Vaccines-2009-vol.5*- p.551-556

157. Mandl, C.W. Sequence of the structural proteins of tick-borne encephalitis virus (Western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses/ C.W. Mandl, F.X. Heinz, C. Kunz // *Virology* – 1988 - 166(1) – P. 197-205.

158. Marth, E. Albumin is necessary stabilizer of TBE-vaccine to avoid fever in children after vaccination/ E. Marth, B. Kleinhappl // *Vaccine* – 2002 - №20 – P.532-537.

159. McMinn, P.S. Neurovirulence and neuroinvasiveness of Murrey Valley encephalitis virus mutants selected by passage in a monkey kidney cell line / P.S. McMinn, I.D. Marshall, L. Dalgarno // *J. Gen. Virol.* – 1995 – V.76 – P. 865-872.

160. Moritsch, H., Die epidemische Frühsommer – Meningo – Encephalitis in Wiener Becken (Schneidersche Krankheit)/ Moritsch H., Krausler J. // Wien Klin Wochenschrift – 1957 – 69. – P. 921-926.

161. Nowak, T. Analysis of disulphides present in the membrane proteins of the West Nile flavivirus/ T. Nowak, G. Wengler // Virology – 1987 – V. 156– P.127-137.

162. Plentz, A. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after the booster vaccination with Encepur Adults/ Plentz, A., Julig W., Schwarz T.F., Kuhr H.B.. Zent O// Vaccine - 2009 Feb 5 - 27 (6)853-6.

163. Pletnev, A.G. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick- born encephalitis virus/ A.G. Pletnev, V.F. Yamshchikov, V.M. Blinov // Virology – 1990 – Vol. 174 - P.250-263.

164. Pletnev, A.G. Tick- born encephalitis virus genome. The nucleotide sequence coding for viral structural proteins/ A.G. Pletnev, V.F. Yamshchikov, V.M. Blinov //FEBS Lett. – 1986 – V. 200 – P. 317-321.

165. Rendi-Wagner, P. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis/ P.Rendi-Wagner, O. Zent, W. Jilg et al. // Int. J.Med.Microbiol. 2006- 296(40)- P.202-207.

166. Rey, F.A. The envelope glycoprotein from tick- born encephalitis virus at 2A resolution/ F.A. Rey, F.X. Heinz, C.W. Mandl et al. //Nature – 1995 – V. 375 – P. 291-298.

167. Rice, C.M. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expressions /Rice, C.M., Lenches E.M., Eddy S.R. et al. // Science – 1985 – V.229 – P.726-733.

168. Robert Koch Institute (RKI), 2007. Zecken auf dem Vormarsch: Borreliose und FSME in Gepck.

169. Russel, P.K. Chemical and antigenic structure of Flaviviruses / Russel, P.K., Brandt W.E., Dalringle J.M. // The Togaviruses. Ed. by R.W.Schlesinger. N.Y.: Acad. Press - 1980 – P.503-529.

170. Shamanin, V.A. Differentiation of tick-borne encephalitis virus by means of RNA-DNA hybridization/ V.A. Shamanin, A.G. Pletnev, S.G. Rubin, V.I. Zlobin // J. Gen. Virol. – 1990 – V.5 – P. 2805-2809.

171. Süss, J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007/ J. Süss // Euro Surveill. 2008 - 13 (26).

172. World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Forty-eight report. WHO Technical Report Series 1999; 889:6-7.

173. Zeman, P. TBE ceiling in Central Europe has moved upwards during the last 30 years: possible impact of global warming?/ P. Zeman, C.A Benes.//VII International Potsdam Symposium on Tick-borne Diseases (IPS-VII). Berlin (Germany), 13-14 March 2003.

174. Zent, O. Safety, Immunogenicity of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer / O. Zent, A. Banzhoff, A.K. Hilbert, S. Meriste, W. Suzewski, Ch. Witterman // Vaccine –V.21-2003-P. 3584-3592.

175. Zent, O. Clinical evaluation of a polygeline-free encephalitis vaccine for adolescents and adult/ O. Zent, J. Beran, W. Jilg, T Mach., A. Banzhoff // Vaccine – 2003 - V21 – P.738-746.

176. Zent, O. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against TBE in adults using the rapid immunization schedule /Zent O., Jilg W., Plentz A. et al. // Vaccine – 2003 – V.21 – P. 4655-4660.