

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

На правах рукописи

Романенко

Виктор Васильевич

**ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ ЗДОРОВЬЕМ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ СУБЪЕКТА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Специальность - 14.01.08 - педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,  
профессор Ковтун О.П.

Екатеринбург - 2012

## Оглавление диссертации

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b>	2
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b>	5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	6
<b>Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ</b>	
<b>ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ</b>	
<b>БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)</b> .....	19
1.1. Иммунопрофилактика в России .....	20
1.2. Иммунопрофилактика гепатита В .....	29
1.3. Иммунопрофилактика клещевого энцефалита .....	35
1.4. Иммунопрофилактика гепатита А .....	39
<b>Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА, МЕТОДЫ И</b>	
<b>ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	46
2.1. Программа сбора материала и объёмы исследования	48
2.2. Методы исследования .....	50
2.2.1. Эпидемиологический метод исследования .....	50
2.2.2. Клинико-иммунологический метод исследования...	51
2.2.3. Вирусологический метод исследования .....	52
2.2.5. Методы статистической обработки результатов	
исследования.....	53
<b>Глава 3. АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ОЦЕНКА</b>	
<b>ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ</b>	
<b>ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ</b> .....	54
3.1. Полиомиелит .....	57
3.2. Дифтерия .....	64
3.3. Коклюш .....	66
3.4. Иммунопрофилактика кори, эпидемического	
паротита, краснухи .....	71
3.5. Грипп .....	79
3.6. Актуальные инфекции настоящего .....	82
<b>Глава 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ</b>	
<b>ТАКТИК ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В,</b>	

<b>КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ГЕПАТИТА А. ОБОСНОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ ИХ В КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК .....</b>	<b>86</b>
4.1. Изучение эффективности различных тактик иммунизации детей против гепатита В .....	86
4.1.1. Оценка эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики ГВ .....	86
4.1.2. Изучение напряженности и длительности поствакцинального иммунитета к ГВ .....	96
4.2. Изучение эффективности различных тактик иммунизации детей против клещевого вирусного энцефалита .....	107
4.2.1. Особенности эпидемиологии КВЭ у детского населения Свердловской области .....	107
4.2.2. Оценка клинико - эпидемиологической эффективности различных тактик иммунопрофилактики клещевого вирусного энцефалита у детей .....	115
4.2.3. Иммунологическая эффективность вакцин против КВЭ, применяемых в практике здравоохранения .....	126
4.3. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности различных тактик иммунизации детей против гепатита А .....	135
<b>Глава 5. ОЦЕНКА РЕАКТИВНОСТИ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА НА ВВЕДЕНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА, РОТАВИРУСНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА, ГРИППА, ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ .....</b>	<b>160</b>
<b>Глава 6. ОРГАНИЗАЦИОННО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ И ЕЁ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И</b>	

## **ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ**

<b>ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ .....</b>	<b>194</b>
6.1. Эпидемиологический надзор за прививаемыми инфекциями – основной элемент системы управления иммунопрофилактики .....	197
6.2. Правовое регулирование иммунопрофилактики инфекционных болезней .....	203
6.3. Создание целевых комплексных программ иммунопрофилактики инфекционных заболеваний у детей .....	210
6.4. Перспективы развития и совершенствования иммунопрофилактики инфекционных болезней .....	213
6.5. Медико-социальная и экономическая эффективность иммунопрофилактики .....	219
<b>ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ .....</b>	<b>240</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>261</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>263</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....</b>	<b>264</b>

### **ПРИЛОЖЕНИЕ:**

приказ Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области от 24.11.2008г. № 2095-П, № 01-01-01-01/453 «Об утверждении Регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области»

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

HBsAg	поверхностный антиген вируса ГВ
АРМ	автоматическое рабочее место
ВАП	вакциноассоциированный полиомиелит
ВО	ветряная оспа
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВУЗ	высшее учебное заведение
ГА	гепатита А
ГВ/ ВГВ	гепатит В/ вирус гепатита В
ДИ	доверительный интервал
ДОУ/ДДУ	дошкольное/детское образовательное учреждение
ИПВ	инактивированная полиомиелитная вакцина
ИФА	иммуноферментный анализ
КВЭ	клещевой вирусный энцефалит
КЭЭ	коэффициент эпидемиологической эффективности
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
МУ	методические указания
НДИ	Национальные Дни Иммунизации
ОРВИ	острая респираторная вирусная инфекция
ОВП	острый вялый паралич
ОПВ	оральная живая полиомиелитная вакцина
РПИ	Расширенная Программа Иммунизации
СГТ	средняя геометрическая титра
СМУ	средний многолетний уровень
ССС	сердечно-сосудистая система
СУЗ	средне-специальное образовательное учреждение
ЦНС	центральная нервная система
ЦРБ	центральная районная больница
ФАП	фельдшерско-акушерский пункт
ФЗ	федеральный закон

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ДИССЕРТАЦИИ

На современном этапе развития общества основой борьбы с инфекционной патологией является иммунопрофилактика. По подсчетам специалистов ВОЗ за последнее столетие продолжительность жизни человека увеличилась в среднем на 30 лет, из них на 25 лет - благодаря прививкам [380-383]. Изменения взглядов (модернизация) в отношении иммунопрофилактики нашли отражение в нормативных документах федерального и регионального уровня (Федеральный закон № 157-ФЗ от 17.09.1998 г. «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», Национальный календарь профилактических прививок 1997, 2001, 2008, 2011 г.г.), а также позволили довести охват профилактическими прививками до 96-99% по всем прививаемым инфекциям.

Заболеваемость управляемыми инфекциями в Свердловской области за последние 20 лет (с 1990 по 2010 г.г.) претерпела существенные изменения. В структуре первичной заболеваемости детского населения инфекционные болезни составляют 5,9%, однако, в структуре общей - устойчиво занимают второе ранговое место, уступая лишь болезням органов дыхания.

Наряду с ликвидацией полиомиелита, вызванного диким штаммом вируса, достигнут статус элиминации кори, эпидемического паротита, краснухи [Б.И. Никонов, 2007]. В 425 раз снижена заболеваемость гепатитом В (1989 г. – 42,5 на 100 тыс. контингента, 2010 г. – 0,1 на 100 тыс. контингента) и более чем в 2000 раз – заболеваемость краснухой (1999 г. – 2112 на 100 тыс. контингента до прекращения регистрации заболеваемости к 2010 г.) [И.В.Шахгильдян, 1999, 2008, М.И. Михайлов, 2007]. Несмотря на отсутствие надежного учета заболеваемости сезонным гриппом (невозможность проведения лабораторного подтверждения каждого случая)

уровень заболеваемости за последние 5 лет снизился в 160 раз [А.В.Слободенюк, 2011].

Современное развитие иммунопрофилактики в мире продемонстрировало фантастические успехи в снижении заболеваемости, смертности детского населения от прививаемых инфекций. Однако комплексное изучение иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, как многоуровневой системы управления здоровьем детского населения региона (организационно-функциональная структура, правовое регулирование, финансирование программ иммунопрофилактики, организация эпидемиологического надзора), не проводилось. Исследования в этом направлении носили «фрагментарный» характер [И.Л. Шаханина и соавт., 2005, 2009, 2010; И.Н. Лыткина, 2011].

Первый закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» в Свердловской области был разработан и внедрен в 1995 г., далее в 1998 г. в Российской Федерации принят Федеральный закон № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», благодаря чему был утвержден Национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Финансовое обеспечение иммунизации согласно Национальному календарю является расходным обязательством государства, а вакцинации по эпидемическим показаниям – обязательством субъектов. Данное распределение полномочий становится вполне понятным и обоснованным в условиях неизменного числа вакцин и постоянства вакцинных программ. Таким образом, этот документ является не столько медицинским, сколько финансовым, обеспечивающим гарантии, но и несущим в себе ряд ограничений, например, для применения «инновационных вакцин» [В.К.Таточенко, 2010].

Позиция государства применительно к новым вакцинам, дополнительным программам иммунизации и расширению календаря

профилактических прививок не определена. Это не позволяет реализовать право гражданина, ребенка быть информированным о риске инфекционных заболеваний и возможностях их профилактики. Оптимальным решением этой проблемы могла бы стать, в рамках совершенствования законодательства, разработка формата регулярного пересмотра календаря профилактических прививок с тем, чтобы перечень прививаемых инфекций определялся не прямо в законе, а закон отсылал к решениям органов исполнительной власти на основе рекомендаций экспертных сообществ, при этом легитимность региональных календарей профилактических прививок была бы вполне обоснованной.

Требует детального изучения и оценки региональная система мероприятий по иммунопрофилактике, как система управления детским здоровьем на уровне субъекта. За последние годы в характеристике здоровья детского населения появился ряд устойчивых негативных тенденций: сокращается число здоровых детей, растет количество детей, формирующих хроническую патологию с раннего возраста, остается значительным в популяции удельный вес детей-инвалидов [В.К. Таточенко, 2009, 2010]. Неуклонный рост общей и первичной заболеваемости в течение последних пяти лет, высокий процент отказов от профилактических прививок повышают риск распространения инфекционных заболеваний вплоть до эпидемического. Высокий процент отказов обусловлен не столько медицинскими отводами, сколько негативным отношением населения к прививкам, которое поддерживается сформировавшимся «антипрививочным движением» [А.Н. Мац, 2009]. Поэтому весьма своевременными и значимыми являются работы по внедрению в практику эффективных профилактических технологий, прежде всего, вакцинопрофилактики, позволяющей сохранять здоровье детского населения, а это, в свою очередь, следует рассматривать как мероприятие, обеспечивающее медико-демографическую безопасность региона и страны в целом.



Появление в стране значительного количества новых вакцинных препаратов в последние 10 лет потребовало проведения изучения их безопасности, иммунологической и эпидемиологической эффективности у детей, в первую очередь, против таких инфекций, как клещевой вирусный энцефалит, грипп, ротавирусная, пневмококковая инфекции и ветряная оспа.

С внедрением инновационных вакцин в практике возникла необходимость расширения календаря профилактических прививок. Однако, недостаточно изучена эффективность различных тактик и стратегий иммунизации, не определен оптимальный возраст вакцинации детей и длительность поствакцинального иммунитета. Актуальность для Свердловской области и Российской Федерации в целом таких инфекционных заболеваний, как гемофильная, пневмококковая, папилломавирусная инфекции, ГВ, ГА и КВЭ, ветряной оспы, коклюша (ревакцинация в 6 лет) потребовала разработки и расширения календаря профилактических прививок в регионе.

Не вызывает сомнения экономическая эффективность иммунопрофилактики, которая убедительно доказана в работах целого ряда зарубежных и отечественных авторов по отдельным инфекциям [R.N.Henderson, 1988; Н.В Медуницын, 2004; Т.Э. Ильченко, 2005; бюллетень ВОЗ, 2010]. Тем не менее, исследования по медико-социальной и экономической эффективности (количество предотвращенных случаев смерти (заболевания), предотвращенный экономический ущерб, общее количество сохраненных лет жизни) иммунопрофилактики всех программ регионального календаря в рамках крупного промышленного региона не проводились.

Все выше сказанное и послужило основанием для проведения данного исследования.

## **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Разработать и внедрить региональный календарь профилактических прививок, обосновать медико-социальную и экономическую значимость иммунопрофилактики в системе управления здоровьем детского населения.

## **ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

1. Провести анализ инфекционной заболеваемости у детей Свердловской области и доказать, что иммунопрофилактика является основой борьбы с инфекционными болезнями.

2. Определить значимость системы эпидемиологического надзора в управлении здоровьем детского населения региона.

3. Разработать наиболее эффективную тактику иммунизации детей против гепатита В, гепатита А, клещевого вирусного энцефалита с оценкой напряженности и длительности постпрививочного иммунитета.

4. Исследовать показатели постпрививочного иммунитета и реакцию детского организма на введение инновационных вакцин против КВЭ, гриппа, ветряной оспы, ротавирусного гастроэнтерита, пневмококковой инфекции.

5. Разработать и внедрить региональный календарь профилактических прививок детского населения.

6. Дать медико-социальную и экономическую оценку эффективности иммунопрофилактики детских инфекций.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые:

- дано научное обоснование применения комплексного подхода к иммунопрофилактике с разработкой регионального календаря, созданием нормативно-правовой базы, эпидемиологического надзора и многоуровневой системы финансирования;
- показано, что система эпидемиологического надзора за прививаемыми инфекциями, обеспечивающая мониторинг за заболеваемостью, иммуноструктурой и напряженностью популяционного иммунитета у детей, является основным элементом в системе управления здоровьем детского населения;
- доказано, что иммунопрофилактика в системе управления здоровьем детского населения обеспечивает достижение стратегической цели– элиминации кори, эпидемического паротита, краснухи, гепатита А, гепатита В, клещевого вирусного энцефалита.

В отличие от ранее выполненных исследований обосновано расширение календаря профилактических прививок, в части внедрения инновационных вакцин, тактик и схем иммунизации детского населения. Впервые в мире прививки против клещевого вирусного энцефалита предложено проводить в календарные сроки. Впервые в стране апробирована схема ревакцинации против коклюша у детей в шесть лет, утверждена универсальная тактика иммунизации детей против гепатита А в возрасте 20 месяцев.

Определена медико-социальная и экономическая эффективность иммунопрофилактики инфекционных болезней в системе сохранения и укрепления здоровья детей, позволяющая значительно влиять на показатели заболеваемости, смертности, инвалидности детского населения.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

Полученные результаты были положены в основу обоснования включения в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области иммунизации против КВЭ, ГА, ГВ, а также пневмококковой и папилломавирусной инфекций, ветряной оспы, второй ревакцинации против коклюша в 6 лет.

В целях успешной иммунопрофилактики каждой из инфекций, включенных в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области, отработана тактика иммунизации, определен оптимальный возраст начала иммунизации и её схема. Проведенные исследования доказали состоятельность и необходимость принятия регионального календаря, как основного инструмента иммунопрофилактики в системе управления и сохранения здоровья детского населения.

Результаты, полученные в ходе клинических исследований по безопасности и эффективности инновационных вакцин, послужили основанием для их регистрации и внесения изменений в инструкции по применению иммунобиологических препаратов.

Результаты выполненных исследований использованы в подготовке нормативно-правовой базы по иммунопрофилактике регионального значения (постановления Правительства Свердловской области, совместные приказы Министерства здравоохранения Свердловской области, Управления Роспотребнадзора по Свердловской области, ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», постановления и предписания главного государственного санитарного врача по Свердловской области), регламентирующей деятельность глав администраций, организаторов здравоохранения, руководителей предприятий и учреждений независимо от организационно-правовой формы собственности.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в регионе является структурно-функциональной макросистемой управления здоровьем детского населения, включающей в себя эпидемиологический надзор с его информационной, диагностической подсистемами и мониторингом популяционного иммунитета; многоуровневый бюджет и нормативно-правовое регулирование.

2. Универсальная тактика иммунизации, регламентируемая календарем профилактических прививок детского населения против инфекций, независимо от их механизма и путей передачи, обеспечивает предупреждение заражения детей; снижает тяжесть заболеваний; показатели инвалидности, смертности и приводит к элиминации этих инфекций.

3. Основным инструментом реализации программ иммунопрофилактики инфекционных заболеваний детского населения Свердловской области является региональный календарь профилактических прививок, который, в отличие от Национального календаря, включает иммунизацию против пневмококковой и папилломавирусной инфекций, ветряной оспы, гепатита А, клещевого вирусного энцефалита и вторую ревакцинацию против коклюша, что обеспечивает его высокую медико-социальную и экономическую эффективность.

4. Инновационные вакцины против КВЭ, гриппа, ротавирусного гастроэнтерита, пневмококковой инфекции, ветряной оспы безопасны для детского организма. На введение этих иммунобиологических препаратов дети демонстрируют высокую степень иммунокомпетентности, формируя стойкий поствакцинальный иммунитет, что определяет реальную перспективу расширения Национального календаря профилактических прививок, сохранения и укрепления здоровья детского населения.

## ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПРОВЕДЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Автором самостоятельно и в полном объеме выполнены:

- клинико-эпидемиологические исследования, включая организацию и сбор первичных данных об инфекционных заболеваниях у детей (гепатит В, клещевой вирусный энцефалит, гепатита А) в Свердловской области; статистическую обработку, анализ;

- сбор материалов для диагностических, серологических и вирусологических исследований, анализ и статистическую обработку полученных результатов;

- спланирован и проведен целый ряд исследований по изучению эффективности и безопасности инновационных вакцин; сравнительной эффективности различных тактик и схем иммунопрофилактики;

- разработана с коллективом авторов система эпидемиологического надзора за инфекционными болезнями, а также программные комплексы: «АРМ-эпидемиолога», «АРМ- иммунолога»;

- систематизированы сбор, выборка и статистическая обработка информации о состоянии инфекционной заболеваемости и параметрах популяционного иммунитета;

- проведена оценка эффективности иммунопрофилактики инфекционных заболеваний у детей с воздушно-капельным, трансмиссивным, гемоконтактным, фекально-оральным механизмами передачи;

- разработан и внедрен региональный календарь профилактических прививок в практику здравоохранения детского населения;

- осуществлена постановка исследований с изучением наиболее эффективных тактик вакцинопрофилактики детей против гепатита А, гепатита В, клещевого вирусного энцефалита;

- разработана нормативно-правовая и методическая база региональных программ иммунопрофилактики с анализом их эффективности;
- проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по иммунопрофилактике инфекционных болезней у детей.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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

1. участие в разработке санитарных правил – СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» - Москва, 2008;
2. разработка областных законов: от 16.10.1995 г. № 24-ОЗ «О вакцинопрофилактике населения Свердловской области»; от 21.10.2011 г. № 73-ОЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней на территории Свердловской области»;
3. постановления Правительства Свердловской области: от 23.09.97 г. № 819-П «О дополнительных мерах по реализации Областного закона «О вакцинопрофилактике населения Свердловской области» от 16.10.95 и областной программы «Вакцинопрофилактика»»; от 20.01.98 г. № 53-П «Об утверждении программы Свердловской области «Вакцинопрофилактика» на 1998-2005 годы»; от 23.12.2003 г. № 836-ПП «О профилактике гепатитов А и В в Свердловской области»; 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. распоряжения Правительства Свердловской области: от 10.06.2004 г. № 603-РП «О первоочередных задачах по иммунопрофилактике инфекционных болезней»;

5. приказы Министерства здравоохранения Свердловской области и ФГУ «Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора в Свердловской области»: от 30.11.2001 г. № 524-П, № 01/1-274 «О календаре обязательных профилактических прививок Свердловской области и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям»; от 24.11.2008 г. №2095-П № 01-01-01/453 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области»;

6. постановления Главного государственного санитарного врача по Свердловской области: от 18.03.2003 г. № 01/2-12п «О проведении профилактических прививок против гепатита А по эпидемическим показаниям»; от 12.03.2004 г. № 1 «О проведении профилактических прививок против клещевого энцефалита по эпидемическим показаниям в Свердловской области»; от 31.05.2004 г. № 6-П «О проведении профилактических прививок против кори, краснухи и эпидемического паротита по эпидемическим показаниям в Свердловской области»; от 18.06.2008 г. № 9 «О вакцинопрофилактике гепатита А и дизентерии Зонне в Свердловской области»; от 22.09.09 г. № 14 «О проведении вакцинопрофилактики ветряной оспы по эпидемическим показаниям в Свердловской области»;

7. внедрен в практику работы аппаратно-программный продукт «Аналитическая информационная 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.

## **АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ**

Основные положения работы представлены и доложены на IV Российской научно-практической конференции «Гепатит В, С, и D – проблемы диагностики, лечения и профилактики» (Москва, 2001 г.); Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg)» (Москва, 2004 г., 19-20 мая); VI Всероссийской научно-практической конференции «Вирусные гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики» (Москва, 2005 г., 24-26 мая); VII Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика» (Москва, 2007 г., 29-31 мая); первом конгрессе педиатров Урала (Екатеринбург, 2008г., 22-23 мая); XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 2008 г., 9-12 декабря); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицинской вирусологии» (Москва, 2009 г., 17-18 ноября); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита А» (Москва, 2010 г., февраль); научно-практической конференции «Вакцинопрофилактика: проблемы и перспективы развития» (Пермь, 2010 г., 28 октября); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней» (Москва, 2010 г., 9-10 ноября); XX Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2010 г., 16-19 ноября); 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 научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии на современном этапе» (Москва, 2011 г., 13-14 октября). На региональном уровне результаты неоднократно докладывались на совещаниях «Совершенствование мероприятий по поддержанию свободного от полиомиелита статуса Российской Федерации» (Екатеринбург, 2008 и 2011 г.г.); ежегодных региональных научно-практических конференциях, проводимых в рамках Европейской недели иммунизации (г. Екатеринбург, 2007-2011 г.г.); ежегодных региональных научно-практических конференциях, посвященных проблеме клещевого вирусного энцефалита и других клещевых инфекций (г. Екатеринбург, 1995-2011 г.г.).

## **ПУБЛИКАЦИИ**

По теме диссертации опубликовано 82 работы, из них 24 в журналах, входящих в перечень, рекомендуемый ВАК Министерства образования и науки РФ.

## **СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация состоит из введения, 6 глав, обсуждения результатов работы, выводов, практических рекомендаций, указателя цитируемой литературы, приложения. Работа изложена на 306 страницах машинописного текста, включает библиографический список литературы из 391 источника (в том числе 101 зарубежного), иллюстрирована 58 таблицами и 52 рисунками.

## ГЛАВА 1

### **СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)**

Известно, что если бы в масштабах всего мира широко использовались вакцины против детских инфекций, и охват прививками составил в среднем 90%, то к 2015 году стало бы возможным ежегодно предотвращать смерть еще двух миллионов детей в возрасте до пяти лет [380-383, 386, 447].

Не вызывает сомнения экономическая эффективность вакцинации. Например, на ликвидацию натуральной оспы в мире, продолжавшуюся в течение 10 лет (1967 - 1977 гг.), потребовалось 100 млн. долларов США, что в итоге привело к ежегодной экономии 1,3 млрд. долларов, необходимых для лечения и профилактики этой инфекции [447].

Что бы ни говорили противники прививок, но факты - именно медицинские и статистические - неопровержимо свидетельствуют в пользу вакцинации: оспа в мире ликвидирована, полиомиелит в подавляющем большинстве стран тоже, идет процесс элиминации кори [1, 206, 260, 300, 301]. Все это стало возможным только благодаря прививкам.

Нынешние жители Земли – вакцинозависимое поколение. Исследования, проведенные группой ученых Гарвардского университета, показали, что поддержание здоровья школьников с помощью иммунизации закладывает основу для роста продолжительности активной жизни [447].

В 1974 г. ВОЗ приступила к созданию расширенной программы иммунизации (РПИ). Основными задачами, которой стали: уменьшение заболеваемости и детской смертности, увеличение длительности жизни людей, обеспечение активного долголетия и эрадикация некоторых инфекций.

Для выполнения РПИ во многих развивающихся странах созданы службы иммунизации, разработаны программы подготовки кадров для выполнения национальных задач иммунизации и оказания помощи развивающимся странам в снабжении вакцинами, оборудованием, транспортом и т.п. [3].

Вакцинопрофилактика в странах, членах ВОЗ, является составной и неотъемлемой частью государственной политики в области здравоохранения и уже давно имеет высокую социальную значимость. По данным ВОЗ, в мире ежегодно делается около 4 млрд. прививок людям. В США, например, применяется около 50 типов вакцин, причем они используются не только для профилактики детских инфекций, но и инфекций, поражающих преимущественно пожилых людей [26, 27, 427].

Характеризуя последнее десятилетие, ВОЗ отмечает что оно было самым успешным по количеству созданных вакцин и высокому уровню охвата вакцинацией, но при этом почти 20% детей (24 млн. чел.) не получают полного курса прививок, необходимых на первом году жизни. В основном это дети Африки и Азии [447].

Международный (Глобальный) альянс по вакцинам и иммунизации (GAVI) поставил своей целью обеспечить детям защиту от 14 болезней - дифтерии, коклюша, столбняка, кори, полиомиелита, туберкулеза, гепатита В, гемофильной инфекции типа b, краснухи, менингококкового менингита, пневмококковой и ротавирусной инфекций и в отдельных регионах - от японского энцефалита и желтой лихорадки. ВОЗ рекомендует 15 прививок и четыре - по эпидемиологическим показаниям [342,450,453].

### **1.1. Иммунопрофилактика в России**

Модернизация взгляда на иммунопрофилактику, нашедшая отражение в редакциях календаря иммунопрофилактики 1997 и 2001 г.г. и Федеральном Законе об иммунопрофилактике РФ 1998 г., позволила в кратчайшие сроки

ликвидировать беспрецедентную эпидемию дифтерии 90-х годов, а также полиомиелит во всей стране к 1997 г. Заложенные в этих документах, положения соответствовали рекомендациям ВОЗ: был резко сокращен список противопоказаний, к спектру из семи управляемых инфекций, включенных в календарь профилактических прививок 1980 г., добавлены гепатит В и краснуха, узаконено одновременное введение всех положенных по возрасту вакцин (кроме БЦЖ).

Новые правила вакцинации позволили довести охват детей прививками до 96-99% без увеличения частоты осложнений [281], открыв доступ населению к использованию всех отечественных и зарубежных вакцин лицензированных в России, число которых быстро расширяется.

С 2008 г. в России введен календарь, включивший десятую прививку - против гриппа, а в 2011 г. добавлена одиннадцатая прививка против ХИБ-инфекции [280].

Заболеваемость управляемыми инфекциями в России, даже если вести отсчет времени от 90-х г.г., претерпела существенные изменения. Наряду с ликвидацией полиомиелита, вызванного диким штаммом вируса, практически достигнут статус элиминации кори, близка к этому заболеваемость эпидемическим паротитом, вторая прививка против которого была введена на рубеже веков. Заболеваемость дифтерией и коклюшем, увеличившаяся в 90-е годы, значительно снижена; удалось несколько снизить заболеваемость детей 0-14 лет туберкулезом, несмотря на высокую заболеваемость им взрослых.

Несмотря на указанные успехи, по мнению многих авторов, перед Россией стоят важные задачи, без решения которых дальнейшее совершенствование иммунопрофилактики вряд ли будет успешным.

В большинстве европейских стран и в США календарь прививок включает, в среднем, иммунопрофилактику против 15 заболеваний [429]. Поэтому отечественные педиатры и инфекционисты считают, что календарь

прививок необходимо расширить. Директор ФГБУ «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук, главный педиатр Минздравсоцразвития России, академик РАН и РАМН, профессор, д.м.н. А.А. Баранов полагает, что в него, прежде всего, следует ввести вакцинацию детей против пневмококковой инфекции. От пневмококковой инфекции ежегодно в мире, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, умирает более 1 млн. детей младше пяти лет [424,427]. В России каждый год (если экстраполировать имеющиеся сведения по частоте встречаемости пневмококковой инфекции в других странах) более 300 детей переносят пневмококковый менингит, при этом летальность достигает 15%, а каждый пятый остается инвалидом с детства; более 3 тыс., детей страдают от пневмококковой бактериемии, около 39 тыс. детей переносят пневмонию и 713,5 тыс., детей заболевают отитами [25, 37, 140, 221]. На необходимость как можно скорее решать вопрос о проведении прививок от пневмококковой инфекции указывает А.А. Баранов. С ним согласен Л.М. Рошаль, который считает, что Россия не должна отставать от 11-ти европейских стран, в чьи Национальные календари прививок внесена вакцинация от пневмококковой инфекции [348].

Массовая вакцинация против гепатита А введена в календарь профилактических прививок многих стран. С учетом высокого уровня экономических потерь, связанных с гепатитом А, повторным возникновением крупных вспышек при наличии отечественных вакцин — можно лишь удивляться отсутствию этой прививки в Национальном календаре Российской Федерации.

Ветряная оспа — самая распространенная детская инфекция, в России ее ежегодно переносят до 1 млн. детей. При незначительных затратах на лечение 1 случая ветряной оспы (около 4000 руб.) экономический ущерб от заболеваний ветряной оспой оценивается примерно в 3 млрд. рублей в год, уступая лишь потерям от острых кишечных инфекций [436]. Ветряная оспа,

хотя и считается легкой, чревата серьезными осложнениями. О частоте осложнений дают представление данные Великобритании и Ирландии, где за год выявлено 112 таких случаев (частота 0,82 на 100 000 детского населения): 40 детей имели септический или токсический шок, 30 - пневмонию, 26 - атаксию, 25 - энцефалит, 7 - некротизирующий фасциит, 8 - ДВС- синдром, 8 - фульминантную ветрянку. Умерли 5 детей, 40% выписалось с остаточными проявлениями (чаще с атаксией и кожными рубцами) [365]. У подростков и взрослых частота осложнений значительно выше. Так, у 15% заболевших в возрасте старше 14 лет в процесс вовлекаются легкие, пневмония регистрируется у взрослых в 25 раз чаще, чем у детей — 1 ее случай приходится на 400 заболевших [417]. Хотя доля взрослых среди заболевших составляет всего 2%, в т.ч. это 11,6% энцефалитов и 27,6% летальных исходов [428]. Смертность от ветряной оспы составляет 1,7 на 100 тыс. детей 1-14 лет, она резко возрастает у детей с онкологическими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями, а также у взрослых (26 на 100 000 лиц 30 - 49 лет). Заболевание во время беременности приводит к инфицированию плода, в 5% — к его внутриутробной смерти.

В публикациях многих авторов, массовая вакцинация против ветряной оспы, рассматривается как единственная мера профилактики, она проводится в большинстве развитых стран, с ее помощью удается на 80% снизить заболеваемость, на 59% — число обращений к врачу, на 88% - госпитализацию и на 92% - смертность [421, 460]. Экономический эффект в США составил 94,8 млн. долларов (снижение расходов в 2,4 раза в 2001 г. по сравнению с 1993 годом [370]. Аналогичные данные сообщаются и из других стран, включивших данную вакцину в календарь.

В России зарегистрирована вакцина «Варилрикс», которую можно вводить с 12 месяцев (в возрасте 1- 12 лет вводится одна доза, с 13 лет - две), а также «Окавакс» (одна доза с возраста 12 месяцев и старше). Включение этой прививки в Национальный календарь России позволило бы резко

сократить число случаев ветряной оспы и связанных с ней осложнений, а также сократить число карантинных мероприятий, нарушающих работу детских учреждений. Однако в России не определена тактика иммунизации против ветряной оспы, возрастные группы, подлежащие плановой иммунизации, остается дискуссионным вопросом о кратности введения вакцины.

Ротавирусная инфекция ежегодно в мире обуславливает от 111 до 135 млн. случаев гастроэнтеритов: от этой инфекции умирают от 600 до 650 тыс. детей, главным образом, в развивающихся странах [377]. В России, как и других развитых странах, ротавирусный гастроэнтерит (до 70% всех острых гастроэнтеритов) — одна из основных причин госпитализации детей 0-3 лет, больные часто требуют внутривенной регидратации из-за многократной рвоты и диареи. По официальным данным в возрасте до двух лет заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом в России достигает 800 на 100 тыс., а по выборочным исследованиям ряда авторов — в 4 - 8 раз выше. Пик заболеваемости приходится на зимнее время.

Ротавирус - основной возбудитель внутрибольничных диарей, которыми, как у нас, так и за рубежом, заражаются в сезон до 25 - 50% госпитализированных детей раннего возраста; нозокомиальная инфекция играет ведущую роль в распространении ротавируса среди населения: 56,9; 69,0 и 48,6% всех случаев ротавирусных диарей в Австрии, Германии и Швейцарии имеют больничное происхождение [378]. С учетом крайне высокой контагиозности ротавируса борьба с инфекцией крайне затруднена, единственно эффективным методом может быть только вакцинация.

Живая оральная вакцина из аттенуированного ротавируса человека — «Ротарикс» включена в календари США, ряда стран Европы и Латинской Америки. Курс вакцинации состоит из двух доз, вводимых внутрь с интервалом в 4 - 8 недель в течение первых 6 месяцев жизни (одновременно с вакцинами против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции). Эффективность вакцины в отношении всех случаев



инфекции достигает 70 - 80%, а в отношении тяжелых форм, требующих госпитализации и/или внутривенной регидрации, в 100% [408, 433, 445]. Включение этой вакцины в российский календарь позволит существенно снизить частоту острых диарей и уровень нозокомиального распространения ротавируса, как это было отмечено уже через 2 года массовой вакцинации в США. Однако на сегодняшний день тактика проведения иммунопрофилактики ротавирусной инфекции в России остается не определенной.

Еще одно из значимых событий в области вакцинопрофилактики - создание папилломавирусных вакцин, которое стало важным достижением в области профилактики раковых заболеваний. Онкогенные вирусы папилломы человека — основные возбудители, ответственные за развитие рака шейки матки и, в меньшей степени, рака ануса, полового члена, ротовой полости. Две вакцины «Гардасил» и «Церварикс» зарегистрированы в России, они практически на 100% предотвращают предраковые изменения эпителия шейки матки, вызванные включенными в вакцины серотипами 16 и 18 папилломавирусов, а также в значительной степени некоторыми другими онкогенными серотипами. В целом, эти вакцины способны предотвратить более 80% случаев рака шейки матки; а ведь он ежегодно диагностируется у 470 тыс. женщин в мире и вызывает почти 200 тыс. смертей; в России он уносит жизни более 10 тыс. женщин. Папилломавирусные вакцины не прекращают эволюцию процесса у уже заразившихся онкогенными вирусами женщин, поэтому наиболее эффективно их применение у девочек-подростков до начала их половой жизни, т.е. в возрасте 10-13 лет. Применение этих вакцин рекомендовано обществом акушеров-гинекологов России, они включены в календари нескольких регионов страны [290].

Национальный календарь иммунопрофилактики России — фактически бюджетный документ, содержащий перечень прививок, финансируемых из федерального бюджета, с ограниченным числом технических комментариев.

По ряду аспектов иммунопрофилактики изданы методические рекомендации, однако многие аспекты этой сложной области находятся вне их сферы. Так, в стране используются сотни тысяч доз «внекалендарных» вакцин (как в регионах, сумевших мобилизовать местные ресурсы для этих целей, так и в коммерческих центрах иммунопрофилактики), по которым единственным утвержденным документом является прилагаемая к вакцинам инструкция. Нет официальной точки зрения о том, стоит ли и с какого возраста прививать детей против гепатита А в отсутствие эпидемии, каковы возрастные рамки для папилломавирусной вакцинации, нужно ли прививать против гриппа неорганизованных детей и с какого возраста, как проводить вторую ревакцинацию против коклюша бесклеточными вакцинами [423].

Вакцинопрофилактика по праву считается неотъемлемой частью медицинской помощи, оказание которой населению, а также качество ее проведения гарантируются государством. Вакцинопрофилактика представляет собой комплекс мероприятий, включающих юридические, организационные, образовательные, медицинские, социальные и технические процессы.

Специфика вакцинации заключается в том, что данное медицинское вмешательство проводится, как правило, по отношению к здоровому человеку и помимо защиты конкретного индивидуума служит стратегическим целям предупреждения, элиминации или ликвидации той или иной инфекции и защиты от инфекционных заболеваний общества в целом. С этой точки зрения на первый план выступает множество этических проблем и вопросов, которые, безусловно, играют важную роль при формировании отношения общества к данной медицинской процедуре и требуют правильной правовой и этической трактовки при разрешении конфликта интересов индивидуума и общества.

В Российской Федерации создана и постоянно совершенствуется нормативно-правовая база, которая регламентирует все составляющие

процесса вакцинопрофилактики: производство, испытание, регистрацию отечественных и зарубежных иммунобиологических препаратов, процесс хранения, транспортировки и уничтожения вакцин, порядок их применения в различных условиях, а также определяет права граждан при проведении данного вида медицинского вмешательства.

Действующее законодательство РФ в области здравоохранения и единая система лицензирования лечебно-профилактических учреждений на право оказания медицинской помощи делают доступным проведение иммунопрофилактики в медицинских учреждениях вне зависимости от формы их собственности.

Доступность вакцинопрофилактики основана, прежде всего, на положениях Конституции РФ. В ст. 41 указано, что каждый человек имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь. Медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно. В той же статье Конституции РФ гарантируется право получения данного вида медицинской помощи как в учреждениях государственной и муниципальной системы здравоохранения, так и в медицинских учреждениях частной формы собственности [133].

Федеральный закон от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (с изменениями и дополнениями) определяет уровень ответственности государства и субъектов РФ при осуществлении мер по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Так, в ст. 2 данного закона указано, что осуществление мер по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения – расходное обязательство Российской Федерации, а осуществление мер по предупреждению эпидемий и ликвидации их последствий – расходное обязательство субъектов Российской Федерации [207].

Статья 4 Федерального закона от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» определяет государственные гарантии доступности иммунопрофилактики. В частности, государство гарантирует доступность для граждан профилактических прививок, а также бесплатное проведение профилактических прививок, включенных в национальный календарь профилактических прививок, и профилактических прививок по эпидемическим показаниям в организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения [208].

Привлечение внебюджетных средств для проведения вакцинации дает возможность осуществить иммунопрофилактику инфекционных болезней в соответствии с календарем профилактических прививок и иммунопрофилактику по эпидемическим показаниям с применением вакцин от известных зарубежных производителей, не имеющих аналогов в нашей стране, тем самым способствуя улучшению качества оказания социально значимой медицинской помощи определенной группе населения и накоплению полезного для пациентов и медицинской науки опыта применения вакцин в условиях определенной страны. Широкое изучение результатов применения вакцин после их регистрации в разных странах рекомендовано ВОЗ и является неотъемлемой частью фармакоэпидемиологии вакцин.

Основной документ, определяющий регламент и графики проведения вакцинации населения, как в плановом порядке, так и в условиях определенной эпидемиологической ситуации – приказ Минздравсоцразвития РФ от 31.01.2011 г. № 51н «О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [205].

На территории Свердловской области вакцинопрофилактика инфекционных болезней получила активное развитие с 1995 года, когда Свердловской Областной Думой был принят, один из первых в России,

региональный закон «О вакцинопрофилактике населения Свердловской области». Целью областного закона явилось предупреждение, снижение и ликвидация инфекционных заболеваний путём проведения вакцинации населения.

Создание региональной нормативной базы, многоуровневой системы финансирования программ «Вакцинопрофилактика» и привлечение не запрещённых законодательством источников финансирования позволило реализовать программы массовой иммунизации клещевого энцефалита, гепатита В, гепатита А, гриппа, краснухи.

## **1.2. Иммунопрофилактика гепатита В**

Проблема вирусных гепатитов, особенно парентеральных, находится в центре внимания не только практического здравоохранения и медицинской науки, но и широкой общественности [Покровский В.В., 2003]. Парламентские слушания в Государственной Думе, прошедшие в феврале 2001 года, посвященные вирусным гепатитам, обозначили проблему, как социальную, а создавшуюся эпидемическую ситуацию - как чрезвычайную. С этими инфекциями связаны практически все летальные исходы у больных острыми вирусными гепатитами (ВГ), а также все случаи развития у них хронических заболеваний печени, включая циррозы и первичный рак печени [Шахгильдян И.В., 1999]. Высокие показатели заболеваемости гепатитом В, поражение наиболее трудоспособного населения, значительная хронизация после перенесения острых форм, возникновение рака печени, этиологическим агентом которого является вирус ГВ - все это определяет повышенное внимание к данной проблеме. Актуальность проблемы ГВ подтверждают данные о широком распространении этой инфекции. В настоящее время в мире насчитывается около 350 млн. носителей вируса ГВ [17, 282, 285].

Гепатит В - острое или хроническое заболевание печени, вызываемое ДНК-содержащим вирусом, передающимся парентеральным путём [16]. Эта инфекция характеризуется медленным развитием болезни, длительным течением, значительным распространением как манифестных, так и бессимптомных форм, наличием летальных исходов (до 1% у заболевших острым ГВ), высоким уровнем хронизации (до 5-10 %) с дальнейшим исходом у 10-20 % в цирроз печени, этиологической связью с первичным раком печени [Клименко С.М.,1998].

В настоящее время в мире, по оценкам ряда авторов, более чем у двух миллиардов человек имеются маркеры ГВ, свидетельствующие о текущей или имевшей место в прошлом инфекции, обусловленной ВГВ [17,324]. Вирус ГВ вызывает широкий спектр заболеваний печени, включая острый и хронический гепатиты, цирроз и первичный рак печени. Этот вирус занимает одно из первых мест в ряду известных причин смертельных исходов от раковых заболеваний [32,33,34,189,236,323,328].

В 90-тые годы 20-го века в мире ежегодно умирало около 2 миллионов человек от осложнений острого и хронического гепатита В. Из них «около 100 тыс. от фульминантных форм ГВ, еще полмиллиона от острой инфекции, около 700 тысяч от цирроза и 300 тысяч от карциномы печени» [Львов Д.К.,1997].

Значительный рост показателей заболеваемости ГВ в России начался с 1993 года. В 1999-2000 г.г. эти показатели были максимальными (43,3‰), и лишь в 2001 году наметилось снижение уровня заболеваемости до 35,3‰. Это может быть как первым результатом проводимой в последние годы все более широкой вакцинации против ГВ, так и следствием других причин [Шахгильдян И.В., 2002].

Однако и в настоящее время показатели заболеваемости острым ГВ в Российской Федерации в значительной степени отличаются от таковых во многих странах Западной Европы и США. В этих странах регистрируют

всего 1-4 случая НВ-вирусной инфекции на 100 тысяч населения. В ряде крупных городов России до недавнего времени (до начала реализации программ широкомасштабной вакцинации против ГВ) показатели заболеваемости манифестными формами этой инфекции достигали беспрецедентных величин (в 1999 году в Самаре-193‰, в Тольятти-214‰, в Иркутске в 1998 году -171,4‰). При этом необходимо иметь в виду, что это транспарантные - «желтушные» случаи (именно они подвергаются официальной регистрации), значит, истинная картина заболеваемости ГВ еще более серьезна.

Не смотря на некоторые успехи в профилактике ГВ, стойкое сохранение летальных исходов у больных острым ГВ (0,3-0,7%) в большинстве регионов страны свидетельствует о серьезности ситуации по ГВ. В инфекционной клинической больнице №1 г. Москвы в 1999-2000г.г. по данным Г.Н. Кареткина с соавторами [124] «летальность от гепатитов с парентеральным механизмом передачи вируса не уменьшается на протяжении последних лет».

Возрастная структура заболевших острым ГВ в последние годы имеет определенные особенности. В 70-80 г.г. до 70% заболевших составляли лица в возрасте старше сорока лет, у которых заражение НВ-вирусом было связано в основном с медицинскими манипуляциями, связанными с парентеральными процедурами. В 90-е годы среди больных ОГВ преобладают лица 15-29 лет, сравнительно редко вовлечены в эпидпроцесс дети [20,36,49,141,172]. Во многих регионах России показатели заболеваемости ГВ в возрастных группах 15-19 и 20-29 лет выросли за последние 5 лет в 6-10 раз, достигнув уровня 300-500 на 100 тыс. данного возраста. Именно заболеваемость этих возрастных групп определяла общий уровень заболеваемости НВ-вирусной инфекцией и значительный ее рост.

Обострение эпидемической ситуации по ГВ в России произошло в период, когда риск инфицирования ВГВ в медицинских учреждениях при

проведении различных медицинских манипуляций значительно снизился [11,18,19]. Это говорит о том, что резкий рост заболеваемости ГВ в конце 90-х годов связан со значительной активизацией других путей передачи НВ-вируса. Именно заражением при внутривенном введении психотропных препаратов молодежью и активизацией полового пути передачи объясняется небывалый рост показателей заболеваемости гепатитом В в России.

Значимость заболеваемости гепатитом В для нации определяется также экономическими аспектами, связанными с этой ситуацией. По данным специальных исследований И.Л. Шаханиной и О.И. Радуты [318] велик экономический ущерб, связанный с заболеваемостью гепатитом В. Экономическая значимость для здравоохранения одного случая ГВ составила в 2000 году 22,5 тыс. рублей, что значительно выше, чем при других инфекционных заболеваниях. По данным авторов экономические потери от ГВ в 2000 году составили 2,3 млрд. рублей, в то время как от гепатита А -1,2 млрд. рублей.

Таким образом, гепатит В представляет собой очень серьезную проблему для здравоохранения и остается в ряду инфекций, представляющих наибольшее значение для общества.

В странах Западной Европы и Северной Америки вкладываются значительные средства в профилактику ГВ и в организацию борьбы с этой инфекцией.

Основными мероприятиями, направленными на профилактику, являются: скринирование крови и ее препаратов, рутинное обследование беременных женщин на наличие HbsAg, оснащение лечебных учреждений одноразовым медицинским и лабораторным инструментарием, вакцинация медицинских работников [3-4, 14-15, 41-44, 73-75, 247, 250, 262] и лиц, составляющих другие группы высокого риска заражения НВ-вирусом, а также плановая иммунизация новорожденных детей и/или подростков [49, 63-67].



Эффективность вакцинопрофилактики ГВ хорошо видна на примере ее проведения среди медицинских работников Москвы. В 1988-1994 г.г. показатели заболеваемости ГВ среди медицинских работников были почти в 3-3,5 раза выше, чем среди взрослого населения города. Вакцинация медицинских работников против ГВ в 1991-1996 г.г. привела к заметному снижению показателей заболеваемости ГВ среди них (1993 г. – 90,2 ‰, 1996г. – 32,9 ‰) [3, 4, 41-44, 73-75, 247, 250, 262]. Через 9 лет после вакцинации в этой профессиональной группе концентрация антител к HbsAg при определении методом ИФА составила 81%.

В то же время, учитывая частые кровяные контакты по роду профессиональной деятельности и выявленное рядом авторов снижение концентрации анти - HBs у 20-25% иммунизированных через 4-5 лет, целесообразным является проведение ревакцинации, остро медикам, привитым 5-7 лет назад [49].

Вакцинация медицинских работников является эффективной и оказывает значительное влияние на уровень заболеваемости ГВ в этой профессиональной группе, но не снижает заболеваемость в популяции [3, 4, 14, 15].

Об этом свидетельствует и мировой опыт, и опыт ряда регионов России. Иммунизация только групп риска и новорожденных, не может привести к существенному снижению общей заболеваемости ГВ и уровня носительства HB-вируса в короткие сроки [13, 76, 77].

Вместе с тем сложившаяся тревожная эпидемическая ситуация диктует необходимость коренного изменения существующего положения, расширения вакцинопрофилактики ГВ.

Сегодня в тех регионах страны, где имеет место интенсивное вовлечение в эпидемический процесс подростков и сравнительно низок уровень носительства HB-вируса, первоочередной вакцинации против ГВ

подлежат подростки 13 лет (наряду с иммунизацией лиц из групп риска), все новорожденные и дети первого года жизни [5, 38].

Выявленные эпидемиологические закономерности гепатитов В позволили разработать эффективную систему мер по совершенствованию профилактики этой инфекции. Было доказано проведение вакцинации против ГВ - основной путь снижения заболеваемости ГВ в настоящее время [45]. Однако реально повлиять на активность эпидпроцесса, можно вакцинируя не только лиц, составляющих "группы риска", но и всех новорожденных детей, а также подростков [323, 328]. Накопленный в мире опыт [63, 73, 92, 94, 101, 99], свидетельствует о высокой эффективности именно такого построения работы по специфической профилактике ГВ, ее экономической выгоде, возможности искоренения большинства стран ГВ-вирусной инфекции уже в начале XXI века. По мнению Шахгильдяна И.В. и др. (1999 г.) массовая вакцинация подростков в возрасте 13-14 лет, т.е. до вхождения в возраст начала половой жизни и риска встречи с наркотическими препаратами, является магистральным путем быстрого снижения заболеваемости гепатитом В в подавляющем большинстве регионов России.

Результаты выполнения программ по широкой вакцинации против ГВ в разных странах привели:

- к снижению показателей заболеваемости (до 1-4 на 1000 тысяч населения в Испании, Бельгии, Италии Австрии и др. [43, 371, 380, 283];

- к снижению уровня носительства HB-вируса в популяции (на Тайване частота выявления HBsAg среди новорожденных уменьшилась с 10,6% до 1,7% [381];

- значительно уменьшена частота летальных исходов и формирование хронических форм (в Гамбии, где с 1996 года было привито 62 тыс. детей, не было регистрации хронических форм HB-вирусной инфекции в течение последующих 4 лет [101]).

Гепатит В перешел в разряд инфекций, управляемых средствами

специфической профилактики, и есть основание считать, что возможно ликвидировать эту инфекцию в ряде стран мира.

Также при реализации программ продемонстрирована значительная экономическая выгода вакцинации перед расходами на лечение острых и хронических форм НВ-вирусной инфекции. Например, экономия средств в Италии, в результате пятилетней (1991-1996 г.г.) вакцинации против ГВ новорожденных и подростков 12-ти лет составила более 244 млн. долларов.

### **1.3. Иммунопрофилактика клещевого энцефалита**

Заболевание, известное теперь как КЭ, впервые обратило на себя внимание в 1933-1935 г.г., 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 [84, 105, 110, 218, 226, 224, 419]. Сходные с КЭ заболевания, встречались во второй половине XIX и в первые 10-летия XX века [7, 8, 9, 12, 46, 152, 302, 306, 387]. Возможно, болезнь существовала давно, но оставалась незамеченной [2, 82, 103, 231, 266, 313]. Еще в 1897 г. Л.М. Орлеанский описал больную, перенесшую тяжелое лихорадочное заболевание, осложнившееся эпилептическими припадками с клоническими судорогами и атрофией мышц шейно – плечевого отдела. В 1899 г. на VII съезде общества русских врачей уральский невропатолог В.П. Первушин представил доклад о наблюдавшихся им заболеваниях с клиникой прогрессирующих форм неврита плечевого сплетения или так называемых инфекционных плекситов. В 1901 г. он наблюдал больных с гемипарезами и синдромом Кожевниковской эпилепсии [68]. Клиника одной из форм Кожевниковской эпилепсии изучалась Л. И. Омороковым, который с 1918 по 1936 г. наблюдал около 100 случаев этого заболевания. Кожевниковская эпилепсия, как одна из форм КЭ на Урале, детально изучена М.Г.

Полыковским [239]. В 1930 г. М. А. Маслов опубликовал работу «О полиомиелите у взрослых» со строгой весенне-летней сезонностью заболевания. За период 1928-1933 г.г. в клинике нервных болезней Свердловского медицинского института был накоплен материал по 100 случаям полиомиелита у взрослых, результаты изучения которых были обобщены М.Г. Полыковским и представлены им в виде кандидатской диссертации [241]. В 1935 г. им была опубликована работа, в которой высказывалось предположение, что описываемое заболевание является нейроинфекцией неизвестной этиологии [243].

История создания вакцины против КЭ 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 КЭ (вакцины I поколения) [119, 270]. Опыты по изучению эффективности этой вакцины были проведены в 1939 г. на территории Оборского лесопромышленного хозяйства (Хабаровский край) [28, 29, 226,270]. Среди 925 привитых было зарегистрировано 2 легких случая КЭ. В то же время у непривитых лиц было зарегистрировано 27 случаев этой инфекции, 7 из которых закончились летальным исходом. 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.

Создание в 1950-1960-х годах вакцины против КЭ с применением культуры клеток куриных эмбрионов для репродукции вируса явилась значительным шагом к улучшению качества вакцинного препарата (вакцины II поколения) [151, 153, 304]. 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 ТР-21 вируса Лангат [268, 29]. 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. 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 [60, 185] нового поколения на основе современных генно-инженерных технологий. Заслуживают внимания работы по созданию в качестве вакцинного препарата рекомбинантной ДНК, содержащей гены Е и NS1 вируса КЭ [286].

В 1980-х годах был разработан вариант концентрированной, очищенной и лиофилизированной вакцины [55, 344, 359, 457, 455]. В полевых испытаниях установлена ареактогенность и высокая иммунологическая эффективность этой вакцины [58]. Технология очистки в последние годы была усовершенствована и в настоящее время вакцина практически не содержит балластных белков (вакцины III поколения) [60].

В связи со сложившейся ситуацией: высоким уровнем заболеваемости, расширением ареала инфекции [70, 135], умножением антропоургических очагов [46], переходом КВЭ из болезни с преимущественным профессиональным риском заражения в болезнь городских жителей,

изменением структуры заболеваемости [107] - чрезвычайно важна выработка оптимальной стратегии профилактики КЭ.

В 1961-1966 г.г. 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 [173, 174], продемонстрировали возможность эффективного применения инактивированной культуральной вакцины для профилактики КВЭ в высоко эндемичных районах [54-61].

Позитивный опыт в проведении массовой вакцинации против КЭ имеется в Австрии [404], где она была начата с 1981 г. Доля охвата прививками населения ежегодно увеличивалась с 6% в 1980 году до 86% - в 2001 г., превышая 90% в отдельных высокоэндемичных районах [356, 404]. Произошло значительное и устойчивое снижение заболеваемости КВЭ в тех регионах, где ранее регистрировался ее высокий уровень. Результатами этой работы была доказана высокая клиничко-эпидемиологическая эффективность вакцинации против КВЭ в пределах отдельно взятой страны. В Чешской Республике, где охват населения составлял около 10%, заболеваемость КВЭ по-прежнему оставалась на том же уровне, достигая в отдельные годы более 700 случаев в год. В то же время в Австрии в период 1990-2000-х годов число заболевших не превышало 50-100 человек в год [2, 68-71, 356, 404].

Тенденция политики в области вакцинопрофилактики КВЭ среди стран эндемичных по КВЭ:

- Вакцинация является частью официальной государственной программы вакцинации, при определённых условиях, только в таких странах, как в Австрии, Финляндии, Германии, Венгрии, Италии, Латвии, России, Словении и Швейцарии.

- В 17 странах она предлагается на выбор и рекомендуется, но не покрывается медицинской страховкой (Бельгия, Болгария, Чехия, Эстония, Великобритания, Норвегия и др.).
- 15 стран имеют более или менее официальные рекомендации по вакцинации от КЭ для лиц, направляющихся в эндемические районы (Дания, Эстония, Финляндия, Франция, Германия, Латвия, Литва, Швейцария и др.).

Таким образом, на сегодняшний день ни в одной стране мира нет узаконенной схемы иммунизации населения против КВЭ. Прививки против КВЭ не включены в Календари иммунизации населения эндемичных по КВЭ стран, кроме того отсутствует достаточная законодательная и нормативная база, а эффективность вакцинопрофилактики КВЭ ставится 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 по ряду причин вряд ли способны повлиять на общий уровень заболеваемости большинством природно-очаговых инфекций [136]. Другие исследователи (академик РАМН Злобин В.И.) доказывают, что контроль за заболеваемостью КВЭ с помощью вакцинопрофилактики реален [108].

#### **1.4. Иммунопрофилактика гепатита А**

Гепатит А - типичная инфекция с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Характерным признаком поражения печени при ВГА является острое воспаление клеток, что обуславливает их морфологические изменения и гибель, изменения наблюдаются во всех тканевых компонентах печени и желчевыводящих путях. Отмечаются ферментативные нарушения и

функциональные сдвиги, развиваются нарушения важнейших функций печени: метаболической, депонирующей, барьерной, экскреторной, гомеостатической. При ВГА затяжного течения или рецидивирующего течения воспалительный процесс в клетках печени поддерживается длительное время. Из внепеченочных изменений при гепатите А наблюдают увеличение регионарных лимфатических узлов и селезенки. Возможно поражение ЦНС, миокарда, суставов, развитие аутоиммунного гепатита, гематофагоцитарного синдрома, васкулита, криоглобулинемии и др.

Ежегодно в мире вирус гепатита А поражает 1,5 миллиона человек. Однако действительное число случаев заболевания ГА пока не подсчитано, поскольку его диагностика и регистрация частично осложняется из-за атипичных и бессимптомных форм. В то же время вирусный гепатит А занимает ведущее место среди всех регистрируемых острых гепатитов вирусной этиологии [88].

В Российской Федерации гепатит А до настоящего времени сохраняет важное социально-экономическое значение, остается распространенным инфекционным заболеванием, стойко занимая в этиологической структуре острых вирусных гепатитов доминирующее положение (55,2% - 2006г., 55,3% - 2009г.). В последние годы в РФ имело место отчетливое снижение показателей заболеваемости ГА - инфекции (79,5 на 100 тыс. населения в 2001г., 30,1 - 2005г., 15,6 - 2006г., 10,2 - 2007г., 8,1 - 2008г., 7,3 - 2009г.), а также сокращение скрытой циркуляции в популяции ее возбудителя, обеспечивающей ранее формирование высокого уровня коллективного иммунитета у взрослого населения [171]. Это связано не только с характерными для ГА циклическими колебаниями уровня заболеваемости и отчетливым улучшением коммунального хозяйства, а с действием ряда социальных факторов (заметным снижением рождаемости, уменьшением во многих регионах в 2-3 раза числа детей, посещающих ДДУ и др.). Вместе с тем, рост актуальности проблемы ГА в последние годы (когда, по мнению



P. Van Damme имеет место "новая схватка с этой старой болезнью") определяет появление большой когорты взрослого населения, не имеющей в крови антител к вирусу ГА, активное вовлечение в эпидпроцесс лиц 15-29 лет, увеличение числа случаев ГА на фоне хронических гепатитов В и С (что изменяет клинический облик этой инфекции, ведет к более тяжелому ее течению), частое заболевание ГА путешественников в страны с низким санитарно-коммунальным благоустройством, наличие периодически возникающих вспышек (чаще всего водных), значительный экономический ущерб (в 2006 г. – 1 млрд. 16млн. руб. в РФ, в 2008 г. в Москве - 50 млн. руб.) [325, 317].

Современными характерными эпидемиологическими чертами ГА (помимо цикличности подъемов и спадов заболеваемости, осенне-зимней сезонности) является изменение возрастного состава заболевших. Резко изменилась в последние годы иммуноструктура к вирусу ГА. У большой когорты лиц сегодня отмечено отсутствие антител к этому вирусу [195].

Основными источниками ГА инфекции являются по-прежнему преобладающие по частоте больные, у которых заболевание протекает без клинических проявлений желтухи. Установлено, что выделение вируса ГА с фекалиями имело место уже в последние дни инкубации и лишь в первые дни болезни (до появления желтухи). Однако и сегодня диагностика гепатита А осуществляется только с появлением этого оптического симптома, в период, когда больной уже не опасен для окружающих.

Наличие во многих регионах РФ значительных, трудно устранимых за короткий срок и без больших финансовых затрат дефектов в санитарно-гигиенических условиях проживания населения (в частности, существование недостатков в обеспечении жителей доброкачественной питьевой водой), сохраняющиеся большие трудности в ранней диагностике ГА позволяют рассматривать проведение широкомасштабной вакцинации против этой инфекции как наиболее эффективное профилактическое мероприятие.

В РФ зарегистрированы и нашли применение 4 вакцинных препарата: отечественная вакцина «Геп-А-ин-ВАК», созданная под руководством М.С.Балаяна и используемая в практике с 1997г. (в настоящее время эта вакцина выпускается с включением полиоксидония), первая в мире вакцина «Хаврикс» фирмы Смит Кляйн Бичем, появившиеся в 1992г. (с 2008г. ее производят в России), вакцины «Аваксим» - фирмы Авентис Пастер и «Вакта» – фирмы Мерк Шарп и Доум. Содержание антигена и график вакцинации у них разный, но все они продемонстрировали в предлицензионных и контрольных исследованиях высокую иммуногенность и безопасность. Эти вакцины содержат инактивированный формальдегидом вирус ГА, размноженный в результате длительного пассирования в определенной культуре тканей. Общепринятым тактикой считается, что вакцинировать против ГА необходимо дважды с интервалом в 6 месяцев. Однако в последние годы накоплены убедительные данные, свидетельствующие о возможности удлинения этого интервала. Так установлено, что однократное введение вакцины «Хаврикс» позволяет сохранить поствакцинальный иммунитет до 60 месяцев и сегодня допускается повторное применение этой вакцины с интервалом в 6-60 месяцев. Все вакцины, применяемые для профилактики ГА, были слабо реактогенные, поствакцинальных осложнений зарегистрировано не было [45].

В 2001 году в Национальный календарь профилактических прививок РФ была введена вакцинация против ГА по эпидпоказаниям (что привело к всё более широкому использованию вакцин для купирования вспышек ГА, но не для их предупреждения) [326, 88, 165]. Вместе с тем, в настоящее время все большее число стран признает, что эффективного контроля за ГА можно добиться лишь проведением универсальной массовой вакцинацией против этой инфекции (но при этом постоянно совершенствовать состояние коммунального хозяйства).

В настоящее время накоплено достаточно данных, свидетельствующих о необходимости введения в отечественный календарь профилактических прививок массовой вакцинации против ГА (прежде всего среди детей) [164]. При этом может быть использован план 3-х этапного введения иммунизации против ГА, предложенный в 1999 году академиком М.С. Балаяном. Еще в 1984 году академик В.М.Жданов отмечал, что по аналогии с полиомиелитом достигнуть быстрого снижения заболеваемости ГА до спорадических случаев позволяет проведение активной массовой иммунизации населения против этой инфекции. По его мнению, чтобы получить такой результат реализацией санитарно-гигиенических мер потребовались бы десятилетия. Сегодня включение вакцинации против ГА в Национальный календарь профилактических прививок РФ находит все больше сторонников. По мнению Г.Г.Онищенко в настоящее время "есть необходимость рассмотреть вопрос о переводе вакцинации против гепатита А из календаря по эпидпоказаниям в Национальный календарь" [165, 195].

Таким образом, современная клиника ВГА характеризуется: смещением заболеваемости в старшие возрастные, где заболевание чаще протекает в клинически более выраженной форме с большей частотой осложнений; ВГА может проявляться как системная инфекция, протекающая с поражением многих органов; характерно развитие, как острого заболевания, так и бессимптомного течения инфекции; риск летальных исходов значительно выше в старших возрастных группах больных; больные с хроническими заболеваниями печени при суперинфекции ВГА имеют высокие риски тяжелого течения заболевания и неблагоприятных исходов. Высокий риск развития гепатита А имеют не иммунные лица при путешествиях в эндемичные регионы мира [325].

Тем не менее, несмотря на все успехи в изучении этиологии, профилактике ВГА, остается ряд нерешенных вопросов: в ряде стран мира прививки против ВГА включены в календари профилактических прививок в

плановом порядке, в Российской Федерации прививки против ВГА включены в национальный календарь профилактических прививок только по эпидемическим показаниям [326, 88, 165].

Успехи иммунизации, позволившие понять многие стороны вакцинального процесса, помогли избавиться от неоправданных опасений в связи с проведением прививок не только здоровым детям, но и детям с хронической патологией. Доказана возможность одновременного введения практически любого числа вакцинных антигенов. Сейчас нет оснований считать вакцинацию «серьезным иммунологическим вмешательством», способным нарушить «реактивность ребенка», подавить «неспецифические защитные реакции», «аллергизировать его и вообще послужить причиной большинства бед в предстоящей жизни, как это считают противники вакцинации» [230].

Идеологами антипрививочного движения становятся врачи не специалисты в области вакцинологии, склонные видеть в недостатках иммунопрофилактики доказательства её бесполезности, продвигающие альтернативные методы лечения [149].

Именно эти устаревшие взгляды и установки наряду с антипрививочной пропагандой были причиной снижения охвата детей прививками, внедрения инновационных вакцин, расширения календаря профилактических прививок, и, как следствие, неблагоприятную ситуацию по ряду детских инфекций.

В научной литературе не представлены комплексные исследования иммунопрофилактики, как системы профилактических мероприятий на субъектовом уровне, роль и место в ней нормативно-правовой базы, эпидемиологического надзора с информационными и диагностическими подсистемами, многоуровневого финансирования, а также участие широкого круга организаций государственной и частной форм собственности, законодательной и исполнительной власти. Многочисленные исследования

по экономической эффективности отдельных программ иммунопрофилактики носили фрагментарный характер и не представляли собой комплексное исследование по оценке медико-социальной и экономической эффективности иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, как системы управления здоровьем детского населения региона.

Высокая заболеваемость детскими инфекциями (пневмококковая инфекция, ветряная оспа, гепатит А, клещевой вирусный энцефалит) в стране и, в том числе, в Свердловской области, опыт профилактики которых имеется в ряде развитых стран, требует сегодня научного обоснования расширения календаря профилактических прививок, обоснования тактик и стратегий, совершенствования эпидемиологического надзора, а также оценки медико-социальной и экономической эффективности системы иммунопрофилактики на субъектовом уровне.

## Глава 2

### ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА, МЕТОДЫ И ОРГАНИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в период с 2005 по 2010 г.г. на базе: МБУ «Детская городская клиническая больница № 11», МБУ «Детская городская больница № 8», Учреждения Российской академии медицинских наук «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», НИИ «Эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области».

В рамках проведения научной работы и в соответствии с программой исследования были использованы сплошные и выборочные методы формирования статистической совокупности, эпидемиологический, клинико-иммунологический, вирусологический и статистический методы, позволяющие всесторонне проанализировать изучаемые явления (рис. 1).



Рисунок 1 - Программа информационного обеспечения исследования эпидемиологической, экономической эффективности иммунопрофилактики инфекционных заболеваний у детей и оценка безопасности и иммунологической эффективности инновационных вакцин.

Диссертационное исследование содержит шесть этапов.

**Задачами I этапа** являлись: анализ доступных литературных источников по изучаемой проблеме, сбор первичного материала, определение методов исследования, также проводился ретроспективный анализ учетно-отчетной документации. Объем статистической совокупности составил 162 единицы наблюдения.

**На II этапе** проводилось исследование эпидемиологических факторов инфекций, управляемых средствами специфической профилактики по двум периодам: допрививочный и прививочный; анализ заболеваемости и популяционного иммунитета к вирусам полиомиелита, кори, краснухи, эпидемического паротита, возбудителям дифтерии и коклюша. Статистическая совокупность образована 565049 единицами информации.

**Задачами III этапа** стал анализ организации профилактических прививок на муниципальном и субъектовом уровне. Анализировалась организационная структура и функции отдельных элементов системы эпидемиологического надзора, системы управления иммунопрофилактикой, нормативно-правовая база, регулирующая иммунопрофилактику, как на федеральном, так и на областном уровне, проанализирован алгоритм принятия управленческих решений и контрольных функций систем. Статистическая совокупность составила 146 единиц наблюдения.

**На IV этапе** проведен клинико-эпидемиологический анализ заболеваемости детского населения клещевым вирусным энцефалитом, гепатитом В, гепатитом А за 20-летний период. Анализировались клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости различных периодов в зависимости от тактик иммунизации. Анализ материала проводился с учетом возраста в разрезе социально-возрастных групп. Изучалась иммунологическая эффективность вакцин и схем иммунизации. Оценивался популяционный иммунитет как допрививочный, так и постпрививочный.

Объем статистической совокупности составил 17301 исследование и 50017 единиц наблюдения (экстренных извещений).

**На V этапе** проводилась оценка реактивности организма на введение инновационных вакцин – оценивался профиль безопасности по индивидуальным картам и дневникам наблюдения, иммунологическая эффективность оценивалась по результатам серологических наблюдений. Объем статистической совокупности составил: 6342 единицы наблюдения, 63420 единиц информации, 13310 единиц серологических исследований.

**На VI этапе** изучалась медико-социальная и экономическая эффективность отдельных программ иммунопрофилактики (гепатит В, гепатит А, клещевой вирусный энцефалит, полиомиелит, корь, эпидемический паротит, краснуха, грипп, ветряная оспа) по двум периодам допрививочный и прививочный. Проанализировано 1939000 единиц информации.

Всего за шесть этапов исследования, охвативших период с 1988 по 2010 г.г., общий объем статистической совокупности составил 56667 единиц наблюдения, на которые собраны и проанализированы 2598080 единиц информации.

## 2.1. Программа сбора материала и объёмы исследования

Таблица 1 – Материалы и объемы исследования

№ п./п.	Наименование объекта наблюдения и материала исследования	Годы	Количество наблюдений
1.	2.	3.	4.
1	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» - дети до 17 лет	1988-2010	1456733
2	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» - дети до 17 лет	1988-2010	1362465



Продолжение таблицы 1

1.	2.	3.	4.
3	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках»: против коклюша, дифтерии, столбняка, кори, эпидемического паротита, краснухи, гепатита В, полиомиелита, гепатита А, гриппа, КВЭ, пневмококковой инфекции, а также ряд прививок, проводимых по эпидемическим показаниям	1988-2010	ежегодно 699900
4	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний»: КВЭ	1995-2010	29860663
	ВГВ	1996-2010	13871219
	ВГА	2007-2010	1575621
5	Индивидуальные регистрационные карты исследований, дневники участников исследований: - КВЭ	2009-2011	278
	- грипп	2009-2010	120
	- ротавирусная инфекция	2006	116
	- ветряная оспа	2005-2009	5803
	-пневмококковая инфекция	2009-2011	25
6	Ежегодный информационный сборник аналитических материалов «Охват контингентов детей, подростков и взрослых профилактическими прививками против инфекционных заболеваний»	2000-2010	11
7	Материалы государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Свердловской области»	1996-2010	15
8	Форма № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» Министерства здравоохранения Свердловской области	2000-2010	11
9	Материалы государственного доклада Министерства здравоохранения Свердловской области	2006-2010	5
10	Результаты лабораторных исследований - определение антител человека (Ig G) к вирусу ГА, ГВ, КВЭ	ежегодно	2106, 3618, 1577
11	Результаты ежегодного исследования постпрививочного иммунитета у привитых против: дифтерии, столбняка, кори, полиомиелита, эпидемического паротита, гриппа, краснухи, КВЭ, гепатита В, коклюша, гепатита А	ежегодно	800, 800, 750, 2250, 750, 960, 750, 550, 400, 350, 100

## **2.2. Методы исследования**

### **2.2.1. Эпидемиологический метод исследования**

Для оценки характера и особенностей эпидемического процесса ГА, КВЭ, ГВ за период с 1988 по 2010 г.г. проведён многолетний ретроспективный анализ заболеваемости указанными инфекциями, как в целом по Свердловской области, так и в отдельных муниципальных образованиях, среди совокупного населения и в отдельных возрастных и социальных группах, с расчетом прогноза, определением основных путей, факторов риска. За время исследования в работе проанализированы отчетные данные формы федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» - 1456733 экстренных извещений, переданных на случаи регистрации инфекционных заболеваний у детей (21851005,5 Кб).

Эпидемиологический анализ заболеваемости проведён с использованием программных средств «АРМ – эпидемиолога», «Автоматизированная система эпидемиологического мониторинга» и «Анализ популяционной заболеваемости». Внедрение указанных программных продуктов проводилась при личном участии автора, которым были разработаны техническое задание и постановка программных средств. В 2010 году под руководством автора разработан и реализован проект создания единой областной базы данных инфекционных заболеваний, которая состоит из 2088871 экстренного извещения, содержащих персональную информацию о каждом случае инфекционного заболевания (паспортные, эпидемиологические, клинические, данные, результаты иммунологических исследований и прививочный анамнез).

Применительно к КВЭ информация о количестве детей, пострадавших от укуса клеща и обратившихся в ЛПУ, а также о количестве детей, госпитализированных с подозрением на КВЭ, в ежедневном режиме

анализировалась в ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» с использованием компьютерной программы «Анализ популяционной заболеваемости».

Для анализа охвата населения прививками использовалась автоматизированная информационная система «Вакцинопрофилактика», которая включает в себя программные средства по контролю состояния привитости населения: «АРМ-иммунолога» и «АРМ- прививки».

Проведен анализ результатов ежегодного мониторинга за напряженностью постпрививочного иммунитета к таким инфекциям, как КВЭ, дифтерия, столбняк, коклюш, грипп, эпидемический паротит, полиомиелит, корь, краснуха. Результаты исследований учитываются и обрабатываются с помощью программного средства «Серология». Также при анализе использовались журналы регистрации проведенных лабораторных исследований, отчеты серологических, вирусологических и клинко-диагностических лабораторий.

Оценку эпидемиологической эффективности иммунизации проводили на основании сопоставления интенсивных показателей суммарной заболеваемости ГВ, ГА, КВЭ в опытной (привитое население) и контрольной (непривитое население) группах. Индекс эффективности (ИЭ) рассчитывали по формуле:  $ИЭ = P1/P2$ , где P1 – показатель заболеваемости в контрольной группе, P2 – показатель заболеваемости в опытной группе. Проведен сравнительный анализ заболеваемости указанными инфекциями в допрививочный и прививочный период.

### **2.2.2. Клинико-иммунологический метод исследования**

В целях оценки иммунологической эффективности и профиля безопасности инновационных вакцин, применяемых для иммунизации детского населения, нами были проведены клинические исследования вакцин

против клещевого вирусного энцефалита, гриппа, ротавирусной инфекции, ветряной оспы, пневмококковой инфекции. При выполнении данных исследований проводился осмотр детей с объективной оценкой состояния внутренних органов и систем.

При анализе оценивались данные индивидуальных регистрационных карт, дневников наблюдения по каждому участнику исследования, результатов серологических исследований.

Постановка исследования проводилась на базе вирусологического отделения ЛКБФ ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» и вирусологического отделения ЛКБФ ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области в г.Н.Тагил и Пригородном районе» методом ИФА тест-системами фирмы «Вектор Бест» (Новосибирск). В ходе проводимых исследований осуществляли серологический контроль уровня специфических антител у привитых, т.е. изучение динамики становления иммунитета к той или иной инфекции в процессе иммунизации.

### **2.2.3. Вирусологический метод исследования**

Для обнаружения в клещах антигена вируса КЭ исследовались иксодовые клещи, полученные от людей, обратившихся за медицинской помощью по поводу укуса клеща. В работе представлены данные по исследованию 75387 клещей, сданных в лабораторию с 1990 по 2010 г.г. За этот же период времени приводятся данные о результатах исследования партий клещей, собранных на территориях области.

Исследования проводились в соответствии с протоколом стандартизированной операционной процедуры иммуноферментного исследования, проводимого на базе вирусологического отделения ЛКБФ ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области». Использовались диагностикумы фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

#### **2.2.4. Методы статистической обработки результатов исследований**

Анализ результатов выполненных исследований проводился на персональном компьютере IBM® (MS Windows® XP) с помощью пакета прикладных программ Microsoft® Office 2003. Математическая обработка полученных данных проведена с помощью прикладного пакета программ «Statistica» (версия 6.0, StatSoft Inc, 2001), графическая обработка результатов выполнялась с применением Power Point 2003.

Использовались общепринятые методы вариационной статистики (вычисления значений выборного среднего, квадратического отклонения, доверительного отклонения, доверительного интервала, коэффициента корреляции). Показатель достоверности различий между сравниваемыми величинами определяли по t- критерию Стьюдента, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Доверительные пределы для коэффициентов корреляции определяли по таблицам математической статистики с коэффициентом доверия, равным 0,95. Единицы измерений приведены в системе СИ.

### Глава 3

## АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ

В настоящей главе нами проанализирована общая и первичная заболеваемость детского населения Свердловской области за 2006-2010 г.г., а также динамика заболеваемости прививаемыми инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики, дана оценка состояния привитости, анализ иммуноструктуры и напряженности индивидуального и популяционного иммунитета у детей.

Характеризуя общую заболеваемость детей в Свердловской области в возрасте до 14 лет, следует отметить, что за пять последних лет наблюдается общая тенденция к росту этого показателя с 2190,4 в 2006 году до 2244,9 на 1000 детей в 2010 году (табл. 2).

Таблица 2 - Общая заболеваемость детей в возрасте до 14 лет (на 1000 детей)

Классы болезней	2006 год	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год
Всего в т.ч.	2190,4	2281,4	2203,8	2231,3	2244,9
Болезни органов дыхания	1143,5	1172,6	1119,9	1276,3	1216,3
Болезни органов пищеварения	131,6	139,7	137,9	127,9	120,0
Болезни глаза	110,8	118,9	117,4	117,8	111,9
Инфекционные болезни	106,9	125,3	113,4	103,9	107,3
Болезни нервной системы	87,0	93,4	94,5	100,8	103,5

В структуре заболеваемости приоритетное место занимают болезни органов дыхания – 54,2%, на втором месте – органов пищеварения – 5,3% (показатель в 10 раз ниже по сравнению с первым ранговым местом), на третьем – болезни глаз (5,0%), на четвертом - инфекционные болезни (4,8%).

Общая заболеваемость среди детей 15-17 лет также не имеет тенденции к снижению (1557,9 против 1770,4 на 1000 детей в 2010 году). Структура

общей заболеваемости детей 15-17 лет не изменилась: болезни органов дыхания (34,7%), болезни органов пищеварения (9,8%), болезни глаза(9,1%).

Удельный вес первичной заболеваемости, в структуре общей, составил 83,0%, в то время как на долю хронической патологии приходится 17%.

Первичная заболеваемость детского населения составила за 2010 год 1851,6 на 1000 детей, за 5 лет показатель вырос на 5,3%, а в сравнении с 1996 годом - на 60,8% (табл. 3).

Таблица 3 - Первичная заболеваемость детей в возрасте до 14 лет (на 1000 детей)

Классы болезней	2006 год	2007 год	2008 год	2009 год	2010 год
Всего в т.ч.	1759,1	1826,9	1754,5	1894,3	1851,6
Болезни органов дыхания	1080,5	1097,3	1045,4	1202,1	1166,2
Инфекционные болезни	98,2	113,9	101,9	95,6	99,0
Болезни кожи и п/кожной клетчатки	85,3	87,3	84,5	75,8	76,1
Болезни органов пищеварения	66,0	75,7	76,2	67,9	67,1

Среди подростков заболеваемость ниже, чем у детей – 1110,8 на 1000 детей данного возраста, но выросла в сравнении с уровнем 2006 года на 15,7% и на 77,4% - с уровнем 1996 года. Таким образом, в Свердловской области показатель первичной заболеваемости 2010 г. превышает среднемноголетний - на 16,1%, но на 2% ниже уровня 2009 года. Превышение заболеваемости в сравнении со СМУ обусловлено, прежде всего, врожденными аномалиями, болезнями нервной системы, болезнями перинатального периода, травмами и отравлениями.

В структуре первичной заболеваемости детского населения в Свердловской области инфекционные болезни составляют 5,3%, занимая устойчивое второе ранговое место, уступая лишь болезням органов дыхания (63,0%), при этом показатель инфекционной заболеваемости, без гриппа и ОРВИ, составил 99,0 на 1000 детей.

Среди детей до 17 лет в целом по Свердловской области за 2010 год, было зарегистрировано 720 тыс. 571 случай инфекционных и паразитарных

заболеваний (показатель составил 93851 на 100 тыс. детей данной возрастной группы, что в 3,7 раза выше уровня заболеваемости среди всего населения). В отличие от общей, уровень инфекционной заболеваемости на 4% ниже среднесноголетних данных; на 8,8% ниже 2009 года и на 4,0% - среднего многолетнего уровня (рассчитанного за последние 5 лет).

В структуре инфекционных заболеваний, без учета гриппа и ОРВИ, среди детей до 17 лет первое место занимает ветряная оспа – 3032,0 на 100 тыс. детского населения, на втором месте – сумма острых кишечных инфекций – 2777,5 на 100 тыс. детского населения, на третьем – пневмония (все случаи) – 699,7 на 100 тыс. детского населения, затем скарлатина – 261,8 на 100 тыс. детского населения, сальмонеллезы – 13,5 на 100 тыс. детского населения (рис. 2).

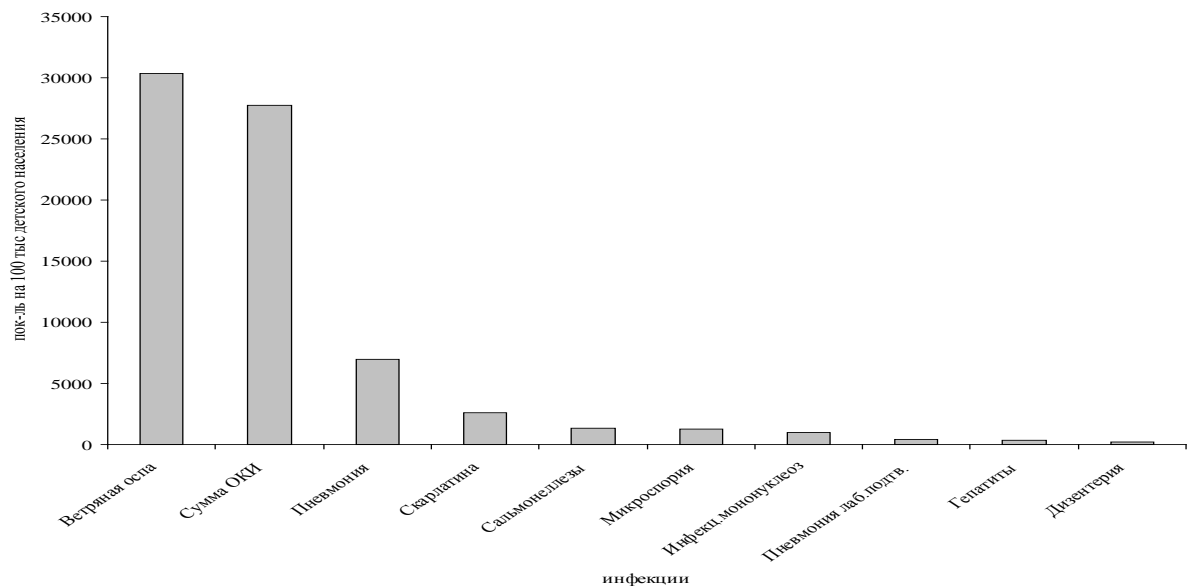


Рисунок 2 – Структура инфекционных заболеваний среди детей до 17 лет в Свердловской области в 2010 г. (показатель на 100 тыс. контингента).

Нами проведен анализ заболеваемости детского населения Свердловской области по ряду прививаемых инфекций: полиомиелит, дифтерия, коклюш, корь, эпидемический паротит, краснуха, грипп, пневмококковая инфекция, ветряная оспа, ротавирусная инфекция.



### 3.1. Полиомиелит

Официальная регистрация полиомиелита на территории Свердловской области началась с 1950 года. До 1979 года, в среднем, ежегодно регистрировалось более 200 случаев среди детей. Максимальное количество больных было отмечено в 1958 году (946 случаев, показатель составил 99,6 на 100 тыс. детского населения), 1956 году (654 – 69,5 на 100 тыс. детского населения). Введение в 1960 году в практику здравоохранения Свердловской области вакцинации живой полиомиелитной вакциной позволило за короткий период снизить заболеваемость (уже в 1963 году показатель составил 8,4 на 100 тыс. детского населения, а в 1965 году – 0,9 на 100 тыс. детского населения), единичные случаи продолжали регистрироваться до 1978 года. С 1978 года по настоящее время случаев заболеваний, вызванных диким вирусом полиомиелита, не регистрируется (рис. 3).

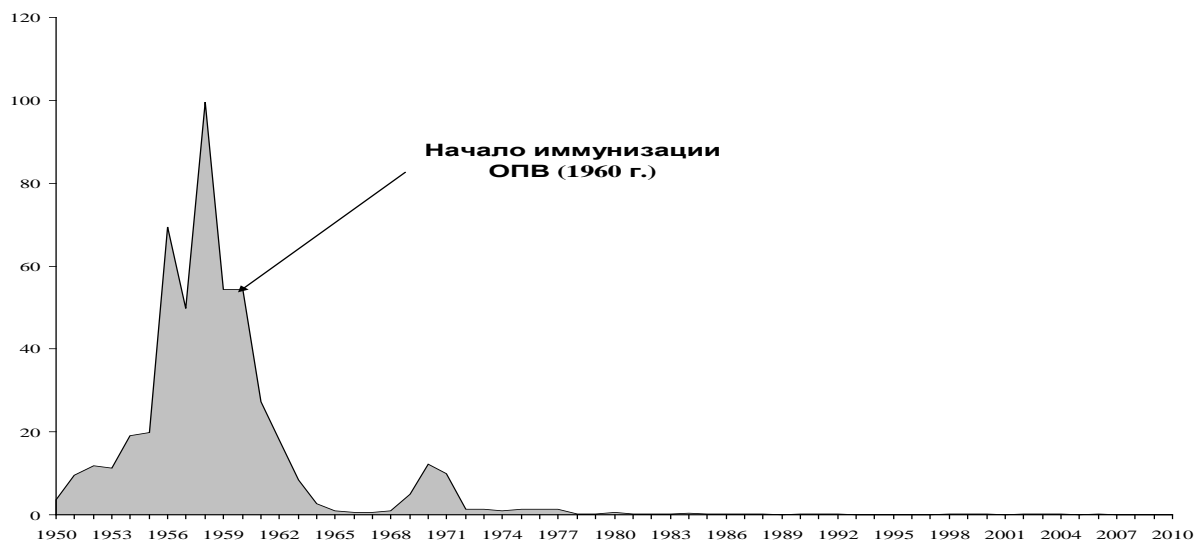


Рисунок 3 – Динамика заболеваемости полиомиелитом детей до 17 лет в Свердловской области (показатель на 100 тыс. детского населения).

Однако ряд побочных явлений, связанных со свойствами живой полиомиелитной вакцины и невозможностью выявить у детей врожденные дефекты иммунной системы, явились причиной заболевания

вакциноассоциированным полиомиелитом (ВАП), вызванным вакцинным вирусом. За период с 1988 по 2004 год было зарегистрировано восемь случаев заболевания детей в возрасте с трёх месяцев до трёх лет. Семь детей, из восьми, получили живую полиомиелитную вакцину, и один ребенок заразился в детском доме по контакту с привитыми живой полиомиелитной вакциной. У всех детей заболевание начиналось с лихорадки от субфебрильных до фебрильных значений, клинические симптомы паралича нижних конечностей нарастали в течение первых суток заболевания с момента обращения за медицинской помощью, появлялась хромота, болезненность, снижение сухожильных рефлексов, гипотрофия и гипотония мышц. Клинические данные совпадали с данными электромиографии, свидетельствующими о поражении передних рогов спинного мозга. У всех заболевших из фекалий был выделен вирус полиомиелита первого или третьего типа вакцинного происхождения. Таким образом, на основании клинико-инструментальных, лабораторных и серо-вирусологических методов, всем детям поставлен диагноз: «Острый паралитический полиомиелит, ассоциированный с вакциной».

С 2001 года в Свердловской области, в одном из первых субъектов страны, в рамках регионального календаря профилактических прививок Свердловской области, была введена иммунизация инактивированной полиомиелитной вакциной (ИПВ) детей из групп риска, имеющих медицинские противопоказания к вакцинации живой полиомиелитной вакциной, а также детей из детских домов и домов-ребенка, с постепенным переходом на трехкратную иммунизацию инактивированной полиомиелитной вакциной всех детей. С введением в практику здравоохранения ИПВ позволило достичь не только 95% охвата детей иммунизацией против полиомиелита своевременно, в календарные сроки, но и ликвидировать случаи вакциноассоциированных случаев полиомиелита на территории Свердловской области. С 2008 г. иммунизация детей ИПВ

введена в Национальный календарь профилактических прививок. Использование ИПВ не грозит вспышками полиомиелита, вызванных циркуляцией вакцинных вирусов с реверсией вирулентности. Поэтому в ближайшие годы желательно прекратить использование ОПВ, применяемой для ревакцинации.

В целях изучения и оценки напряженности популяционного иммунитета к полиомиелиту в области, нами проводились серологические исследования, с ежегодным исследованием 500-800 сывороток крови от вакцинированных детей разных возрастных групп (срок от момента проведения последней прививки 3-12 месяцев), проживающих на разных территориях. Наиболее значимым уровнем иммунной прослойки является отсутствие серонегативных детей к трём типам полиовируса. На рис. 4 приведены данные о доле трижды серонегативных детей в области за 30 лет.

Оценка эффективности программы иммунопрофилактики против полиомиелита проводится не только на основании ликвидации случаев острого и вакциноассоциированного полиомиелита, но и по результатам серологического мониторинга за состоянием индивидуального и популяционного иммунитета в индикаторных группах детского населения. Целью такого мониторинга является своевременное изменение тактики и стратегии иммунопрофилактики уже не в целях дальнейшего снижения, а поддержания популяционного иммунитета на должном уровне в связи с существующей угрозой заноса дикого вируса, т.к. на земном шаре циркуляция этого вируса не прекращена.

Одним из индикаторных показателей состояния популяционного иммунитета является процент доли детей, не имеющих антител к трем типам полиовируса, т.е. трижды серонегативных. Многолетняя динамика этого показателя колеблется, в частности, в 80-х годах прошлого столетия его колебания составляли от 0,6% до 3,6%. К 1995 году этот показатель достиг

24%, что характеризовало ситуацию угрожаемой по распространению инфекции в случае её заноса (рис. 4).

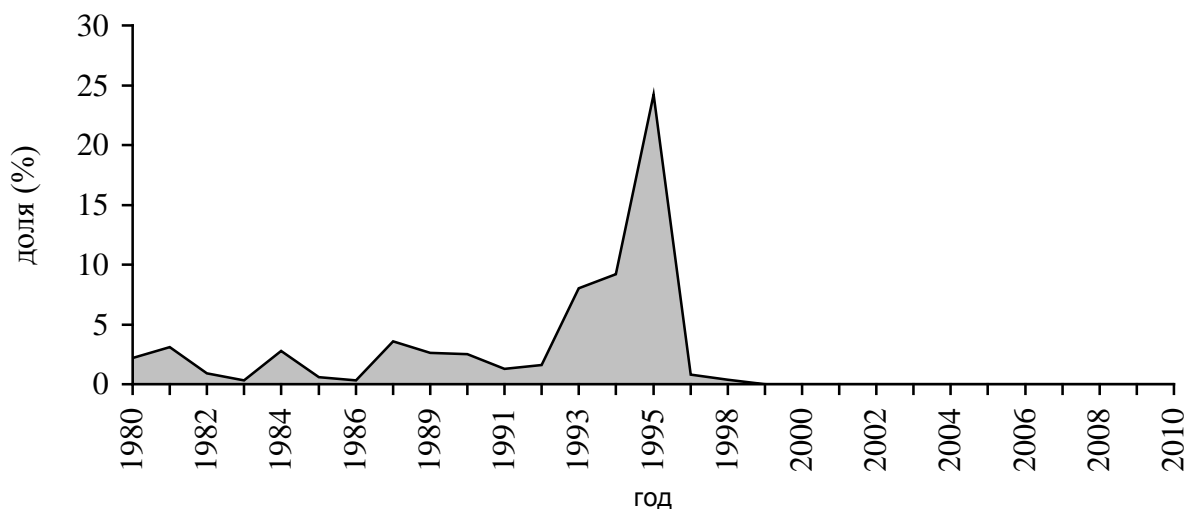


Рисунок 4 - Динамика доли серонегативных детей к трем типам полиовируса.

Исправить данную ситуацию можно было, только дополнительным введением бустерной дозы вакцины не зависимо от прививочного анамнеза ребенка. С этой целью в 1995-1996 г.г. проведена туровая иммунизация. Прививая детей в возрасте до трех лет, остальная популяция могла пассивно получить вирус по контакту с привитыми, т.к. одномоментно было внесено огромное количество вирусов вакцинного происхождения. Свидетельством тому стало увеличение напряженности популяционного иммунитета в более старших возрастных группах, а также снижение доли серонегативных детей к трем типам полиовируса.

Туровая иммунизация в рамках проведения Национальных Дней Иммунизации в 1996-1999 г.г. повлияла на популяционный иммунитет. И с 1999 г. дети, серонегативные к трем типам полиовируса, не регистрируются на территории Свердловской области.

О повышении напряженности популяционного иммунитета к полиомиелиту после туровой иммунизации свидетельствуют результаты

серологического исследования в других возрастных группах, где эта иммунизация не проводилась. С целью оценки влияния массовой иммунизации в рамках НДИ на популяционный иммунитет детского населения в более старших возрастных группах нами проведено исследование наличия антител к трем типам полиовируса у детей в возрасте 15-17 лет до НДИ в 1997 году и в 2008 году (рис. 5).

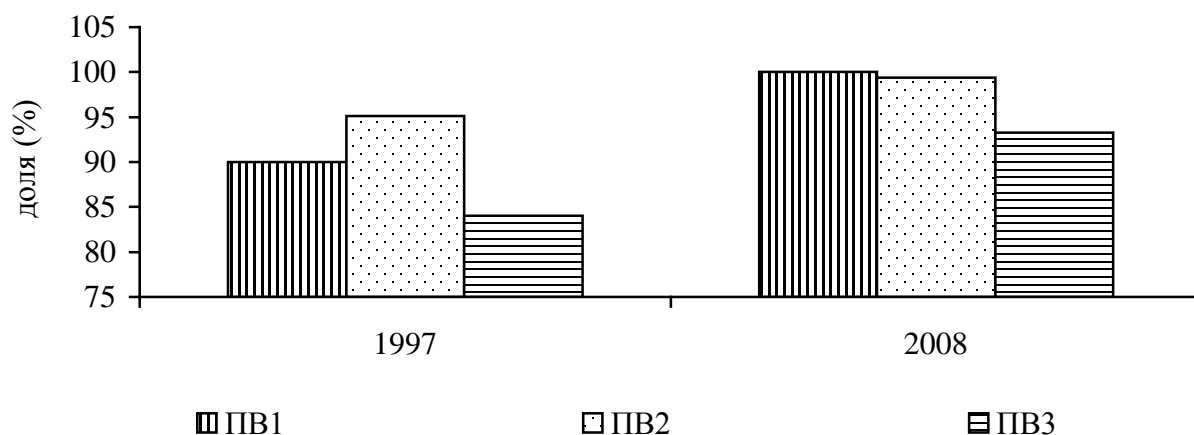


Рисунок 5 - Доля детей в возрасте 15-17 лет серопозитивных к полиовирусам 1, 2, 3 типа.

Доля серопозитивных детей в этой возрастной группе (рис. 5) увеличилась с 90% до 100% к первому типу, с 95,1% до 98,1% ко второму типу и с 84% до 91,3% к полиовирусу третьего типа. Увеличение доли серопозитивных детей в 2008 году в сравнении с 1997 годом объясняется «проэпидемичиванием» этих детей во время проведения НДИ.

Наряду с увеличением доли серопозитивных к полиовирусу детей увеличилась и средняя геометрическая титра антител с 3 в 1997 году до 5,5 Ед/ мл в 2007 году к первому типу полиовируса, с 4,4 до 5,6 Ед/ мл ко второму типу, с 2,3 до 4,3 Ед/ мл к третьему типу полиовируса (рис. 6).

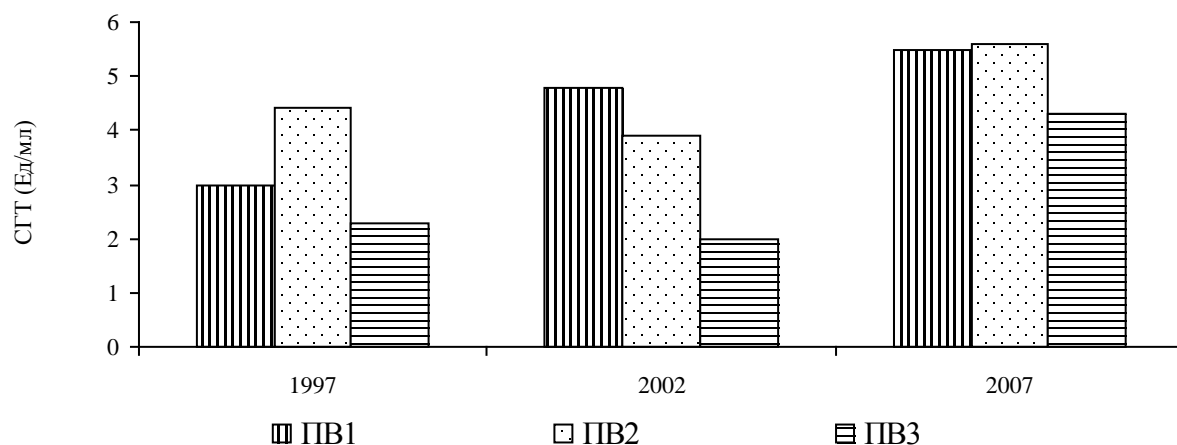


Рисунок 6 - Динамика СГТ антител (Ед/ мл) у детей 15-17 лет.

В динамике СГТ к трем типам полиовируса у детей 3-4 лет отмечена также стойкая тенденция к повышению (рис. 7). Средняя геометрическая титра антител к полиовирусу первого типа выросла с показателя 2,7 Ед/ мл в 1997 году до показателя 5,6 Ед/ мл в 2010 году; ко второму типу с 4,4 до 7,1 Ед/ мл; к третьему типу полиовируса с 3,2 до 4,9 Ед/ мл. Таким образом, увеличение СГТ с 1997 года к 2001 году обусловлено введением детям в возрасте 3-4 лет дополнительных бустеров во время проведения НДИ, а с 2001 по 2010 год увеличение СГТ объясняется увеличением охвата прививками ИПВ детей, имеющих медицинские противопоказания к иммунизации живой полиомиелитной вакциной.

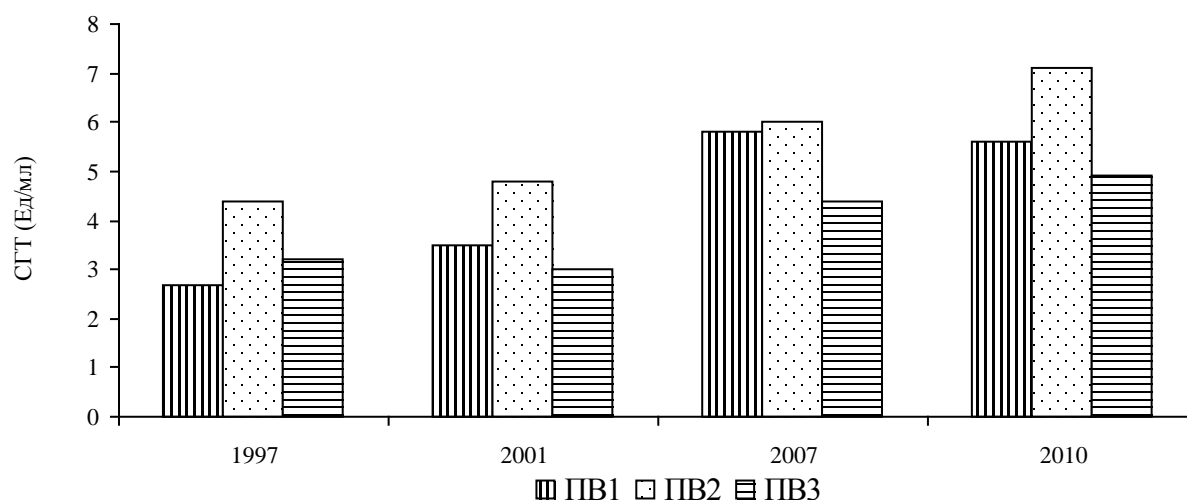


Рисунок 7 - Динамика СГТ антител (Ед/ мл) у детей 3-4 лет.

С целью сравнительной оценки иммуногенности живой и инактивированной полиомиелитных вакцин нами проведено исследование, в ходе которого дети в возрасте до года были разбиты на 2 группы и иммунизированы ИПВ и ОПВ, с последующим исследованием у них крови к трем типам полиовируса. Полученные результаты свидетельствуют, что иммуногенность ИПВ к первому и второму типам полиовируса выше, чем у ОПВ (средняя геометрическая титра антител ИПВ - 5,3 и 6,1 Ед/ мл против 4,5 и 5,5 Ед/ мл ОПВ, соответственно), а средняя геометрическая титра к полиовирусу третьего типа ИПВ и ОПВ одинаковы (5,3 и 5,4 Ед/ мл, соответственно).

Иммунопрофилактика полиомиелита обеспечила снижение заболеваемости вплоть до полной ликвидации. Введение в календарь профилактических прививок инактивированной полиомиелитной вакцины привело к исчезновению случаев заболевания полиомиелитом, ассоциированных с вакцинным вирусом. Своевременное изменение схем и тактик календаря иммунизации детского населения (введение бустерных доз – Национальные Дни Иммунизации, введение в календарь инактивированной полиомиелитной вакцины) обеспечивает достаточную напряженность популяционного иммунитета и, как следствие, эпидемиологическое благополучие по этой инфекции в случае заноса возбудителя на территорию.

В мире до сих пор циркулирует вирус полиомиелита, поэтому сохраняется угроза заноса инфекции в страну и, в том числе, на территории области, что подтверждает вспышка, возникшая в Таджикистане и повлекшая угрозу заноса в другие страны. В очередной раз была проверена надежность популяционной защиты детского населения Свердловской области. Занос инфекции не имел распространения: 2 случая заболевания, выявленные среди мигрантов Таджикистана, не получили распространения среди местного населения.

### 3.2. Дифтерия

Необоснованное расширение медицинских отводов от прививок наряду с антипрививочной пропагандой в средствах массовой информации были причиной снижения охвата детей прививками против дифтерии до 65-70% к 1990 году. Накопление большого количества неиммунных детей привело к беспрецедентной вспышке дифтерии, начавшейся в 1993 году и закончившейся в 1996 году. Пересмотр противопоказаний к вакцинации против дифтерии, как медицинскими работниками, так и изменение взглядов на иммунопрофилактику населением, позволили увеличить привитость детей до 14 лет, ранее не привитых в календарные сроки, и увеличить охват до 95%, что в свою очередь, привело к снижению заболеваемости до единичных цифр к 2005 году, а с 2006 года на территории Свердловской области не регистрируются случаи заболевания дифтерией и носительства токсигенного штамма у детей (рис. 8). Эпидемиологическое благополучие объясняется высоким уровнем привитости детского населения против дифтерии, который составляет на протяжении последних лет 99,5-99,7%.

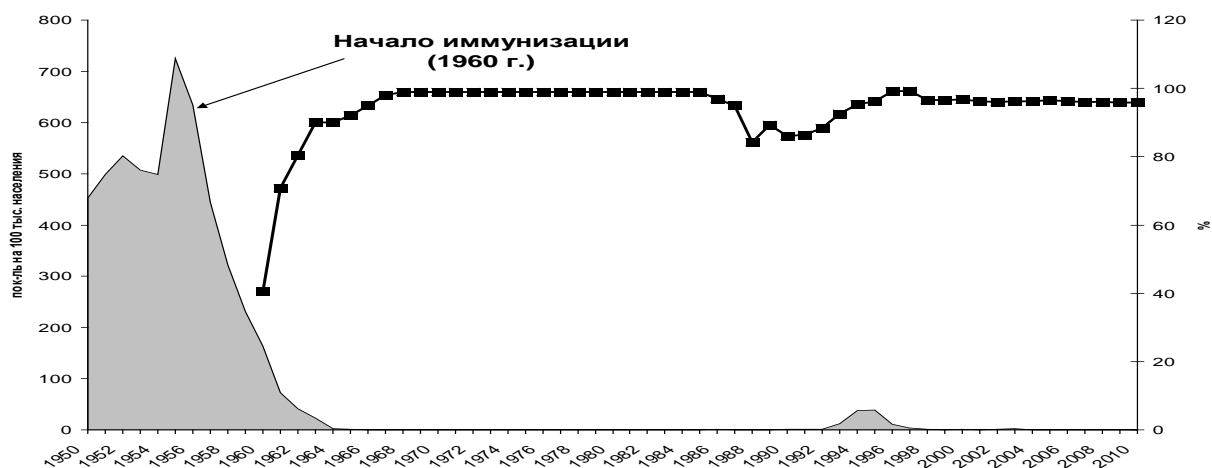


Рисунок 8 - Динамика заболеваемости дифтерией у детей до 17 лет в Свердловской области (показатель на 100 тыс. детского населения) в сравнении с динамикой охвата прививками (%).



Вместе с тем, результаты ежегодного серологического мониторинга подтверждают высокий уровень привитости детей против дифтерии, позволяя утверждать, что имеющиеся данные о привитости это не только документарные цифры. В целях оценки напряженности популяционного иммунитета к дифтерии, в Свердловской области ежегодно проводятся исследования сывороток крови у детей методом случайной выборки с учетом прививочного анамнеза. За трехлетний период (2008 - 2010 г.г.) проведенных серологических исследований было установлено, что дети 3-4 лет, получившие полный курс профилактических прививок, защищены против дифтерии на 93,2%, в т.ч. 56,9% детей имеют антитела в титре 1:320. У 99,9% детей 16-17 лет сохранялся иммунитет к дифтерии, в т.ч. у 93,4% обследованных антитела к дифтерии определялись в концентрации 1:320 (табл. 4).

Таблица 4 - Результаты определения иммунитета против дифтерии по индикаторным группам в Свердловской области

Индикаторные группы	Обследовано лиц	Титры антител								Число лиц с защитным уровнем	
		1:10:00 и менее		1:20-1:40		1:80-1:160		1:320 и выше			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I группа – дети 3-4 лет, получившие полный курс прививок	2008 год										
	405	5	1,2	65	16,1	80	19,8	255	63,0	400	98,8
	2009 год										
	221	29	13,1	46	20,8	60	27,2	86	38,9	192	86,9
	2010 год										
	251	26	10,4	36	14,3	31	12,4	158	63	225	89,6
II группа – дети 16-17 лет	2008 год										
	528	0	0,00	11	2,1	7	1,3	510	96,6	528	100
	2009 год										
	156	1	0,6	5	3,2	26	16,7	124	79,5	155	99,4
	2010 год										
146	0	0,00	0	0,00	5	3,4	141	96,6	146	100	

Таким образом, проведенный нами анализ популяционной заболеваемости дифтерией и состояния популяционного иммунитета к

дифтерии установил, что иммунизация детей противодифтерийной вакциной является основополагающим мероприятием в профилактике данного заболевания.

Система эпидемиологического надзора, как подсистема иммунопрофилактики детского населения, научно обосновывает проведение мероприятий по увеличению охвата профилактическими прививками детского населения, что приводит к увеличению напряженности популяционного иммунитета и, как следствие, к снижению заболеваемости вплоть до полной ликвидации инфекции на подконтрольной территории.

Подводя итог, можно сделать вывод, что управлять данной инфекцией возможно, снижая заболеваемость вплоть до практической элиминации, когда основным мероприятием сохранения здоровья детского населения является иммунопрофилактика.

### 3.3. Коклюш

Особенностями этой инфекции на современном этапе являются: высокая заболеваемость детского населения при высоком уровне охвата профилактическими прививками (более 95%) (рис. 9).

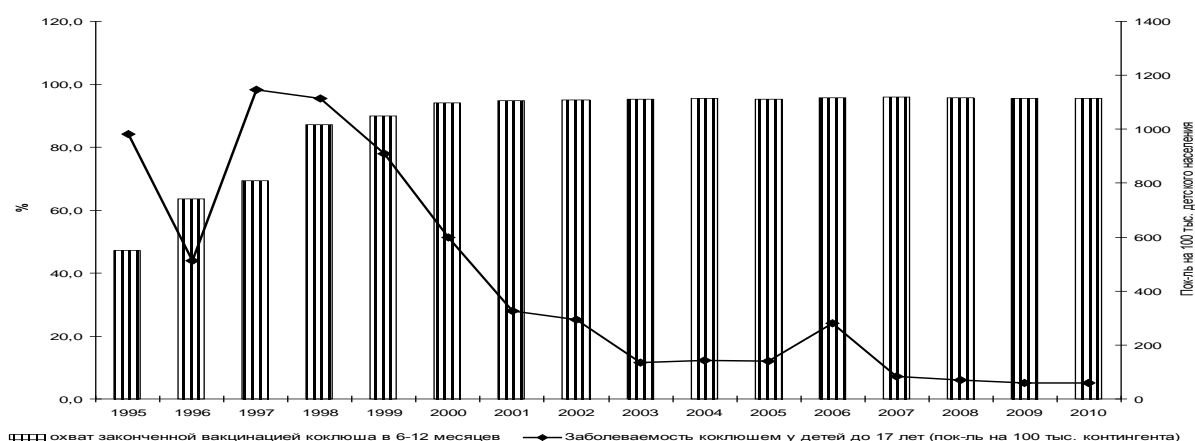


Рисунок 9 - Динамика заболеваемости коклюшем детей до 17 лет (показатель на 100 тыс. детского населения) в сравнении с динамикой охвата законченной вакцинацией детей до года (%).

Самая высокая заболеваемость коклюшем на протяжении всего срока наблюдения была отмечена у детей до двух лет и 7-17 лет. Относительно низкая заболеваемость детей в возрасте 3-6 лет объясняется высокой долей привитых в этой возрастной группе, а также малым сроком, прошедшим от момента последней прививки. Высокая заболеваемость детей до двух лет обусловлена высоким процентом медицинских отводов от профилактических прививок в этой возрастной группе. Из общей популяции детского населения, привитого против коклюша, наиболее часто болеют дети в возрасте 7-17 лет (рис. 10).

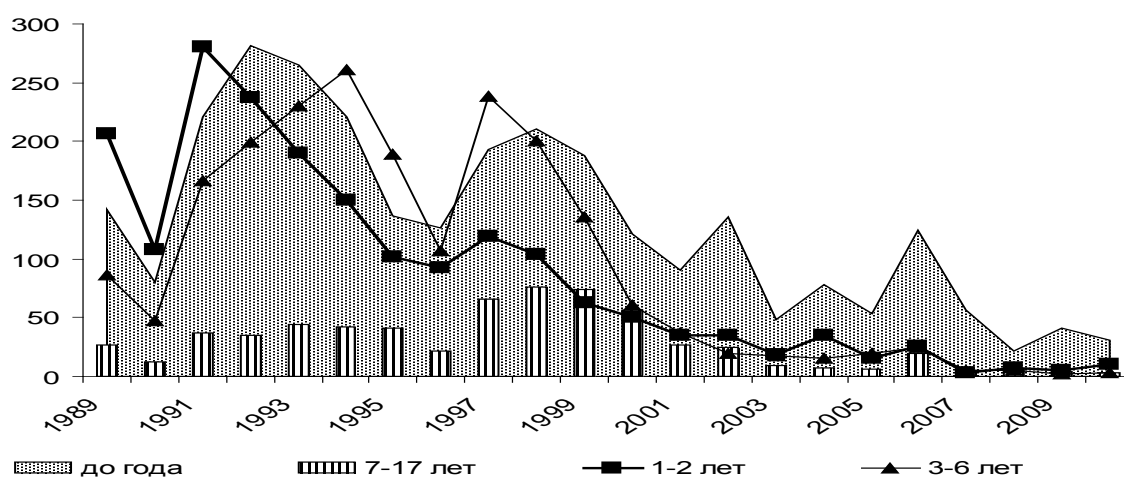


Рисунок 10 - Динамика заболеваемости коклюшем детей в разрезе возрастных групп в Свердловской области (показано на 100 тыс. детского населения).

При эпидемиологическом анализе случаев заболевания коклюшем у детей в возрасте до 17 лет, зарегистрированных в 2006 году (n=178 случаев), было установлено, что среди заболевших 60,2% составляют дети, ранее привитые против данной инфекции в календарные сроки, удельный вес не привитых составил 39,8%. Среди привитых от коклюша у 67,9% заболевших от даты последней прививки прошло более четырех лет. Среди детей первого года жизни, заболевших коклюшем, 24% - имели три вакцинирующие

прививки АКДС, 8% - находились в стадии вакцинации, 64% - не привиты на момент заболевания по возрасту, 4% - отказ от прививки.

Именно заболеваемость детей 7-17 лет играет доминирующую роль в эпидемическом процессе данной инфекции, эта возрастная группа являлась основным источником инфекции.

Эффективность иммунопрофилактики коклюша определяют иммуногенная активность препарата, уровень охвата прививками и схема его применения. Проведение иммунопрофилактики вне календарных сроков, а также время от момента последней ревакцинации резко увеличивает количество восприимчивых детей к коклюшной инфекции, и активно влияет на возрастную структуру заболеваемости и состояние коллективного иммунитета.

Исследуя напряженность популяционного иммунитета к коклюшу, нами было установлено, что постпрививочный иммунитет угасает через 5-7 лет после ревакцинации в 18 месяцев, так что большая часть детей в возрасте 7-17 лет становятся вновь восприимчивыми (рис. 10). Ситуация осложняется тем, что коклюш у них протекает атипично.

За двухлетний период (2009 - 2010 г.г.) проведенных серологических исследований было установлено, что у детей 3-4 лет, получивших вакцинальный комплекс АКДС (4 прививки) по календарю через 2 года иммунитет сохраняется у 80%. У детей 16-17 лет иммунитет к коклюшу через 14-15 лет после прививки сохранялся в 24,6%, соответственно. В ходе 3-летнего периода наблюдения (2006, 2009, 2010 г.г.) за детьми 6-7 лет, у которых с момента последней прививки прошло 4-5 лет, нами получены результаты, сопоставимые с результатами других исследований [ФГУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора» Т.С. Селезнева, 2008]: с увеличением сроков, прошедших с момента трехкратной вакцинации и одной ревакцинации, утрачивается напряженность иммунитета и к шести

годам 68,6% детей становятся вновь восприимчивыми к возбудителю коклюша (табл. 5).

Таблица 5 - Результаты определения иммунитета против коклюша по индикаторным группам в Свердловской области

Индикаторные группы	Обследовано лиц, абс.	Срок после ревакцинации	Результат			
			положительный		отрицательный	
			абс.	%	абс.	%
I гр. - дети 3 - 4-летнего возраста	2009 год					
	30	2 года	24	80	6	20
	2010 год					
	80	2 года	64	80	16	20
II гр. – дети 6-7 лет	2006 год					
	89	4-5 лет	19	21	70	79
	2009 год					
	100	4-5 лет	47	47	53	53
	2010 год					
	110	4-5 лет	28	25,5	82	74,5
III гр. – дети 16-17 лет	2009 год					
	206	14-15 лет	42	20,4	164	79,6
	2010 год					
	70	14-15 лет	26	37,1	44	62,9

На основании полученных результатов исследования нами обоснована необходимость введения второй ревакцинации у детей в 6 лет. И с 16.10.2006 года вторая ревакцинирующая прививка против коклюша, дифтерии, столбняка детям в возрасте 6 лет 11 месяцев 29 дней бесклеточными вакцинами была введена в календарь профилактических прививок Свердловской области, что было регламентировано совместным приказом Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области от 13.10.2006 года № 810-П, № 01-05/417 «О неотложных мерах по профилактике коклюша в Свердловской области».

За первый год реализации программы по второй ревакцинации против коклюша детей в 6 лет охвачено прививками 50% от возрастной группы, что обеспечило резкое снижение заболеваемости (в 2007 году показатель заболеваемости составил 8,3 на 100 тыс. детского населения, что в 3,4 раза

ниже уровня 2006 года – 280 на 100 тыс. детского населения). Однако в дальнейшем заболеваемость стабилизировалась, т.е. для дальнейшего снижения данный охват профилактическими прививками недостаточный.

Эффективность иммунопрофилактики коклюша среди детей в 6 лет видна и при сравнении заболеваемости коклюшем в Свердловской области и в целом по Российской Федерации (табл. 6).

Таблица 6 - Динамика заболеваемости коклюшем среди детей до 17 лет

Заболеваемость коклюшем		2007	2008	2009	2010
Российская Федерация	абс.	7892	3456	3937	4637
	показатель на 100 тыс. контингента	27,7	12,58	15,1	17,68
Свердловская область	абс.	53	44	44	45
	показатель на 100 тыс. контингента	8,3	6,9	5,8	5,9

Таким образом, эпидемиологический анализ заболеваемости коклюшем свидетельствует о широком распространении этой инфекции, современной особенностью этой инфекции является высокая заболеваемость детского населения в условиях высокого уровня охвата профилактическими прививками против данной инфекции (95-98%). Из общей популяции детского населения наиболее часто болеют дети до двух лет и 7-17 лет, т.к. большая часть детей этого возраста не имеет протективного титра антител к возбудителю коклюша. В целях дальнейшего снижения заболеваемости необходимо поддерживать охват профилактическими прививками в декретированных возрастных группах не менее 95% и охват второй ревакцинацией в 6 лет не менее чем на 95%. Введение второй ревакцинации в календарь профилактических прививок является научно обоснованным и эпидемиологически эффективным мероприятием.

### 3.4. Иммунопрофилактика кори, эпидемического паротита, краснухи

#### Корь

В допрививочный период уровень заболеваемости корью среди детского населения характеризовался высокими показателями от 780 до 1293 на 100 тыс. населения. Эпидемический процесс регулировался напряженностью популяционного иммунитета за счет естественного проэпидемичивания, т.е. естественная иммунная прослойка создавалась переболевшими. Периодичность составляла каждые 2 года. Введение прививок среди детей в календарные сроки (12 месяцев) в 1970 году позволило снизить заболеваемость к 1976 году до показателя 21,6 на 100 тыс. населения - снижение в 60 раз. С 1977 года вновь отмечен подъем заболеваемости за счет ранее привитых, показатели выросли до 200–400 на 100 тысяч населения. Введение второй вакцинации в 6 лет привело к дальнейшему планомерному снижению уровня заболеваемости (рис. 11).

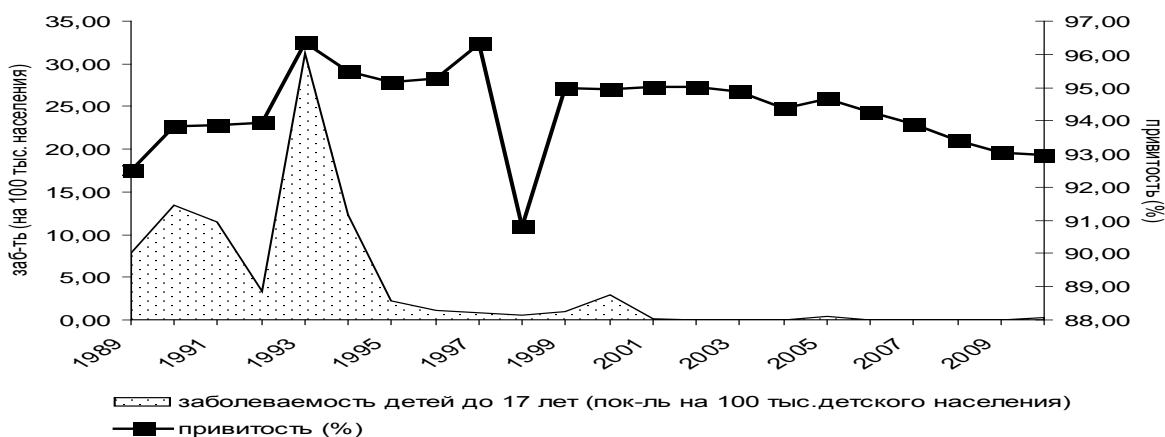


Рисунок 11 – Динамика заболеваемости корью детей до 17 лет в Свердловской области (показатель на 100 тыс. детского населения) и динамика привитости детей до 17 лет (%).

С 2001 года в Свердловской области не регистрируются случаи кори среди детей. Однако были отмечены заносы коревой инфекции на

территорию Свердловской области в 2005 году (3 случая) и в 2010 году (2 случая) без распространения среди населения, что обусловлено поддержанием высокого уровня привитости среди детского населения области (рис. 11).

С 2008 года в Российской Федерации осуществляется реализация третьего этапа "Программы ликвидации кори в Российской Федерации к 2010 году". В настоящее время в стране сложилась устойчивая эпидемиологическая ситуация по заболеваемости корью, в 2008 году число больных сократилось по сравнению с 2007 годом в 6 раз. Практически повсеместно на территории Российской Федерации достигнут установленный ВОЗ критерий элиминации кори - менее одного случая на миллион населения. Это позволяет приступить к началу процедуры сертификации территорий, свободных от кори.

В период элиминации кори на территории основным направлением работы является активное выявление возможно пропущенных случаев заболевания среди больных другими экзантемными заболеваниями (с лихорадкой и пятнисто-папулезной сыпью) независимо от первичного диагноза. Дальнейшее обследование и генотипирование выделенного возбудителя позволяет подтвердить отсутствие местных случаев кори или установить истинное число больных на конкретной территории.

Результаты исследования сывороток крови, проводимые на базе регионального центра по надзору за корью, от пациентов, проживающих на территории Свердловской области, на наличие иммуноглобулинов класса М (IgM) к кори подтвердили отсутствие в области случаев кори, протекающих с атипичной клиникой (табл. 7).



Таблица 7 - Заболеваемость корью на территории Свердловской области за период с 2003 по 2010 г.г.

годы	Число случаев кори (в т.ч. завозных)		Из них лабораторно подтвержденных		Количество завозных случаев кори	
	абс.	пок-ль на 100 тыс. детского населения	абс.	%	абс.	%
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
2003	0	0,00	0	0	0	0
2004	0	0,00	0	0	0	0
2005	5	0,11	5	100	0	0
2006	1	0,02	1	100	1	100
2007	0	0,00	0	0	0	0
2008	0	0,00	0	0	0	0
2009	0	0,00	0	0	0	0
2010	2	0,05	2	100	2	100

Охват профилактическими прививками против кори последние десять лет стабилен, как вакцинацией в возрасте 12 месяце 97-97,9%, так и ревакцинацией в возрасте 6 лет 92,6-96,9% (табл. 8).

Таблица 8 - Охват прививками детей против кори на территории Свердловской области

годы	вакцинация			ревакцинация		
	1год - 1год 11мес. 29дней			6 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней		
	численность возрастной группы	из них привито		численность возрастной группы	из них привито	
		абс.	%		абс.	%
2000	32133	31224	97,2	38305	35476	92,6
2001	34552	33605	97,3	36025	33655	93,4
2002	36492	35391	97,0	34847	32892	94,4
2003	40061	39003	97,4	34297	32980	96,2
2004	43996	43023	97,8	37728	36414	96,5
2005	43637	42664	97,8	34275	33200	96,9
2006	42055	41153	97,9	34593	33456	96,7
2007	43137	42124	97,7	37384	36082	96,5
2008	45691	44546	97,5	40410	38794	96,0
2009	49031	47775	97,5	42414	40788	96,2
2010	50677	49278	97,2	44083	42468	96,3

### Эпидемический паротит (ЭП)

Заболеваемость эпидемическим паротитом в допрививочный период характеризовалась: высокими показателями от 2336,7 до 1517 на 100 тыс. детского населения, периодичностью подъемов через 2-4 года.

Эпидемический процесс, также как и при кори, регулировался только напряженностью популяционного иммунитета, вследствие переболевания детей.

Вакцинопрофилактика эпидемического паротита, проводимая на территории Свердловской области с 1981 года, позволила снизить заболеваемость детей эпидемическим паротитом к 1994 году до показателя 22,2 на 100 тыс. детского населения. В дальнейшем заболеваемость не только не стала снижаться, но даже выросла и к 1999 году составила 189,6 на 100 тыс. детского населения. Увеличение заболеваемости объясняется ростом заболеваемости среди однократно привитых школьников, ранее такая же ситуация наблюдалась в динамике заболеваемости корью: через шесть лет после вакцинации большая часть детей становилась вновь восприимчивой.

Это потребовало введения в 1998 году плановой ревакцинации против эпидемического паротита среди детей в шесть лет. Кроме того, иммунизация контактных по эпидемическим показаниям, иммунизация ранее однократно привитых детей и подростков позволила стабилизировать ситуацию и обеспечила дальнейшее снижение заболеваемости до спорадического уровня вплоть до полной элиминации к 2010 году (рис. 12).

По итогам 2010 года на территории Свердловской области охват детей в год вакцинацией составляет 97,2%; детей в 6 лет ревакцинацией – 96,2% (табл. 9). Привитость детей до 17 лет против эпидемического паротита составляет 92,9%.

Анализ привитости и охвата прививками детского населения против эпидемического паротита за последние десять лет демонстрирует устойчивый уровень охвата прививками детей в год 94,2-97,9%, а охват ревакцинациями в шесть лет увеличился с 87,1% до 96,2% (табл. 9).

Таблица 9 - Охват прививками против эпидемического паротита на территории Свердловской области

годы	вакцинация			ревакцинация		
	1год - 1год 11мес. 29дней			6 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней		
	численность возрастной группы	из них привито		численность возрастной группы	из них привито	
		абс.	%		абс.	%
2000	32133	30269	94,20	38305	33373	87,12
2001	34552	33208	96,11	36025	32919	91,38
2002	36492	35328	96,81	34847	31396	90,10
2003	40061	38986	97,32	34297	32566	94,95
2004	43996	43022	97,79	37728	36209	95,97
2005	43637	42663	97,77	34275	33201	96,87
2006	42055	41170	97,90	34593	33371	96,47
2007	43137	42123	97,65	37384	36017	96,34
2008	45691	44643	97,45	40410	38783	95,75
2009	49031	47897	97,43	42414	40826	95,98
2010	50677	49276	97,24	44083	42431	96,25

### Краснуха

В довакцинальный период (до 2000 года) среди детей в год регистрировалось от трех до десяти тысяч случаев заболеваний. Максимальный уровень заболеваемости был зарегистрирован в 2000 году и составил 1314,0 на 100 тыс. населения. Период между максимальными уровнями заболеваемости составлял 5-6 лет, эпидемический процесс при данной инфекции – типичный пример саморегуляции, определяющийся уровнем популяционного иммунитета, приобретенного вследствие заболевания этой инфекцией.

Вакцинация детей против краснухи на территории Свердловской области начинается с 1998 года, когда была зарегистрирована вакцина в Российской Федерации. Увеличение охвата прививками против краснухи происходило гораздо динамичнее, чем при кори и эпидемическом паротите (табл. 10). За 11 лет с 2000 по 2010 г.г. доля привитых детей в 12 месяцев против краснухи выросла с 5,3% до 97,1%, а доля ревакцинированных в шесть лет с 0,13% до 94,27%. Привитость детей до 17 лет против краснухи к 2010 году достигла 92,7%.

Таблица 10 - Охват прививками против краснухи на территории Свердловской области

годы	вакцинация			ревакцинация		
	1 год - 1 год 11мес. 29дней			6 лет – 6 лет 11 мес. 29 дней		
	численность возрастной группы	из них привито		численность возрастной группы	из них привито	
		абс.	%		абс.	%
2000	32133	1692	5,27	38305	48	0,13
2001	34552	30747	88,99	36025	25	0,07
2002	36492	34834	95,46	34847	1650	4,73
2003	40061	38751	96,73	34297	1719	5,01
2004	43996	42870	97,44	37728	5735	15,20
2005	43637	42656	97,75	34275	12241	35,71
2006	42055	41152	97,85	34593	28357	81,97
2007	43137	42123	97,65	37384	33256	88,96
2008	45691	44653	97,47	40410	38315	94,59
2009	49031	47905	97,45	42414	40050	94,16
2010	50677	49200	97,09	44083	41535	94,22

В результате реализации программы иммунопрофилактики краснухи, заболеваемость резко снизилась с показателя 1314,0 на 100 тыс. детского населения в 2000 году до 13,2 на 100 тыс. детского населения к 2006 году. А уже с 2007 года на территории области заболеваемость краснухой не регистрируется (рис. 12).

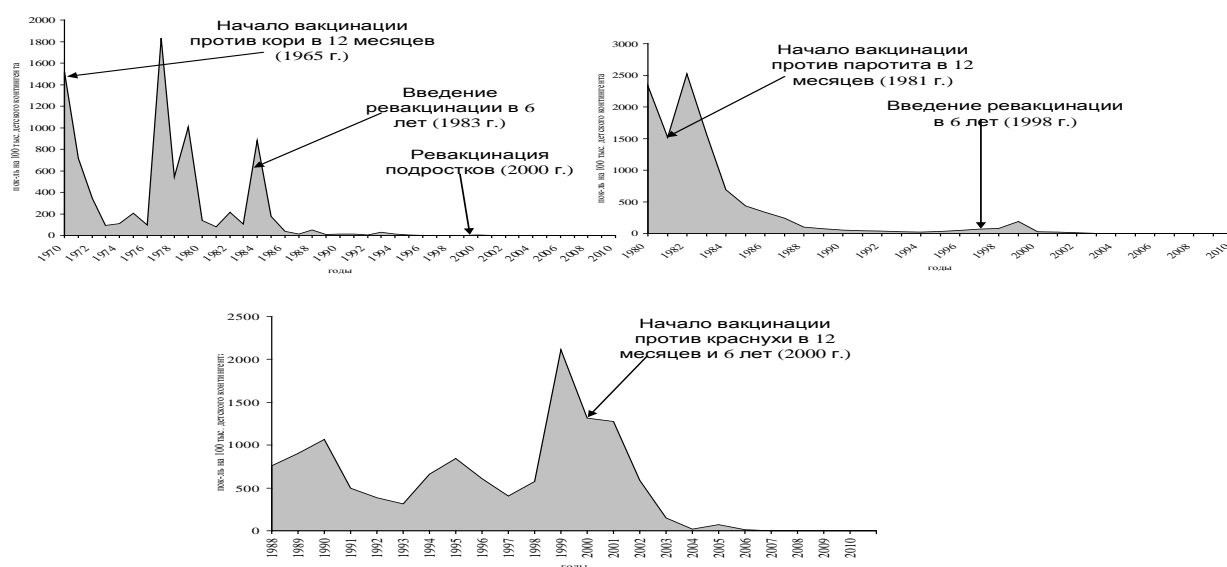


Рисунок 12 - Динамика заболеваемости корью, эпидемическим паротитом, краснухой у детей до 17 лет в допрививочный и постпрививочный период (пок-ль на 100 тыс. детского населения).

Поскольку корь, краснуха и эпидемический паротит относятся к острым вирусным болезням с воздушно-капельным механизмом передачи, характеризующимся стойким постинфекционным иммунитетом, относительной стабильностью антигенной структуры возбудителя, повсеместным распространением, преимущественным поражением детского населения, профилактические мероприятия в отношении этих инфекций должны быть направлены на 3 звено эпидемического процесса - восприимчивое население. Задачей, которой является формирование невосприимчивости детского населения к возбудителям каждой из трех инфекций. Анализ основных эпидемиологических характеристик этих инфекций и эпидемиологической ситуации свидетельствуют о том, что благополучие по изучаемым инфекциям определяется численностью восприимчивого к ним детского населения, что в свою очередь зависит от охвата плановыми профилактическими прививками детей в возрасте двенадцати месяцев и шести лет.

Вакцинопрофилактика кори имеет наиболее длительную историю по сравнению с двумя другими изучаемыми нами инфекциями. Плановые прививки детей против кори проводятся с 1970 года. Через 20 лет ежегодной вакцинации детей в возрасте двенадцати месяцев произошло смещение максимума заболеваемости детей с младшей возрастной группы на детей в возрасте 7-17 лет, ранее привитых в 12-месячном возрасте в связи с утратой постпрививочного иммунитета. Это обусловило необходимость введения в 1995 году в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области второй ревакцинации в возрасте шести лет и только спустя три года ревакцинация в шесть лет была введена в Национальный календарь профилактических прививок.

История вакцинопрофилактики эпидемического паротита повторила историю иммунизации по кори. Плановая вакцинация началась с 1981 года. Прививка проводилась однократно детям в возрасте 12-15 месяцев. И к 1997

году возникла необходимость в профилактике эпидемических вспышек среди школьников. С этого года в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области была введена плановая ревакцинация детей в шесть лет.

Внедрение вакцинопрофилактики краснухи происходило с учетом многолетнего опыта иммунизации кори и эпидемического паротита. Поэтому в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области была введена иммунизация живой вакциной в возрасте двенадцать месяцев и шесть лет.

На основании сходства эпидемиологических характеристик и единых принципов профилактики, в 2003 году была разработана и в дальнейшем успешно реализована областная «Программа по ликвидации кори, краснухи и эпидемического паротита». Основными задачами данной Программы являлось совершенствование системы эпидемиологического надзора активного выявления случаев кори, эпидемического паротита, краснухи среди детей с пятнисто-папулезной сыпью и лихорадкой, объективной оценкой напряженности популяционного иммунитета и увеличением привитости.

Поддержание стабильно высокого уровня охвата профилактическими прививками детей против кори, эпидемического паротита, краснухи было трудно реализуемой задачей в условиях использования моновакцин. Поэтому с 2000 года в календаре профилактических прививок Свердловской области прописывается иммунизация трехкомпонентной вакциной «Приорикс», которая успешно использовалась для иммунизации детей в двенадцать месяцев и шесть лет. Безопасность и эффективность этой вакцины была подтверждена нами в ходе проведения клинических исследований. Данное мероприятие позволило моновакцины, поставленные в рамках Национального календаря профилактических прививок, использовать для иммунизации более старших возрастных групп населения.

Таким образом, нами доказано, что иммунопрофилактика кори, эпидемического паротита, краснухи является ведущим мероприятием в системе управления здоровьем детского населения.

### **3.5. Грипп**

Актуальность заболеваемости гриппом детского населения определяется не только высоким уровнем заболеваемости, но и определяющей ролью в эпидемическом распространении инфекции среди взрослого населения. Ежегодно эпидемиологическое распространение гриппа начинается с момента вовлечения в эпидемический процесс детей, посещающих школы и дошкольные образовательные учреждения. И только через 2-3 недели в эпидемический процесс вовлекается взрослое население. В связи с этим чрезвычайно важно создать невосприимчивость к гриппу, в первую очередь, у детского населения. До 2001 года заболеваемость гриппом была неуправляемой и только с появлением в 1998 году инактивированных вакцин отечественного и импортного производства появилась возможность вакцинировать детей в возрасте с 3-х лет. Однако незначительное количество привитых детей до 2001 года не влияло на уровень заболеваемости. С 2001 года (год начала массовой иммунизации детского населения), достижение охвата 85,7% среди детей, посещающих ДООУ, и 88,3% среди школьников - позволило ежегодно снижать заболеваемость гриппом у детей в возрасте до 17 лет с уровня 10512,0 (2000 год) до показателя 3,6 на 100 тыс. детского населения в 2010 году, т.е. заболеваемость гриппом снизилась более чем в 2000 раз по сравнению с заболеваемостью детей гриппом в допрививочный период.

Отсутствие надежного учета заболеваемости гриппом по причине невозможности проведения лабораторного подтверждения каждого случая заболевания, ставит под сомнение столь высокую эффективность

вакцинопрофилактики гриппа. Поэтому нами проведены исследования по изучению эпидемиологической эффективности иммунопрофилактики гриппа не по результатам заболеваемости гриппом, а по сумме заболеваний острыми респираторными инфекциями и гриппом. С этой целью в течение четырех эпидемических сезонов (2007/2008, 2008/2009, 2009/2010, 2010/2011 г.г.) проведено проспективное исследование по изучению заболеваемости суммой респираторных инфекций среди детей 3-6 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения, и школьников в возрасте 7-17 лет. Каждая из этих групп делилась на две подгруппы: дети первой подгруппы – прививались против гриппа в преддверии эпидемического сезона в октябре-ноябре; дети второй подгруппы оставались непривитыми. В последующем в течение всего эпидемического сезона с декабря по апрель проводилось медицинское наблюдение с регистрацией всех случаев заболевания респираторными инфекциями. При сравнении заболеваемости детей обеих подгрупп, как среди дошкольников, так и школьников по результатам наблюдения четырех эпидемических сезонов заболеваемость среди привитых детей была достоверно и существенно ниже, чем в группах непривитых. Так, заболеваемость детей в возрасте 3-6 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения, в группе привитых была ниже в 6,4 раза, чем в группе непривитых в эпидсезон 2007/2008 г.г., 5,4 раза - 2008/2009 г.г., 1,83 раза – 2009/2010 г.г. и в 8,3 раза в эпидемический сезон 2009/2010 г.г. ( $p < 0,05$ ). Заболеваемость детей в возрасте 7-17 лет (школьники) в группе привитых была ниже, чем в группе непривитых в эпидемический сезон 2007/2008 г.г. – в 6,8 раза, в 2008/2009 г.г. – в 9,2 раза, в 2009/2010 в 3,2 раза, в 2010/2011 г.г. – 6,7 раз ( $p < 0,05$ ) (табл. 11).

Иммунопрофилактика гриппа среди детского населения обеспечивает снижение заболеваемости не только гриппом, но и всей суммой респираторных инфекций. Доказано, что с увеличением охвата



профилактическими прививками детского населения, снижается уровень заболеваемости гриппом.

Таблица 11 - Заболеваемость гриппом и ОРВИ среди привитых и не привитых детей

Контингенты	эпид.сезон	Количество во привитых (тыс. человек)	Количество во непривитых (тыс. человек)	Заболеваемость гриппом и ОРВИ среди	
				привитых (пок-ль на 10 тыс. привитых)	непривитых (пок-ль на 10 тыс. непривитых)
дети 3-6 лет, посещающие ДОУ	2007/2008 г.г.	115,5	31,0	3184,7	20529,5
	2008/2009 г.г.	112,4	41,5	3748,8	20185,9
	2009/2010 г.г.	119,7	40,0	6777,0	12375,3
	2010/2011 г.г.	120,6	20,1	1159	9631
Школьники (7-17 лет)	2007/2008 г.г.	330,3	52,0	1535,1	10410,8
	2008/2009 г.г.	311,7	49,9	1413	9532
	2009/2010 г.г.	316,0	49,9	3601,2	1088,5
	2010/2011 г.г.	315,6	41,8	1413	9532

Таким образом, иммунопрофилактики гриппа у детей является одним из основных профилактических мероприятий в системе управления здоровьем детского населения.

Считаем необходимым ещё раз подчеркнуть, что успехи иммунопрофилактики позволили значительно сократить бремя инфекционных болезней у детей. Проведенные расчеты по сравнению заболеваемости в допрививочный и прививочный период показали, что общее количество ежегодно предотвращенных случаев заболевания полиомиелитом, дифтерией, коклюшем, корью, эпидемическим паротитом, краснухой, гриппом составило 115293 случая (табл. 12).

Таблица 12 - Сравнительный уровень заболеваемости инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики, в допрививочный и прививочный период в Свердловской области у детей до 17 лет

Инфекции	Исходный год (год с максимальным уровнем заболеваемости в допрививочный период)				2010 год		
	год	абс.	пок-ль на 100 тыс. контингента	±m	абс.	пок-ль на 100 тыс. контингента	±m
Полиомиелит	1958	946	94,6	3,1	0	0	0
Дифтерия	1995	392	39,2	2,0	0	0	0,0
Коклюш	1993	1316	131,6	3,6	45	5,9	0,9
Корь	1993	312	31,2	1,8	2	0,3	0,2
Эпид. паротит	1988	979	97,9	3,1	0	0	0,0
Краснуха	1999	19871	2112,0	14,4	0	0	0,0
Грипп	СМУ 1991-1995/2006-2010	93187	9318,7	29,1	1663	220,8	5,4

### 3.6. Актуальные инфекции настоящего

Однако, несмотря на успехи иммунопрофилактики полиомиелита, дифтерии, коклюша, гриппа, кори, эпидемического паротита, краснухи перед практикой и наукой стоят важные задачи по борьбе с рядом актуальных инфекционных заболеваний детского населения: ветряная оспа, ротавирусный гастроэнтерит, пневмококковая и папилломавирусная инфекции. Без дальнейшего развития и совершенствования иммунопрофилактики борьба с этими инфекциями вряд ли будет успешной.

**Пневмококковая инфекция** - одна из наиболее распространенных заболеваний детского населения. Пневмококки вызывают самую частую бактериальную инфекцию человека. Однако о распространенности данной инфекции можно судить косвенно – по регистрации количества случаев пневмониями в Свердловской области, которая введена с 2002 года. С момента начала регистрации уровень заболеваемости пневмониями

постоянно растет (с показателя 428,7 до 699,7 на 100 тыс. детского населения в 2010 г.). Особую тревогу вызывает высокая заболеваемость среди детей первых 2-х лет жизни: у детей до 1 года в 2010 г. показатель составил 1687,0 на 100 тыс. детского населения, с 1 года до 2 лет – 1922,0 на 100 тыс. детского населения.

Частота пневмококковых менингитов в г. Екатеринбурге по данным экспертов (А. Платонов, 2006) у детей 0-5 лет составляет 15,1 на 100 тыс. контингента, данный уровень является самым высоким среди других субъектов Российской Федерации: г. Новосибирск – 6,8, г. Чебоксары - 8,0 на 100 тыс. детского населения.

Согласно рекомендациям расширенного заседания Совета экспертов на тему «Бремя пневмококковых заболеваний в России», ВСП, 2009 .Т. 8, № 2: на один случай менингита приходится 24 случая пневмококковой бактериемии, 132 случая пневмонии, подтвержденных рентгенологически, 3750 случаев пневмококковых острых отитов.

Длительное время считалось, что применение антибиотиков решает проблему пневмококковой инфекции, однако недостаточная эффективность терапии, высокая летальность, а также распространение устойчивых штаммов возбудителя, повысили интерес к ее иммунопрофилактике [230].

В связи с этим вакцинация против пневмококковой инфекции была включена в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области, наряду с гемофильной инфекцией.

**Ветряная оспа** - самая распространенная детская инфекция в Свердловской области, так же как и в целом в стране. Заболеваемость регистрируется во всех возрастных и социальных группах детского населения: наибольший удельный вес составляют дети 3-6 лет – 55,0%, далее следуют дети 7-17 лет – 21,1%, дети 1-2 лет – 4,2%. К 17-ти годам 90% детей переболевают данной инфекцией.

До настоящего времени, несмотря на введение в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области в возрасте 12 месяцев, данная инфекция остается неуправляемой, т.к. объемы вакцинации крайне малы.

Проведенный «пилотный» проект в Качканарском городском округе доказал эффективность данного мероприятия: в октябре-ноябре 2010 года было привито 3235 человек (68,3% от числа подлежащих), в т.ч. дети 7-17 лет были охвачены на 90,4%; дети 3-6 лет, посещающие дошкольные образовательные учреждения, на 88,1%. За 2011 год зарегистрировано всего 19 случаев заболеваний – 42,2 на 100 тыс. населения – уровень заболеваемости ниже среднеобластного в 12,3 раз, по сравнению с аналогичным периодом 2010 года в 13,2 раза и в 18,3 раза ниже среднемноголетнего уровня. С 2011 г. в данном муниципальном образовании начата универсальная иммунизация детей в возрасте 1 года, продолжается подчищающая иммунизация не привитых ранее. С мая по июнь и с августа по октябрь 2011 года в Качканарском ГО не регистрируются случаи заболевания ветряной оспой.

Отработанная тактика иммунопрофилактики детского населения в рамках «пилотного» проекта обладает эпидемиологической эффективностью и в короткие сроки позволяет снизить заболеваемость до спорадического уровня.

**Ротавирусный гастроэнтерит** - заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом представляет особую проблему в охране здоровья детского населения. Регистрация ротавирусного гастроэнтерита на территории Свердловской области была начата с 1990 года, за этот период уровень заболеваемости во всех группах населения вырос с показателя 4,9 до показателя 151,1 на 100 тыс. контингента (рост в 30,8 раз). Наиболее поражаемой группой являются дети: так, у детей до года показатель составил в 2010 году – 3210 на 100 тыс. контингента (рост в 90,2 раз в сравнении с

1990 годом), у детей 1-2 года - 2882 на 100 тыс. контингента (в сравнении с 1990 годом рост в 60,4 раз).

Ротавирусный гастроэнтерит становится основным возбудителем внутрибольничных диарей. Регистрируется вспышечная заболеваемость, как среди детей организованных, так и в целом среди населения. С учетом крайне высокой контагиозности, борьба с этой инфекцией крайне затруднена. Комплекс санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий мало эффективен. Единственным надежным методом борьбы с возбудителем может быть только вакцинация. Нами проведены исследования по оценке безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Ротарикс» (глава 5), однако, до настоящего времени вакцина в стране не прошла регистрацию. Включение вакцины в национальный календарь позволит снизить частоту острых диарей и уровень нозокомиального распространения ротавируса, как это было отмечено уже через 2 года массовой вакцинации в США [230, 380].

**Создание вакцин против вируса папилломы человека** - революционное достижение в иммунопрофилактике раковых заболеваний. Онкологические вирусы папилломы человека ответственны за развитие рака шейки матки. Ежегодное увеличение числа случаев рака шейки матки среди женщин в возрасте 20-30 лет требует вопроса реализации расширенной программы иммунизации девушек и молодых женщин в возрасте 13-25 лет.

Основным мероприятием совершенствования иммунопрофилактики данных инфекций является включение их в календарь профилактических прививок и разработка целевых комплексных программ профилактики.

**Глава 4.****ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ТАКТИК  
ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ГЕПАТИТА В, КЛЕЩЕВОГО  
ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ГЕПАТИТА А.  
ОБОСНОВАНИЕ ВКЛЮЧЕНИЯ ИХ В КАЛЕНДАРЬ  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК****4.1. Изучение эффективности различных тактик иммунизации  
детей против гепатита В****4.1.1. Оценка эпидемиологической эффективности  
иммунопрофилактики ГВ**

В конце 90-х годов территория Свердловской области относилась к наиболее неблагоприятным регионам России по заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ). В 1995 – 1999 г.г. в области имел место значительный рост показателей заболеваемости ГВ (1991 – 1994 г.г. – 20,1 - 24,5‰, 1995 - 1997 г.г. – 52,7 – 60,4‰, 1999 г. - 89,5‰, в то время как в Российской Федерации в 1999 г. этот показатель составлял 43,3‰). Практически на всех административных территориях Свердловской области заболеваемость приобрела характер эпидемии с наибольшими показателями в г. Екатеринбурге – 193,4 ‰.

Наиболее интенсивно в эпидемический процесс этого периода (1995-1999г.г.) были вовлечены дети 14 – 17 лет и лица молодого возраста 18 – 29 лет. Самые высокие показатели заболеваемости ОГВ регистрировали среди 17- летних детей (1999г. – 78,6 ‰), лиц 18-19 лет (1999 г. – 53,5‰) и 20-29 лет (1999 г. - 28,7‰). Показатели заболеваемости среди них превышали уровень заболеваемости всего населения области соответственно в 8,8, 6,0 и

3,2 раза. В социальной структуре заболевших в 1999 г. преобладали учащиеся средне-специальных (показатель заболеваемости 46,0 на 10 тыс. возрастной группы) и высших учебных заведений (24,0‰), школьники (6,6‰). Среди детей наибольшие показатели заболеваемости ГВ регистрировали среди воспитанников детских домов (2,3 ‰) и домов ребенка (4,0‰). Характерной особенностью этого периода явилось значительное увеличение в структуре путей передачи вируса ГВ доли больных, заразившихся при внутривенном введении психоактивных препаратов (с 37,3% в 1995 г. до 56,5% в 1999 г.).

Реализация программ массовой вакцинопрофилактики против ГВ в Свердловской области осуществлялась в несколько этапов:

1 этап – 1995 – 1997 г.г., вакцинация групп «риска» (медицинские работники, дети и персонал закрытых детских учреждений, вакцинация детей, рожденных от матерей-носителей НВ-вируса),

2 этап – 1997 – 2000 г.г., вакцинация новорожденных и детей 12 - 13 лет, учащихся ВУЗов и СУЗов,

3 этап – 2001 – 2003 г.г., переход на плановую вакцинацию (новорожденные, дети 13 лет), выпускников 9 и 11 классов общеобразовательных школ.

4 этап - с 2006 г., реализация Приоритетного национального проекта «Здоровье» в части дополнительной иммунизации против ГВ населения с 1 года до 19 лет.

В программе массовой вакцинопрофилактики против ГВ нашли отражение несколько тактик вакцинопрофилактики:

1. «селективная вакцинация групп повышенного риска»,
2. «вакцинация детей первого года жизни»,
3. «вакцинация подростков»,
4. «комбинированная вакцинация» (дети первого года жизни, подростки и «группы риска»).

В целях изучения эпидемиологической эффективности вышеуказанных тактик вакцинопрофилактики ГВ были определены пять городов, имеющих равный порядок населения (40-50 тыс.) и одинаковый уровень социально-экономического развития. Во всех этих городах градообразующими предприятиями являются металлургические комбинаты цветной промышленности. Кроме того, оценка эпидемиологической эффективности программы вакцинопрофилактики ГВ была проведена в г. Екатеринбурге. Все эти города являлись гиперэндемичными по ГВ территориями и характеризовались чрезвычайно высокими уровнями заболеваемости (показатели составляли 120,0-193,0 на 100 тыс. населения). Эпидемический процесс ГВ на этих территориях имеет общие особенности (высокий уровень заболеваемости, одинаковый возрастной, социально-профессиональный состав заболевших и структура путей передачи).

**Тактика «селективной вакцинации групп повышенного риска».** Согласно этой программе прививались дети, родившиеся у матерей-вирусоносителей, медицинские работники и некоторых категории больных, которым показаны частые гемотрансфузии (больные гемофилией, пациенты гемодиализа, больные с онкогематологическими заболеваниями), дети из закрытых детских коллективов. Данная тактика считалась наиболее популярной стратегией борьбы с ГВ в странах и регионах с низкой эндемичностью.

Примером территории, где реализовалась данная тактика вакцинации ГВ, являлись г. Ревда и г. Екатеринбург.

В течение 1997-1999 гг. в городе Ревде прививались лица из «групп риска»: все новорожденные, родившиеся у матерей с HBs-антигемемией (3,4% от числа всех новорожденных), медицинские работники, учащиеся медицинского колледжа и дети из закрытых детских коллективов. За три года реализации программы против ГВ привито 3743 человека. Охват иммунизацией медицинских работников составил 62,1%, учащихся



медицинского училища – 99,4%, детей закрытых детских коллективов – 11,5%.

Среди привитых случаев заболевания ГВ не было зарегистрировано. Среди медицинских работников в 1998-1999гг. перестали регистрироваться случаи заболевания ГВ, хотя в предыдущие годы регистрировалось ежегодно по 2-3 случая. Тем не менее, среди всего населения имел место рост уровня заболеваемости ГВ с 63,5 ‰ в 1996г. до 150,5 ‰ в 1999г., т.е. в 2,4 раза.

Таким образом, реализация данной тактики иммунизации против ГВ «групп повышенного риска» в течение трех лет (1997-1999гг.) не повлияла на эпидемический процесс НВ-вирусной инфекцией в городе Ревде.

Город Екатеринбург являлся вторым городом, где в полном объеме реализовывалась вакцинопрофилактика ГВ среди «групп повышенного риска».

В период с 1996 по 1999 г.г. в г. Екатеринбурге была развернута и реализовалась программа иммунизации «групп повышенного риска» против ГВ. За этот период в г. Екатеринбурге было привито против НВ-вирусной инфекции 21557 медицинских работников, что составляет 90,3% от всех медиков города, трехкратную иммунизацию получили 58,2% медиков. Новорожденные от матерей с НВs-антигемией прививались в 100% случаев. Кроме того, прививались студенты медицинской академии и медицинского колледжа, охват иммунизацией которых составил 21,7% и 53,3%, соответственно. Иммунизация против ГВ проводилась и среди других «групп риска»: наркоманов (привито 295 человек), больных, регулярно получающих кровь и ее препараты (привито 150 человек), детей домов ребенка и других закрытых учреждений (привито 955 человек, охват составил 46%), контактных в очагах острого и хронического ГВ (привито 646 человек).

Необычных реакций и осложнений на прививку против ГВ не зарегистрировано.

Среди привитых против ГВ подростков, новорожденных детей случаев заболевания ГВ не зарегистрировано. Однако за четыре года реализации программы целевой вакцинации «групп повышенного риска» регистрировался стабильно высокий уровень заболеваемости ГВ, а в 1999 г. показатели заболеваемости НВ-вирусной инфекцией выросли в 2 раза по сравнению с 1998 г. Таким образом, и в г. Екатеринбурге реализация в течение четырех лет программы вакцинации «групп риска» не оказала влияния на эпидемический процесс в целом.

**Тактика «вакцинации детей первого года жизни».** Всеобщая вакцинация детей первого года жизни является основной (базовой) тактикой, обеспечивающей долгосрочный контроль над распространением ГВ в регионах с большой частотой вертикальной и горизонтальной передачей инфекции (т.е. в регионах с высокой и средней эндемичностью). Тактика вакцинации детей первого года жизни имеет один недостаток: положительные результаты, т.е. снижение заболеваемости, не проявляются сразу после проведения вакцинации, а становятся заметными только через 15-25 лет.

Данная тактика вакцинопрофилактики ГВ апробирована в г. Полевском, где в течение трех лет прививались дети первого года жизни.

На 01.01.1998 г. охват прививками детей первого года жизни составил 63,1%, на 01.01.1999 г. – 90,6%. Всего за три года реализации программы было привито 1111 детей (из них 1054 ребёнка (94,9%) - трехкратно). Заболеваний ГВ среди привитых не зарегистрировано.

Показатели заболеваемости ГВ за три года реализации данной тактики вакцинации остались на высоком уровне (130,0 на 100 тыс. населения в 1997г. и 138,0 на 100 тыс. населения – в 1999г.).

Таким образом, плановая иммунизация детей первого года жизни в течение короткого срока (три года) не оказала влияние на снижение заболеваемости у детей 16-17 лет, а тем более не повлияла в целом на эпидемический процесс НВ-вирусной инфекции в г. Полевском.

Очевидно, что для снижения заболеваемости в г. Полевском был необходим как минимум 15-летний период реализации данной тактики.

**Тактика «вакцинации детей 13-15 лет».** Проведение всеобщей иммунизации детей 13-15 лет дает наиболее быстрый эффект в отношении снижения заболеваемости ГВ в ситуации, когда передача инфекции происходит, главным образом, в более старших возрастных группах, т.е. где основными путями передачи инфекции являются половой путь и внутривенное применение наркотиков. Эта тактика больше подходит для регионов с «взрывным» ростом заболеваемости, ранее характеризующиеся как регионы с низкой эндемичностью.

Данная тактика вакцинопрофилактики ГВ реализовывалась в г. Кировграде.

Начиная с 1997 г. на фоне крайнего эпидемического неблагополучия по НВ-вирусной инфекции в городе начата реализация программы вакцинации против ГВ детей 13-15 лет наряду с вакцинацией лиц из групп риска (медицинские работники и дети домов ребенка). Ежегодно вакцинировались дети в возрасте 13 лет.

За три года проведения программы (1997-1999 г.г.) привито 1223 подростка, из них 581 (47,5%) – трехкратно. Охват иммунизацией детей 13-15 лет против ГВ составил 51,1%, детей из домов ребенка – 45,4%. Среди привитых за трехлетний период наблюдения не зарегистрировано ни одного случая заболевания ГВ. Начиная с 1997 г. в г. Кировграде наметилась устойчивая тенденция к снижению заболеваемости ГВ (в 1996г. – 145,7 на 100 тыс. населения, в 1997 – 82,7 на 100 тыс. населения, в 1998г. – 19,7 на 100 тыс. населения и в 1999г. – 25,6 на 100 тыс. населения). Таким образом, в

1999 г. показатели заболеваемости ГВ в городе снизились по сравнению с допрививочным периодом в 5,6 раз.

**Тактика «комбинированной вакцинации» (дети первого года жизни, подростки и «группы риска»).** Основным преимуществом комбинированной вакцинации является то, что она сочетает сильные стороны вакцинации подростков и детей первого года жизни. Эффект от иммунопрофилактики подростков в отношении частоты случаев острого заболевания заметен уже через несколько лет (благодаря вакцинации подростков), и, в то же самое время, развитие хронического носительства находится под контролем в течение длительного времени (вакцинация детей первого года жизни). Однако, эта комбинированная тактика вакцинопрофилактики влечет за собой значительные затраты на первом этапе до тех пор, пока не исчезнет необходимость вакцинации детей 13-17 лет (обычно это 5-7 лет).

Данная тактика вакцинопрофилактики ГВ реализовалась в г. Верхняя Пышма.

С апреля 1996 г. в г. Верхняя Пышма начали вакцинировать против ГВ детей в возрасте 13-17 лет, новорожденных детей и всех медицинских работников. На первом этапе вакцинации подлежали лица (дети 13-17 лет и медицинские работники), не имевшие в анамнезе документально подтвержденного диагноза ГВ или «носительства» HbsAg, у которых не обнаруживали HbsAg при предвакцинальном обследовании, в последующие годы вакцинацию проводили без предварительного скрининга на HBsAg. За четыре года в городе привито 11409 человек из них: детей 13-17 лет - 5850 (охват 74,9 % от состоящих на учете, привитость – 67,7%), детей в возрасте до четырех лет включительно - 1926 (охват 67,5%, привитость – 57,6%).

Проведенный сравнительный анализ заболеваемости ГВ среди привитых и непривитых лиц, включающий детей 13-17 лет и медицинских работников показал, что в 1996–1999 г.г. случаи ГВ среди привитых детей

13-17 лет не регистрировались, в то время как среди непривитых показатели заболеваемости ГВ были 50,2 на 10 тыс. непривитых детей данной возрастной группы в 1996г., 16,9 ‰ – в 1997г., 25,6‰ – в 1998г и 9,2 ‰ – в 1999г. В сравнении с допрививочным 1995 г. заболеваемость в 1996-1999г. среди непривитых контингентов была существенно ниже, в сравнении с допрививочным периодом.

За четыре года реализации программы среди детей 13-17 лет уровень заболеваемости снизился в 5,3 раз.

Анализ эпидемической ситуации по ГВ в прививочный период свидетельствует о резком снижении уровня заболеваемости, как в прививаемых группах населения, так и в целом по области.

Исходя из вышесказанного, следует сделать вывод, что, несомненно, данная тактика вакцинопрофилактики населения является эпидемиологически эффективной.

За годы реализации программы массовой вакцинопрофилактики (1995 – 2010 г.г.) прививками против этой инфекции охвачены дети до 17 лет на 99,5%.

Иммунопрофилактика гепатита В обеспечила снижение заболеваемости не только среди прививаемых контингентов, но и среди всего населения области. Наибольшие темпы снижения заболеваемости острым гепатитом В зарегистрированы среди детей до 14 лет (2010 – не зарегистрировано ни одного случая) и детей 15-17 лет (2010 год – 0,07 на 100 тыс. населения, 1999 год - 32,9 на 100 тыс. населения).

Показатель заболеваемости среди всего населения в 2010 году составил 0,86 на 100 тыс. населения (36 случаев), что в 100 раз ниже уровня 1999 года (года максимального подъема заболеваемости на территории области – 4178 случаев, показатель 89,5 на 100 тыс. населения) (рис. 13).

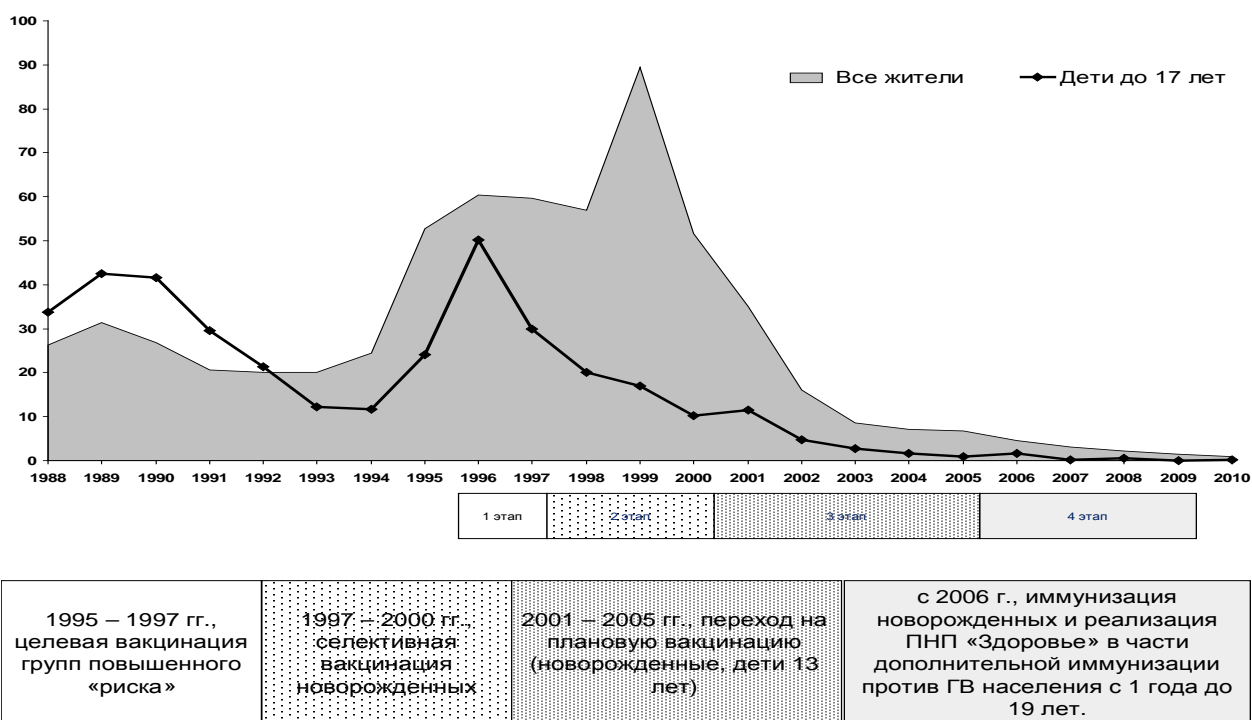


Рисунок 13 – Динамика заболеваемости гепатитом В в Свердловской области (показатель на 100 тыс. населения).

Результаты сравнительного эпидемиологического анализа заболеваемости ГВ как по возрастным и социально-профессиональным группам, так и в целом среди всего населения, доказали высокую эпидемиологическую эффективность иммунизации против этой инфекции.

Устойчивая тенденция к снижению заболеваемости острым гепатитом В позволяет Свердловской области занимать передовые позиции среди других субъектов РФ (табл. 13).

Значительное влияние на активность эпидемического процесса ГВ оказывают так называемые «носители» HB-вируса, которые являются основным источником и резервуаром инфекции. В 2010 году в Свердловской области согласно официальным статистическим данным зарегистрировано 1 115 вновь выявленных «носителей» HBsAg (26,6 на 100 тысяч населения), что в 5,4 раза ниже уровня 2001 года (год максимальной регистрации «носителей» вируса ГВ) и 1,5 раза ниже уровня 2009 года.

Таблица 13 - Заболеваемость гепатитом В в субъектах РФ (показатель на 100 тыс. населения)

территория	всего		у детей до		у детей до		у детей 1-2		у детей 3-6	
	кол-во	пок-ль	кол-во	пок-ль	кол-во	пок-ль	кол-во	пок-ль	кол-во	пок-ль
Свердловская область	36	0,82	1	0,13	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Российская Федерация	3157	2,22	73	0,28	20	1,16	2	0,06	4	0,07
Московская область	225	3,34	6	0,56	1	1,39	0	0,00	0	0,00
г. Москва	406	3,85	8	0,53	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ленинградская область	48	2,94	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Санкт-Петербург	209	4,55	9	1,36	0	0,00	1	1,16	2	1,26
Пермский край	115	4,25	3	0,57	1	2,83	0	0,00	1	0,82
Тюменская область	39	2,91	1	0,38	0	0,00	0	0,00	0	0,00

За период с 2000 по 2010 г.г. частота обнаружения HBsAg среди обследованных групп населения в области снизилась в 2,8 раза (с 2,3% в 2000 году до 0,8% в 2010 году).

О популяционном эффекте иммунопрофилактики свидетельствует позитивная тенденция снижения выявления HBsAg среди всех обследованных контингентов, в том числе в группе новорожденных от матерей больных острым и/или хроническим ГВ и ГС в 2,8 раза (с 10,5% в 2000 г. до 3,79% в 2010 г.), детей домов ребенка, детских домов, специнтернатов в 45 раз (с 0,9% в 2000 г. до 0,02% в 2010 г.), доноров в 45 раз (с 0,9% в 2000 г. до 0,02% в 2010 г.), беременных в 2,3 раза (с 1,5% в 2000 г. до 0,66% в 2010 г.), пациентов центров и отделений гемодиализа в 5,8 раза (с 6,1% в 2000 г. до 1,05% в 2010 г.), пациентов наркологических диспансеров в 3,5 раза (с 8,1% в 2000 г. до 2,33% в 2010 г.).

Популяция носителей HBV продолжает уменьшаться, благодаря чему уменьшается и количество источников инфекции, и вероятность передачи данной инфекции. Есть все основания считать, что в дальнейшем благодаря

продолжению иммунизации населения против гепатита В удастся достичь конечной цели – прекратить циркуляцию вируса ГВ в регионе.

Проведенный сравнительный анализ заболеваемости ГВ среди привитых и не привитых лиц показал, что в 1999-2010 г.г. случаи ГВ среди привитых не регистрировались.

#### **4.1.2. Изучение напряженности и длительности поствакцинального иммунитета к ГВ**

Состояние напряженности и продолжительности иммунного ответа изучалось у детей 1-2 года, 13-17 лет после двукратного, трёхкратного введения вакцины через три и четыре месяца, полтора года, четыре – пять лет, шесть-восемь лет после введения вакцины. Кроме того, изучался иммунный ответ на введение вакцины с нарушенной схемой иммунизации у детей в 14-17 лет.

Наряду с эпидемиологической эффективностью иммунопрофилактики против ГВ нами проведен анализ результатов многолетнего мониторинга за состоянием поствакцинального иммунитета.

**Иммунный ответ у детей 14-17 лет на вакцинацию против гепатита В через 3 месяца после второй и третьей прививки.** По результатам проведенного обследования 603 детей 14-17 лет установлено, что через три месяца после второй прививки  $85,1 \pm 1,5\%$  имели антитела к HBsAg в протективных титрах ( $\geq 10$  мМЕ/мл), количество серонегативных лиц составило  $14,9 \pm 1,5\%$ .

Дети, у которых выявлены антитела в концентрации 10-99 мМЕ/мл, составили  $22,2 \pm 1,7\%$ , с наличием антител в концентрации 100-499 мМЕ/мл –  $45,4 \pm 2,0\%$ ,  $17,4 \pm 1,5\%$  детей имели анти-Hbs в концентрации, превышающей 500 мМЕ/мл (рис. 14).



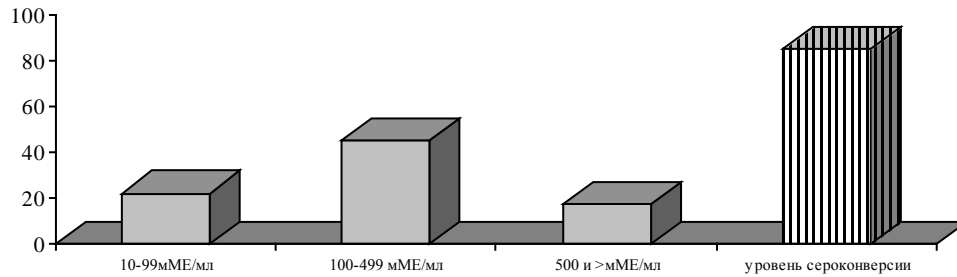


Рисунок 14 - Результаты определения анти-НВs методом ИФА у детей 14-17 лет, двукратно привитых против ГВ, через три месяца после второй прививки (%).

При обследовании 759 детей 14-17 лет через 3 месяца после заключительной третьей прививки против ГВ, установлен уровень сероконверсии – 96,3%, количество серонегативных лиц среди обследованных детей составило 3,7+/-0,7%. Лица, у которых была зарегистрирована концентрация антител к НВsAg 10-99 мМЕ/мл, составили 11,6±1,2%, с уровнем анти-НВs 100-499 мМЕ/мл - 33,2±1,7%, а с концентрацией 500 мМЕ/мл и более - 51,5±1,8% (рис. 15). Средняя концентрация анти-НВs у привитых детей 14-17 лет равнялась 1756,8 мМЕ/мл.

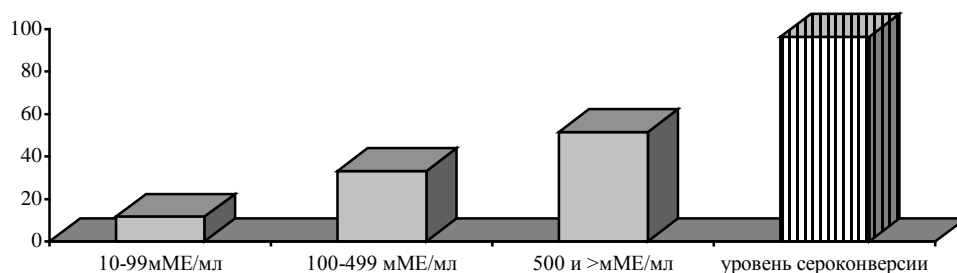


Рисунок 15 - Результаты определения анти-НВs методом ИФА у детей 14-17 лет, двукратно привитых против ГВ, через три месяца после третьей прививки (%).

**Иммунный ответ на вакцинацию против гепатита В через 1,5 года (дети 1- 2-х лет и 14-17 лет).** Через 1,5 года после полного курса вакцинации из 234 обследованных (61 ребенок 1,5-2 лет, 116 детей 14-17 лет)  $86,3 \pm 2,2\%$  имели антитела в концентрации  $\geq 10$  мМЕ/мл. Лица с выраженным иммунным ответом (концентрация антител 100 мМЕ/мл и более) составили  $38,0 \pm 3,2\%$ , а со слабым (10-99 мМЕ/мл) –  $35,0 \pm 2,4$  (рис. 16). Средний показатель концентрации анти-НВs привитых равнялся 1575,6 мМЕ/мл.

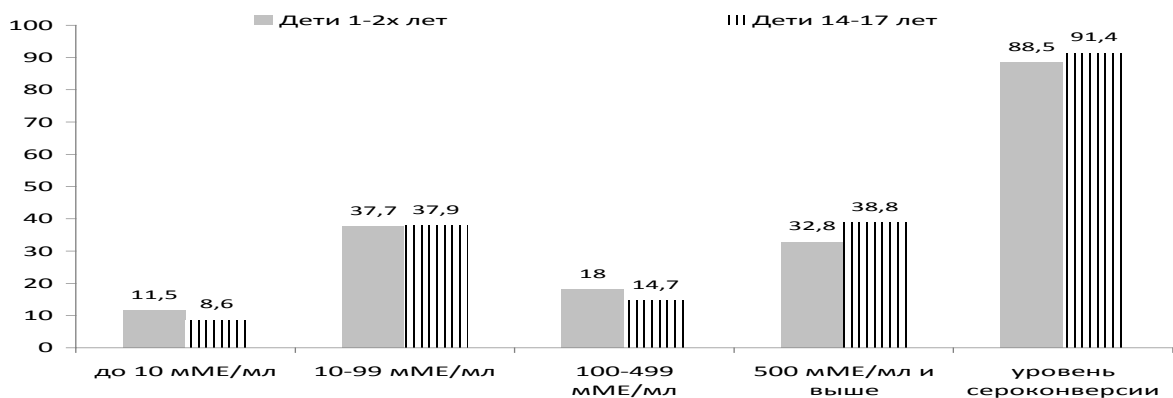


Рисунок 16 - Результаты определения анти-НВs методом ИФА в разных группах, трехкратно привитых против гепатита В, через 1,5 года после законченного курса вакцинации (%).

Анализ частоты сероконверсии после вакцинации в различных социальных группах показывает, что через 1,5 года после полного курса вакцинации процент детей второго года жизни с защитным уровнем антител составил  $88,5 \pm 4,1\%$ , что статистически не отличается от аналогичного показателя среди детей 14-17 лет -  $91,4 \pm 2,6\%$ . У  $32,8 \pm 6,0\%$  детей выявлены антитела в концентрации 500 и более мМЕ/мл, у  $18,0 \pm 4,9\%$  - в концентрации 100-499 мМЕ/мл. Доля детей с иммунным ответом 10-99 мМЕ/мл составила  $37,7 \pm 6,2\%$ . Средняя концентрация достигла 564,9 мМЕ/мл.

Среди 116 детей 14-17 лет уровень сероконверсии составил  $91,4 \pm 2,6\%$ , что достоверно не отличается от показателя, зарегистрированного через 3 месяца после завершения полного курса вакцинации

( $96,3 \pm 0,7\%$  мМЕ/мл). Процент детей, не имеющих антител в протективном титре, увеличился в 2,3 раза: с  $3,7 \pm 0,7\%$  до  $8,6 \pm 2,6\%$ , а с уровнем антител 10 – 99 мМЕ/мл – увеличился до  $37,9 \pm 4,5\%$ , что в 3,3 раза больше, чем при исследовании, проведенном спустя 3 месяца после третьей прививки ( $p < 0,05$ ). Основная масса привитых детей ( $53,4\% \pm 4,6\%$ ), имела антитела в концентрации, превышающей 100 мМЕ/мл, это на 31,3% ниже показателя предыдущих исследований. Средняя концентрация анти-НВs среди детей 14-17 лет равнялась 2363,8 мМЕ/мл против прежнего показателя 1575,6 мМЕ/мл.

***Иммунный ответ на вакцинацию против гепатита В через 4-5 лет (дети 1-2 лет и 14-17 лет).***

**Нами проведены исследования напряженности иммунитета у детей 1-2 лет и детей 14-17 лет через 4-5 лет (вакцинированные в 2000-2001 г.г.) после полного курса прививок против ГВ.** Через 4-5 лет после законченного курса вакцинации количество детей 14-17 лет, имеющих защитные титры антител, составило  $89,2 \pm 3,8\%$ , что статистически не отличается от полученных результатов в этой же возрастной группе через 1,5 года –  $91,4 \pm 2,6\%$  и 3 мес. –  $96,3 \pm 0,7\%$ . Процент незащищенных детей изменился на 7,1% по сравнению с периодом наблюдения спустя 3 месяца и на 2,2% по сравнению с периодом спустя 1,5 года после вакцинации. Общее число детей 14-17 лет, имеющих антитела в высоких титрах (100 мМЕ/мл и выше) во время рассматриваемых периодов (через 3 месяца, 1,5 и 4-5 лет после завершения курса вакцинации против ГВ) составило: 84,7%; 53,5% и 50,8% соответственно. Уровень слабоответивших (10 - 99 мМЕ/мл) увеличился до  $38,5 \pm 6,0\%$ , что выше уровня предыдущих периодов наблюдения на 26,9% и 0,6% соответственно (рис. 17).

Всего в 15,4% случаев среди детей были выявлены серонегативные лица – те дети, у которых уровень сероконверсии не достиг протективного.

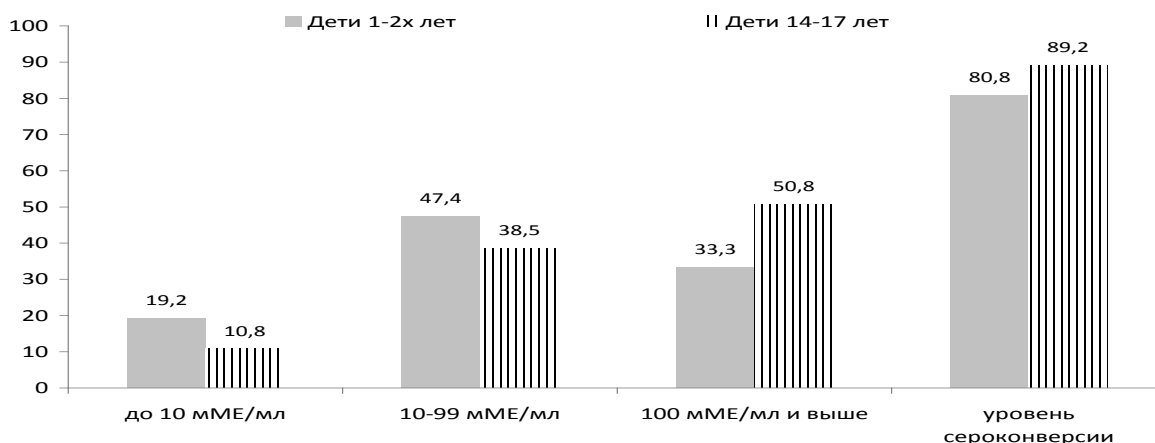


Рисунок 17 - Результаты определения анти-НВs методом ИФА в разных группах, трехкратно привитых против гепатита В, через 4 года после законченного курса вакцинации (%).

Средняя геометрическая титра антител у детей 14-17 лет стала равняться 106,4 мМЕ/мл, что существенно отличается от предыдущих титров: 1756,8 мМЕ/мл – через 3 мес. и 2363,8 мМЕ/мл через 1,5 года после третьей вакцинации (рис. 18).

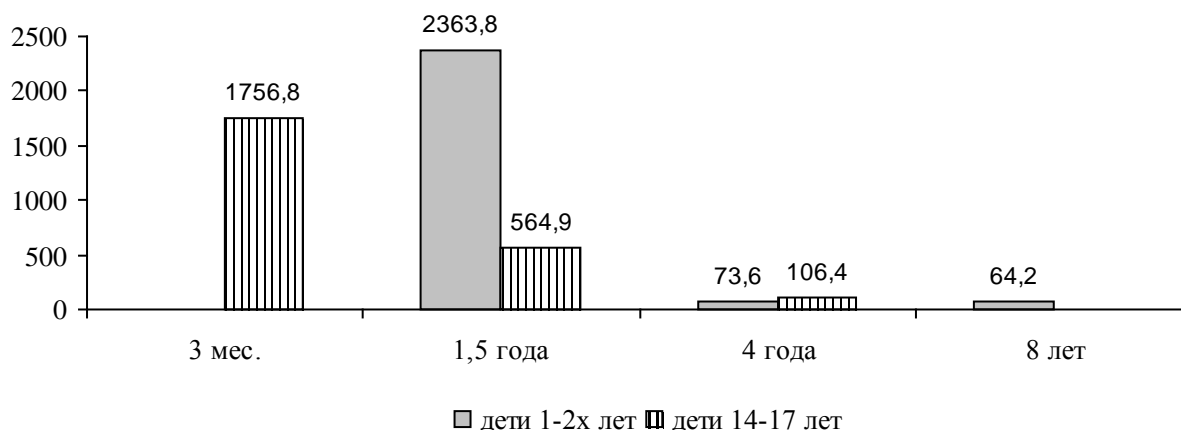


Рисунок 18 – СГТ антител в различных группах через различные промежутки времени после вакцинации (мМЕ/мл).

Уровень сероконверсии среди обследованных детей 1-2 лет через 4 года выявлен у 80,8% лиц. При этом антитела в высоких титрах (более 100 мМЕ/мл) выявлены у 33,3±5,3% детей 1-2 лет. Количество детей 1-2 лет с низкой концентрацией антител (10 – 99 мМЕ/мл) составило 47,4±5,7%, что в 1,2 раза превышает предыдущие уровни (37,7±6,2%) (рис. 17). Количество серонегативных среди детей 1-2 лет за наблюдаемый промежуток времени (1,5 и 4-5 лет) увеличилось в 1,7 раза: с 11,5±4,1% до 19,2±4,5%.

Через 4-5 лет после полного курса вакцинации процент детей 1-2 лет с защитным уровнем антител составил 80,8±4,5%, что статистически не отличается от аналогичного показателя среди детей 14-17 лет - 89,2±3,8%. Средняя концентрация антител составила 73,6 мМЕ/мл (рис. 17, 18). Среди сравниваемых групп, антительный ответ в более высоких титрах (более 100 мМЕ/мл) чаще наблюдался у подростков – 50,8±6,2%, чем у детей – 33,3±5,3% ( $p<0,05$ ).

Установленная в исследованиях высокая частота присутствия анти-НВs у детей является, безусловно, результатом вакцинации. Однако в динамике частота присутствия анти-НВs у детей постепенно снижалась, тогда, как охват вакцинацией против ГВ оставался на уровне выше 96%. Это можно объяснить естественным исчезновением из организма антител, индуцированных вакциной. В тоже время, случаев заболевания ОГВ среди привитых за наблюдаемый период не регистрировалось.

**Иммунный ответ на вакцинацию против гепатита В через 6-8 лет у детей 6-8 лет.** Актуальным остается вопрос, связанный с определением стойкости поствакцинального иммунитета к НВ-инфекции, приобретаемый в результате вакцинации. Для изучения этого вопроса нами проведены исследования напряженности иммунитета у детей 6-8 лет.

Через 6-8 лет после законченного курса вакцинации защитный уровень антител сохранялся у 67,1±4,0% обследованных детей 6-8 лет школьного возраста. У 46,4±4,2% детей концентрация анти-НВs выявлена в титрах 10-99

мМЕ/мл, у  $20,7 \pm 3,4$  – в титрах более 100 мМЕ/мл. Количество детей, не имеющих защитных антител, составило  $32,9 \pm 4,0\%$  (рис. 19). Средняя геометрическая титра антител у привитых равнялась 64,2 мМЕ/мл.

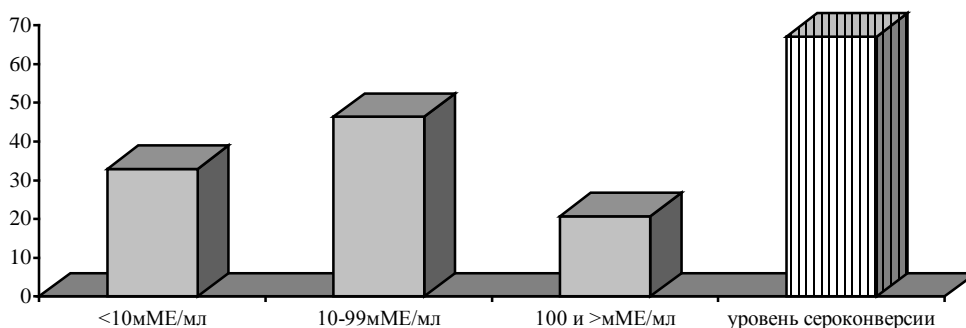


Рисунок 19 - Результаты определения анти-НВs методом ИФА у детей 6-8 лет, трехкратно привитых против ГВ, через 6-8 лет после третьей прививки (%).

**Иммунный ответ у учащихся 14-17 лет, привитых двукратно с интервалом в 1 месяц и детей, привитых с нарушением схемы иммунизации через 3 месяца после последней прививки.** Трехдозная схема вакцинации, предусматривающая введение второй дозы через 1 месяц, а третьей дозы - через 6 месяцев после первой, вызывает определенные трудности в течение учебного года. Первые две дозы необходимо вести до новогодних каникул, с тем, чтобы третью дозу можно было ввести до начала весенних экзаменов и летних отпусков. Такой график требует согласованных действий и дополнительных усилий со стороны медицинских работников и преподавателей. Другие, более короткие (4 месяца) или более длинные (1 год) схемы вакцинации могли бы обеспечить плавное и постепенное введение вакцины школьникам на протяжении всего учебного года, а также взрослым лицам, планирующим летний отдых в местах, где имеется риск заражения. Кроме того, для уменьшения финансовых затрат программы следует изучить возможность проведения двудозной иммунизации.

Уменьшение дозы вакцинации способствовало бы не только сокращению затрат, но и увеличению охвата прививками против гепатита В и увеличению иммунной прослойки к HBV-инфекции.

С этой целью нами проведены наблюдения за уровнем иммунного ответа у двукратно вакцинированных против гепатита В детей и детей, привитых с нарушением схемы иммунизации.

*Напряженность иммунного ответа у двукратно привитых детей.*

Среди 486 детей 14-17 лет, обследованных через 3 мес. после второй вакцинации, уровень сероконверсии составил 84,8%, количество детей, не ответивших выработкой антител в протективных титрах, не превышало  $15,2 \pm 1,6\%$  (рис. 20). Наиболее высокий уровень защитных антител отмечался у 15 и 16 летних детей – 92,7% и 86,1%. У 17-летних детей установлено наибольшее количество лиц с отрицательными титрами  $19,1 \pm 3,1\%$  (табл. 14). В тоже время у 17-летних детей был наибольший уровень защитных антител (500 мМЕ/мл и более) у  $22,2 \pm 3,3\%$ .

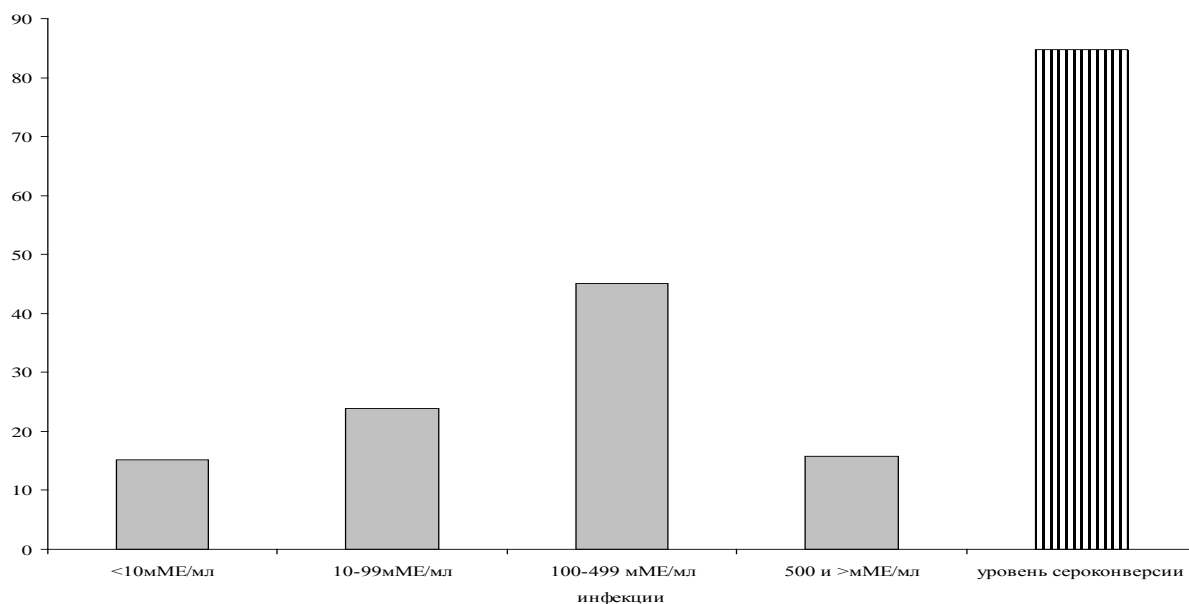


Рисунок 20 - Результаты определения антител к HBsAg у детей 14-17 лет через 3 мес. после второй прививки

Таблица 14 - Результаты исследования крови учащихся на антитела к HBsAg методом ИФА после второй прививки против гепатита В

Возраст	Кол-во обследованных	титр 0-9			10-99			100-499			500 и более		
		абс	%	+ - m	абс.	%	+ - m	абс	%	+ - m	абс	%	+ - m
14	118	18	15,3	3,3	34	28,8	4,2	62	52,5	4,6	4	3,4	1,7
15	55	4	7,3	3,5	18	32,7	6,3	26	47,3	6,7	7	12,7	4,5
16	151	21	13,9	2,8	39	25,8	3,6	61	40,4	4,0	30	19,9	3,2
17	162	31	19,1	3,1	25	15,4	2,8	70	43,2	3,9	36	22,2	3,3
Всего	486	74	15,2	1,6	116	23,9	1,9	219	45,1	2,3	77	15,8	1,7

Полученные в ходе этого исследования результаты позволяют нам сделать вывод о том, что 84,8% лиц, привитых двукратно, отвечают на введение вакцины выработкой антител в защитных концентрациях. Ретроспективный анализ поствакцинального периода данных детей показал, что ни в одном случае не отмечалось инфицирование вирусом гепатита В.

Возможно, мы можем предположить, что это имеет отношение и к иммунологической памяти и, как следствие, эффективности долговременной защиты от инфекции. Таким образом, напрашивается вывод о том, что для вакцинации против гепатита В использованы высокоиммуногенные HB вакцины, которые создают оптимальные условия для полноценного формирования иммунологической памяти и продолжительного иммунитета к HBV-инфекции.

*Напряженность иммунного ответа у детей, привитых с нарушением схемы иммунизации*

Нами проведен анализ иммунного ответа у детей 12-14 лет, привитых трехкратно разными схемами вакцинации (табл. 15): 0-1-5, 0-3-5, 0-4,5-5,5, 0-6-7, 0-1-15, 0-1-13, 0-1,5-14, 0-14-15 месяцев.

Через 3 месяца после третьей прививки у детей, привитых трехкратно разными схемами вакцинации: 0-1-5, 0-3-5, 0-4,5-5,5, 0-6-7, 0-1-15, 0-1-13, 0-1,5-14, 0-14-15, не наблюдалось разницы между эффективностью проведенных прививок, т.е. процент привитых, у которых в сыворотке крови появились антитела к вирусу гепатита В (наблюдалась сероконверсия), был



практически одинаковым (статистические различия не достоверны) для всех схем и превышал уровень 10 международных единиц на литр. В группе лиц, привитых по схеме в месяцы 0-1-5, 0-3-5, 0-4,5-5,5, 0-6-7 этот процент был 91,7%, в группе лиц, привитых по схеме в месяцы 0-1-13, 0-1-15, 0-1,5-14 - 89,3% (рис. 21).

В тоже время, самые высокие титры – 100 мМЕ/мл и более - выявлены у лиц, привитых по схеме 0-1-13, 0-1-15, 0-1,5-14 –  $60,7 \pm 9,2\%$ , а в концентрации 10-99 мМЕ/мл –  $28,8 \pm 8,5\%$ , у этих же лиц самая высокая средняя концентрация анти- HBs: 126,6 мМЕ/мл.

Титры в концентрации 10 – 99 мМЕ/мл чаще отмечались у лиц, привитых по схеме 0-1-5, 0-3-5, 0-4,5-5,5, 0-6-7 –  $66,7 \pm 13,6\%$ , а в концентрации 100 мМЕ/мл и более –  $25,0 \pm 12,5\%$  (рис. 21).

Таблица 15 - Иммунный ответ на вакцинацию против гепатита В у детей 12-14 лет, вакцинированных с нарушением схемы иммунизации (через 3 месяца после третьей прививки)

схема вакцинации (в месяцах)	Кол-во обсл.	титр 0			10-99			100 и более			средняя концентра ция анти- HBs (мМЕ/мл)
		абс.	%	+ - м	абс.	%	+ - м	абс.	%	+ - м	
0-1-13, 0-1-15, 0-1,5-14	28	3	10,7	5,8	8	28,6	8,5	17	60,7	9,2	126,6
0-1-5, 0-3-5, 0-4,5-5,5, 0-6-7	12	1	8,3	8,0	8	66,7	13,6	3	25,0	12,5	72,7
<b>Итого</b>	<b>40</b>	<b>4</b>	<b>10,0</b>	<b>4,7</b>	<b>16</b>	<b>40,0</b>	<b>7,7</b>	<b>20</b>	<b>50,0</b>	<b>7,9</b>	<b>115,6</b>

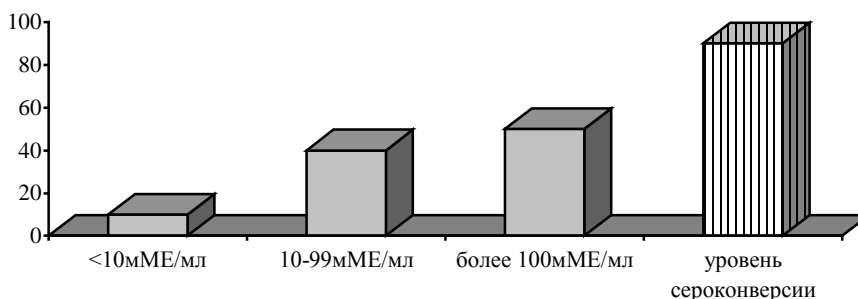


Рисунок 21 - Результаты определения анти-НВs методом ИФА у детей 12-14 лет с нарушением схемы иммунизации (0-1-5, 0-3-5, 0-4,5-5,5, 0-6-7, 0-1-15, 0-1-13, 0-1,5-14, 0-14-15) через 3 месяца после третьей прививки (%).

Таким образом, при проведении вакцинации против гепатита В в соответствии со схемами в месяцы: 0-1-5, 0-3-5, 0-4,5-5,5, 0-6-7, 0-1-15, 0-1-13, 0-1,5-14, 0-14-15, велик процент привитых, у которых в сыворотке крови появились в необходимом количестве антитела к вирусу гепатита В – 90,0% (рис. 21).

Можно сделать вывод о том, что путем реиммунизации/бустер-вакцинации (в данном случае, третьей вакцинации) и проведением 3-х дозовой вакцинации в течение не только 6 мес., но и 15 мес. можно добиться результатов в отношении серопротективных уровней и средних геометрических показателей титров, что должно обеспечить долговременную иммунную защиту. Проанализированные схемы могут оставаться наряду с традиционной схемой вакцинации (в месяцы 0-1-6) альтернативным вариантом вакцинации в экстренных случаях. Также в данном исследовании показана возможность увеличения интервалов между прививками против ГВ: между первым и вторым введением вакцины – до 5 мес., между вторым и третьим введением вакцины – до 12 месяцев без ослабления иммунологической эффективности HBV вакцин.

Результаты полученных исследований свидетельствуют о высокой иммуногенности HBV-вакцин и долговременной защиты от HBV-инфекции.

Наблюдения за привитыми лицами в поствакцинальном периоде показало, что после каждого введения вакцины общие и местные реакции практически отсутствовали, что свидетельствует об ареактогенности используемых вакцин.

Вакцинация генно-инженерными вакцинами против ГВ создает высокий защитный уровень антител к HbsAg у привитых детей.

У привитых детей антитела в защитном титре определялись через 3 мес. после второй и третьей прививок против ГВ – у 85,1% и 96,3% соответственно. Через 1,5 года после полного курса вакцинации дети 1-2

лет и 14-17 лет сохраняют защитный уровень в 88,5+/-4,1% и 91,4+/-2,6%. Уровень антител в протективных титрах через 6-8 лет после законченного курса прививок против ГВ сохраняется у 67,1% детей. Уровень сероконверсии снижается в зависимости от срока давности вакцинации.

При проведении вакцинации против гепатита В в соответствии со схемами в месяцы: 0-1-5, 0-3-5, 0-1-15, 0-6-7, 0-1-13, 0-1,5-14, 0-14-15, 0-4,5-5,5 велик процент привитых, у которых в сыворотке крови появились в необходимом количестве антитела к вирусу гепатита В – 90,5%.

Проанализированные схемы могут оставаться наряду с традиционной схемой вакцинации (в месяцы 0-1-6) альтернативным вариантом вакцинации в экстренных случаях.

Проведенный анализ 2-х кратной иммунизации у детей через 3 мес. после второй прививки показал, что для вакцинации против гепатита В использованы высоко иммуногенные НВ вакцины, которые создают оптимальные условия для полноценного формирования иммунологической памяти и продолжительного иммунитета к HBV-инфекции.

Резюмируя вышесказанное исследования доказали, что вирусный гепатит В управляемая инфекция с помощью средств активной иммунизации – реальный инструмент управления здоровьем детского населения.

## **4.2. Изучение эффективности различных тактик иммунизации детей против клещевого вирусного энцефалита**

### **4.2.1. Особенности эпидемиологии КВЭ у детского населения Свердловской области**

Сезон заражения населения КВЭ в Свердловской области традиционно начинается в первой - второй декаде апреля и заканчивается в первой декаде

ноября, средняя продолжительность сезона составляет 180-220 дней. В сезон регистрируется два пика обращаемости за медицинской помощью по поводу присасывания клещей: первый пик (весенний) приходится на вторую декаду мая - первую декаду июня и связан с максимальной активностью клещей, второй пик (летний) обусловлен активным посещением населения природного очага (сбор ягод и грибов населением).

Среди лиц, пострадавших от нападения клещей  $23 \pm 0,22\%$  составляли дети в возрасте 0-14 лет. Многолетняя динамика числа детей в возрасте до 14 лет, пострадавших от нападения клещей характеризуется волнообразным течением, с периодическим подъемами, снижением показателей, и практически повторяет динамику показателей укушенных среди всего населения. Относительные показатели укушенных детей незначительно отличаются от показателей всего населения в целом и составляют  $1027,1 \pm 96,3\text{‰}$  и  $825,4 \pm 84,7\text{‰}$  соответственно ( $p > 0,05$ ) (рис. 22).

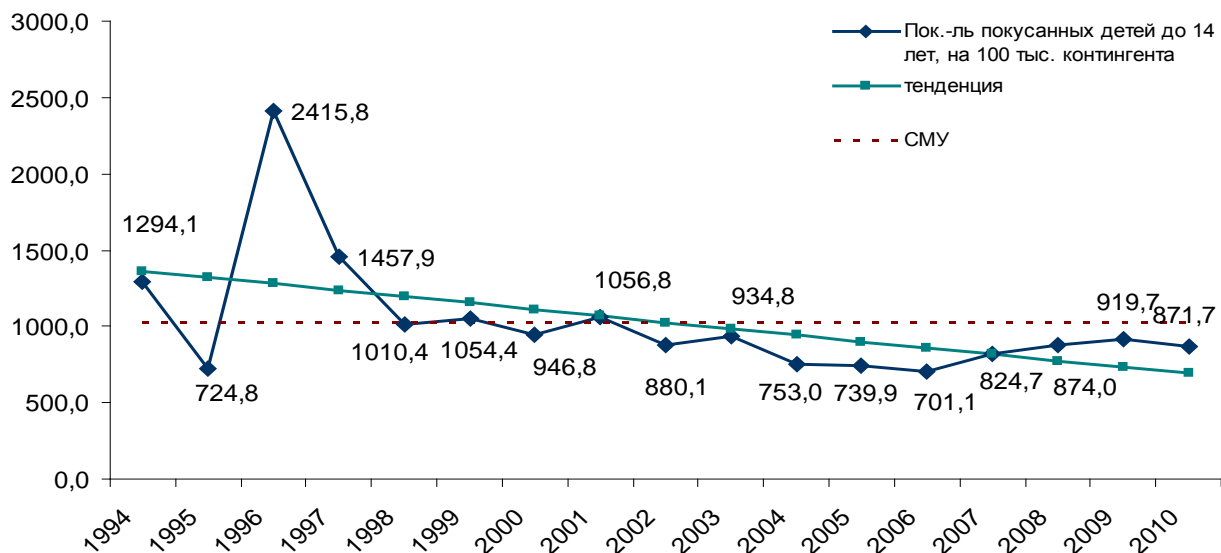


Рисунок 22 - Динамика показателя укушенных, среди детей в возрасте до 14 лет за период с 1994 по 2010 г.г. (пок.-ль на 100 тыс. детского населения).

С целью изучения современных эпидемиологических особенностей КВЭ в Свердловской области нами проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости КВЭ среди детского населения Свердловской области за период с 1990 по 2010 годы.

В течение анализируемого периода наблюдалось 4 подъема заболеваемости: 1993 г. –  $1,52 \pm 0,13$  на 10 тыс. контингента, 1996 г. –  $2,57 \pm 0,18$ ‰, 1999 г. –  $1,51 \pm 0,14$ ‰, 2005 г. –  $0,73 \pm 0,11$ ‰. Самый высокий уровень заболеваемости КВЭ регистрировался в 1996 г., когда заболело 209 детей, показатель заболеваемости составил  $2,57 \pm 0,18$ ‰, наименьшее количество детей, заболевших КВЭ, отмечено в 2010 г. – 18 человек, показатель составил  $0,29 \pm 0,07$ ‰, что в 9 раз ниже показателей 1996 г. (разность достоверна,  $p < 0,05$ ).

Заболеваемость КВЭ детей, в возрасте до 14 лет, имеет тенденцию к снижению со среднегодовым темпом 6,2% (рис. 23).

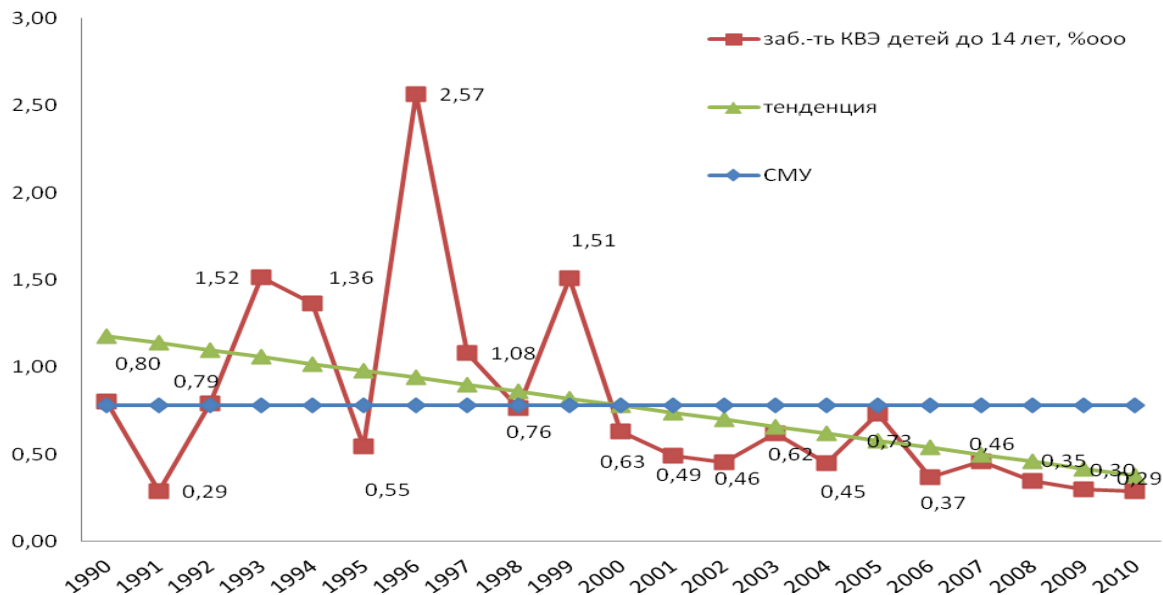


Рисунок 23 - Динамика заболеваемости КВЭ детей в возрасте до 14 лет в Свердловской области в 1990-2010 г.г. (пок.-ль на 100 тыс. детского населения).

Заболееваемость КВЭ среди детского населения в пересчете на число детей, пострадавших от нападения клещей, имеет более выраженные и частые – двух-, трех-, четырехгодичные периодические подъемы заболеваемости, которые были зарегистрированы в 1994 г., 1996 г., 1999 г., 2003 г., 2005 г., 2007 г. (рис. 24) Однако, в целом заболеваемость имеет тенденцию к снижению, среднемноголетний уровень составляет  $748,9 \pm 78,9$  на 100 тыс. укушенных детей.

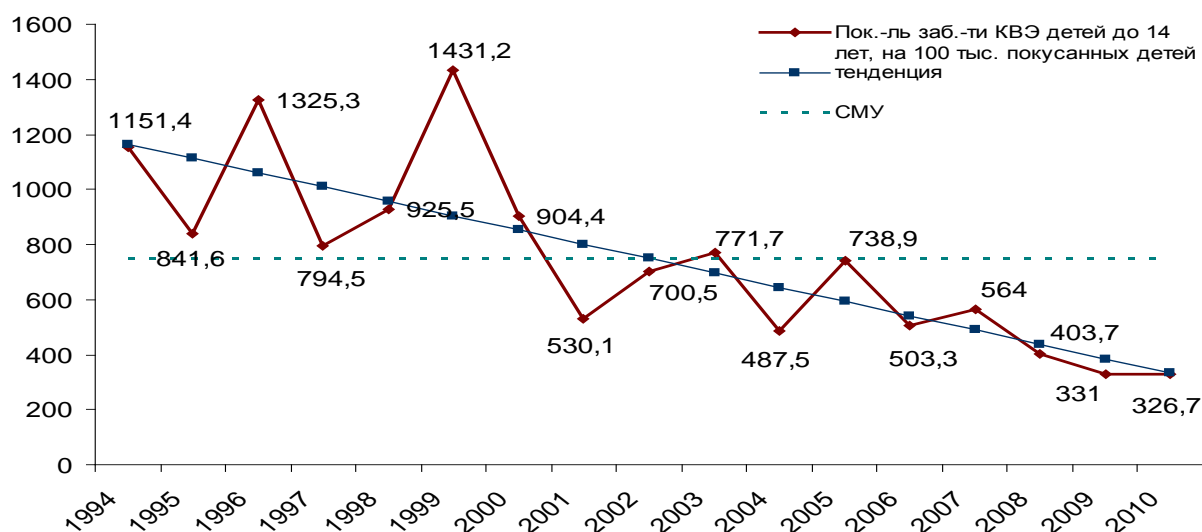


Рисунок 24 - Динамика заболеваемости КВЭ детей до 14 лет в Свердловской области в 1994-2010 г.г. (на 100 тыс. укушенных детей).

В структуре причин заболевания КВЭ среди детей преобладает трансмиссивный путь, который в среднем составляет  $78,1 \pm 2,1\%$ , на лесной фактор приходится  $18,0 \pm 2,0\%$  от всех заболевших, алиментарный путь составляет  $3,9 \pm 1,0\%$ .

За изучаемый период случаи КВЭ регистрировались во всех возрастных группах детского населения Свердловской области. Обращают на себя внимание высокие показатели заболеваемости КВЭ среди детей в возрасте 3-6 лет, где среднемноголетний показатель составляет  $5,69 \pm 1,98$  на 100 тыс. контингента, что на уровне среднемноголетней заболеваемости детей в возрасте 7-14 лет ( $4,5 \pm 1,08$  на 100 тыс. контингента) и 15-17 лет

(5,23±1,59 на 100 тыс. контингента) ( $p>0,05$ ). Данное обстоятельство объясняется низкими показателями привитости против КВЭ среди детей в возрастных группах до 6 лет, табл. 16.

Таблица 16- Возрастная структура заболеваемости КВЭ среди детей до 17 лет

год	до 2 лет			3-6 лет			7-17 лет			все дети до 17 лет
	абс.	‰	%	абс.	‰	%	абс.	‰	%	
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
1990	0	0,0	0	5	1,7	5,2	91	18,1	94,8	96
1991	0	0,0	0	3	1,0	6,8	41	8,0	93,2	44
1992	1	0,1	1	4	1,4	4,2	90	17,6	94,7	95
1993	6	3,0	4	27	9,4	16,5	131	25,6	79,9	164
1994	6	3,0	4	44	15,4	29,5	99	19,3	66,4	149
1995	3	1,5	5	18	6,3	29,5	40	7,8	65,6	61
1996	5	4,6	2	39	19,7	14,0	235	41,6	84,2	279
1997	2	1,6	2	24	10,9	22,0	83	13,7	76,1	109
1998	5	4,0	6	10	4,7	11,4	73	12,1	83,0	88
1999	2	1,6	1	37	17,5	26,1	103	17,0	72,5	142
2000	3	2,4	4	19	9,0	27,5	47	10,0	68,1	69
2001	1	1,0	2	13	8,3	30,2	29	5,7	67,4	43
2002	0	0,0	0	9	5,7	20,0	36	7,7	80,0	45
2003	2	1,9	4	11	7,0	19,3	44	8,3	77,2	57
2004	2	1,9	7	5	3,2	17,2	22	4,2	75,9	29
2005	8	14,7	18	11	7,3	24,4	26	3,4	57,8	45
2006	2	1,6	7	6	3,9	20,0	22	6,2	73,3	30
2007	1	0,8	3	16	10,5	45,7	18	5,1	51,4	35
2008	8	6,3	29	4	2,6	14,3	16	4,5	57,1	28
2009	0	0,0	0	8	4,7	38,1	13	2,9	61,9	21
2010	1	0,7	5	8	4,6	40,0	11	2,4	55,0	20

Рассмотрим далее динамику заболеваемости КВЭ среди детей в различных возрастных группах за период с 1990 по 2010 г.г., рис. 25. Так, в многолетней динамике заболеваемости КВЭ, среди детей в возрасте 7-17 лет, основные подъемы отмечались в 1993 г., 1996 г., 1999 г. и совпадали с подъемами заболеваемости взрослого населения. С 2002 года в динамике заболеваемости КВЭ отмечается тенденция к снижению, а ее подъемы стали менее выраженными и не соответствовали подъемам заболеваемости КВЭ среди взрослого населения.

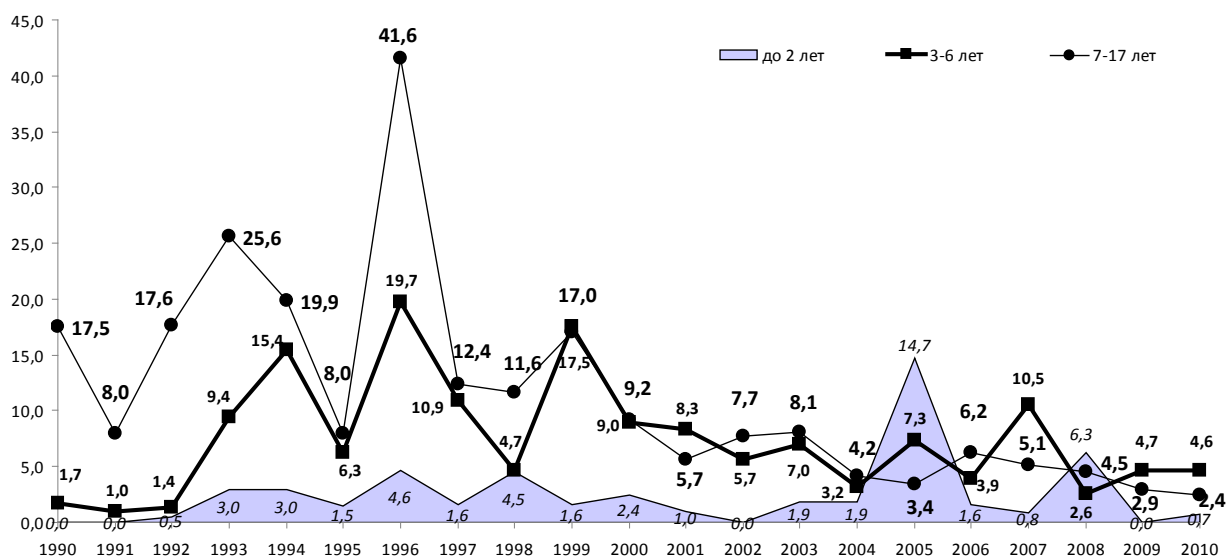


Рисунок 25 - Динамика заболеваемости КВЭ среди детей за период 1990-2010 г.г. (пок.-ль на 100 тыс. детского населения).

Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ в возрастной группе 3-6 лет, по сравнению с динамикой заболеваемости КВЭ взрослых и детей, в возрасте 7-17 лет, имеет более выраженный волнообразный характер с двух-, трех-, четырехгодовыми подъемами заболеваемости, при этом тенденция заболеваемости имеет незначительное снижение и находится практически на среднемноголетнем уровне ( $7,2 \pm 1,1\text{‰}$ ).

Среди детей до двух лет до 2005 г. случаи заболевания КВЭ были единичными, а показатели заболеваемости не превышали в годы подъема 5,0 на 100 тыс. контингента. В 2005 г. был зарегистрирован самый высокий уровень заболеваемости КВЭ среди детей до двух лет за весь период наблюдения, когда показатель заболеваемости составил 14,7 на 100 тыс. контингента, превысив среднемноголетний уровень ( $2,4 \pm 0,48\text{‰}$ ) в 6 раз. В 2008 г. был отмечен менее выраженный подъем заболеваемости КВЭ ( $6,3\text{‰}$ ) среди детей до двух лет, который регистрировался на фоне снижения заболеваемости КВЭ среди взрослого населения, детей в возрасте 3-6 лет, 7-17 лет.

В целом многолетняя динамика заболеваемости в данной возрастной группе имеет тенденцию к росту, со среднегодовым темпом – 1,6%.



Клиническая структура заболеваемости КВЭ среди детского населения представлена всеми формами заболевания. Наибольший удельный вес составляют лихорадочные формы, которые колеблются от  $46,7 \pm 7,4\%$  (2002 г.) до  $73,2 \pm 5,9\%$  (2003 г.) ( $p < 0,05$ ), и в среднем за последние годы составляют  $62,7 \pm 8,1\%$ , менингеальные формы – от  $23,2 \pm 5,6\%$  (2003 г.) до  $53,3 \pm 7,4\%$  (2002 г.), со СМУ  $35,5 \pm 8,0\%$ ; очаговые формы - от 0 % (2002, 2005, 2006, 2010 г.г.) до  $5,3 \pm 5,1\%$  (2009 г.) (табл. 17).

Таким образом, детское население более подвержено развитию лихорадочных и менингеальных форм КВЭ, доли которых в отдельные годы практически равны и разность между ними не достоверна ( $p > 0,05$ ) (2001 г., 2002 г., 2010 г.), в то время как случаи развития очаговых форм КВЭ у детей единичны, табл. 17. Следует обратить внимание, что в 2010 году половина детей, заболевших КВЭ, перенесла менингеальную форму. Стало быть, и сегодня (период массовой вакцинации) КВЭ является типичной нейроинфекцией.

Таблица 17 - Частота клинических форм КВЭ среди детей за наблюдаемый период

год	итого	Лихорадочная форма			Менингеальная форма			Очаговая форма		
	абс.	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$
2000	66	40	60,6	6,0	25	37,9	6,0	1	1,5	1,5
2001	43	24	55,8	7,6	18	41,9	7,5	1	2,3	2,3
2002	45	21	46,7	7,4	24	53,3	7,4	0	0,0	0,0
2003	56	41	73,2	5,9	13	23,2	5,6	2	3,6	2,5
2004	29	20	69,0	8,6	8	27,6	8,3	1	3,4	3,4
2005	45	31	68,9	6,9	14	31,1	6,9	0	0,0	0,0
2006	22	15	68,2	9,9	7	31,8	9,9	0	0,0	0,0
2007	29	18	62,1	9,0	10	34,5	8,8	1	3,4	3,4
2008	22	16	72,7	9,5	6	27,3	9,5	0	0,0	0,0
2009	19	12	63,2	11,1	6	31,6	10,7	1	5,3	5,1
2010	18	9	50,0	11,8	9	50,0	11,8	0	0,0	0,0
СМУ	36	22	62,7	8,1	13	35,5	8,0	1	1,8	2,2

Летальность от КЭ в Свердловской области колеблется от  $0,44 \pm 0,4\%$  до  $4,83 \pm 1,78\%$ , среднемноголетний показатель летальности от КВЭ составляет  $1,77 \pm 0,59\%$ .

Среди детей, в возрасте до 14 лет, за изучаемый период зарегистрирован один летальный исход в 2003 г. у ребенка 1991 года рождения, проживающего в г. Алапаевск, учащегося в 5 классе. Из анамнеза заболевания: 28.04.2003 г. поставлена первая вакцинация против КВЭ 15.05.2003 г. зарегистрирован укус клещом в область шеи. Заболел и обратился за медицинской помощью 22.05.03 г. (инкубационный период 7 дней), в тяжелом состоянии доставлен в Алапаевскую ЦГБ, в этот же день с диагнозом «Острый КВЭ, очаговая форма» переведен в ДКБ № 9 г. Екатеринбурга, 24.05.2003 г. переведен в ДГБ № 4 г. Екатеринбурга, где 30.05.2003 г. был зафиксирован летальный исход от КВЭ. Окончательный диагноз: Острый КВЭ, энцефалополиомиелитическая форма, серопозитивный вариант.

Таким образом, Свердловская область является напряженным очагом КВЭ с постоянной регистрацией случаев заболевания КВЭ (СМУ-  $10,9 \pm 1,79$  на 100 тыс. населения) и смертности (СМУ-  $0,2 \pm 0,07$  на 100 тыс. населения). Сезон передачи КВЭ составляет 180-220 декады. Многолетняя динамика числа лиц, пострадавших от нападения клещей характеризуется волнообразным течением, со СМУ -  $825,4 \pm 84,7$  на 100 тыс. населения.

Среди детей заболеваемость КВЭ увеличивается пропорционально возрасту и имеет характерную трехгодичную цикличность и периодичность. Основным путем заражения КВЭ детей остается трансмиссивный, на долю которого в среднем приходится  $78,1 \pm 2,1\%$ . В структуре клинических форм КВЭ у детей преобладают лихорадочные формы, на долю которых в среднем приходится  $62,7 \pm 8,1\%$ , менингеальных формы занимают  $35,5 \pm 8,0\%$ , а очаговые –  $1,8 \pm 2,2\%$ .

#### **4.2.2. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности различных тактик иммунопрофилактики клещевого вирусного энцефалита у детей**

Изучая клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости КВЭ за период с 1994-2010 г.г., мы разделили его на этапы, которые различны по тактикам иммунизации:

1. Селективная специфическая профилактика КВЭ – иммунизация декретированных контингентов – до 1995 года.

2. Массовая иммунизация населения против КВЭ– 1995-2000 год.

3. Универсальная плановая иммунизация 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) и массовая иммунизация взрослого населения – 2001-2008 гг.

4. Универсальная плановая иммунизация детского населения, начиная с 15-ти месячного возраста, в рамках Региональный календаря профилактических прививок Свердловской области, и массовая иммунизация взрослого населения - с 2009 г. и по настоящее время.

В условиях высокой заболеваемости КВЭ, формирования вторичных антропоургических очагов, когда риску заболевания КВЭ стало подвержено все население области, селективная иммунизация профессиональных групп риска не могла повлиять на уровень заболеваемости КВЭ.

**Первый этап (до 1996 г.),** в течение которого проводилась селективная иммунизация населения можно обозначить как допрививочный период, который характеризовался высокими показателями заболеваемости КВЭ, среднемноголетний уровень составлял  $16,9 \pm 4,6$  на 100 тыс. населения. В этот период заболеваемость имела тенденцию к росту, со среднегодовым темпом прироста 32%, что во многом связано с подъемами заболеваемости, которые

отмечались в 1993 г. ( $17,2 \pm 0,62$  на 100 тыс. населения), 1996 г. ( $42,1 \pm 0,99$  на 100 тыс. населения) (рис. 26).

**Второй этап (1996-2000 г.г.).** Проанализировав многолетнюю динамику, структуру заболеваемости КВЭ и эффективность профилактических мероприятий, с целью контроля над уровнем заболеваемости КВЭ на территории Свердловской области, впервые в России, в 1995 году была разработана и внедрена в практику областная программа «Вакцинопрофилактика клещевого вирусного энцефалита», которая подразумевала массовую иммунизацию всего населения Свердловской области против КВЭ.

В результате проведения массовой иммунизации населения против КВЭ, к 2000 году 50% населения получили полный курс прививок, вследствие чего произошло существенное снижение заболеваемости КВЭ. Однако, ввиду того что массовая иммунизация не носила плановый характер, на данном этапе было невозможно оценить истинный уровень популяционного иммунитета к КВЭ как всего населения, так и в отдельных возрастных группах, и контролировать выполнение схем иммунизации. Перед нами встала задача по оптимизации методов управления Программой вакцинопрофилактики КВЭ. Одним из способов решения данной проблемы стало внедрение в практику универсальной плановой иммунизации против КВЭ, начиная с детского населения. Ввиду того, что на отечественном рынке отсутствовали вакцины с детской дозировкой, а импортные детские вакцины имели высокую стоимость, было принято решения о проведении плановой вакцинации детей с 7-ми летнего возраста (рис. 26).

**Третий этап (2001-2008 г.г.).** 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, благодаря чему за счет средств областного бюджета начинает закупаться вакцина против КВЭ для иммунизации детей 1-х классов школ.

В результате проведения плановой иммунизации к концу обучения в школе дети должны были получить полный первичный курс прививок и как минимум три ревакцинации от КВЭ.

Благодаря реализации календаря профилактических прививок школьников, в рамках иммунизации против КВЭ, на территории Свердловской области произошло значительное снижение заболеваемости КВЭ среди детей, в возрасте 7-17 лет. Среднегодовое количество случаев заболевания КВЭ в условиях проведения плановой иммунизации школьников (2001-2010 г.г.) в 3,4 раза стало ниже среднегодового показателя в период до начала реализации календаря (1990-2000 г.г.) и составило  $5,0 \pm 0,58$  на 100 тыс. контингента против  $17,1 \pm 2,82$  на 100 тыс. контингента. На протяжении последних 10 лет, среди детей школьного возраста, отмечается тенденция к снижению заболеваемости КВЭ, и не регистрируются резкие циклические подъемы заболеваемости, рис. 26.

**Четвертый этап (2008-2010 г.г.).** В 2008 году при проведении многолетнего ретроспективного эпидемиологического анализа заболеваемости КВЭ в различных возрастных группах, нами была выявлена тенденция роста заболеваемости среди детей в возрасте до 2-х лет и стабильно высокий уровень заболеваемости КВЭ детей в возрасте 3-6 лет.

Вследствие чего, с целью снижения риска заболевания КВЭ среди детского населения дошкольного возраста, в приказе Министерства Здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области от 01.03.2008 г. № 341-п, № 01-01/98 «Об организации и проведении мероприятий по борьбе с клещевыми инфекциями на территории Свердловской области в 2008 г.» рекомендуется

начинать проведение иммунизации населения против КВЭ с более раннего возраста – 12 месяцев.

В ноябре того же года на территории Свердловской области внедряется 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 регламентирует проведение обязательной универсальной плановой иммунизации всего населения Свердловской области против КВЭ, начиная с 15-ти месячного возраста. После принятия данного нормативного документа за счет средств областного бюджета с 2009 года и по настоящее время проводится вакцинация против КВЭ детей в возрасте 15 месяцев.

Этап универсальной плановой иммунизации населения против КВЭ с 15 месячного возраста, начавшийся в 2008 году, продолжается и по сей день. К 2010 году удалось достичь 80% уровня охвата населения прививками против КВЭ и добиться снижения заболеваемости во всех возрастных группах, рис. 26

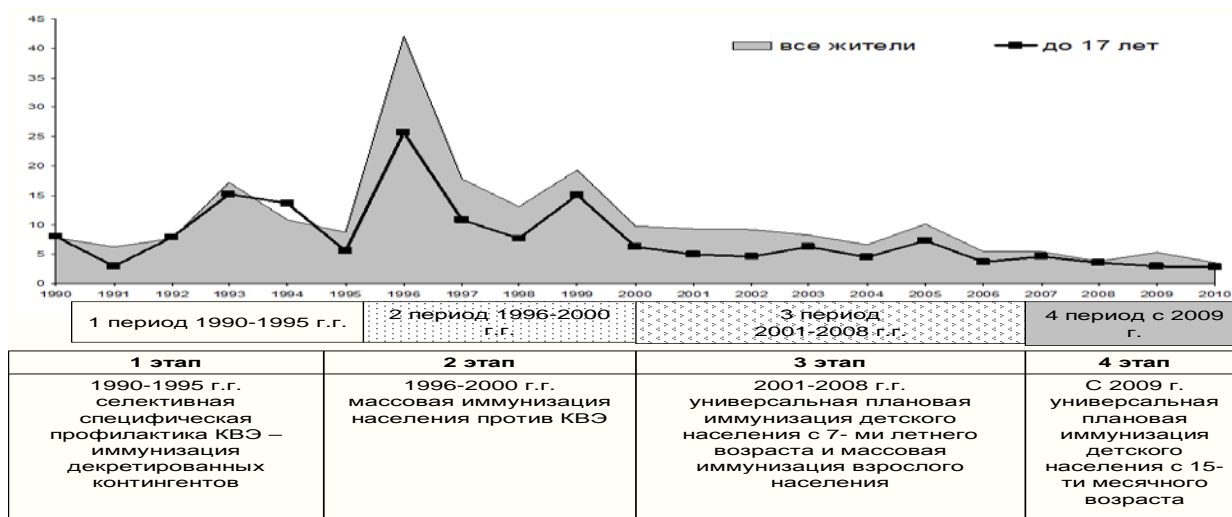


Рисунок 26 - Динамика заболеваемости КВЭ в Свердловской области (показ на 100 тыс. детского населения).

### Анализ иммунной структуры населения, привитого против КВЭ.

С целью реализации программы «Вакцинопрофилактика КВЭ» на территории Свердловской области использовались все вакцины, зарегистрированные и разрешенные к применению в Российской Федерации. В структуре применяемых вакцин наибольшую долю 80% составила вакцина КВЭ культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая, производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН» (Россия, Москва), 12% - ФСМЕ - ИММУН Инжект, фирма Бакстер АГ (Австрия), 6% - «ЭнцеВир», производства НПО «Вирион» (Россия, Томск), 2% - «Энцепур», фирмы Бакстер (Германия).

В результате реализации программы массовой иммунопрофилактики КЭ в Свердловской области ежегодно растет доля привитых, если в 1996 году показатель охвата прививками (населения с 7 летнего возраста) против КВЭ составлял 35%, привитости – 27%, иммунной прослойки – 28%, то к 2010 году охват прививками достиг 80%, привитость и иммунная прослойка - 74%.

Благодаря внедрению на территории Свердловской области календаря профилактических прививок школьника в 2001 г., регионального календаря

профилактических прививок Свердловской области в 2008 году, удалось увеличить уровень охвата прививками против КВЭ во всех возрастных группах, и особенно среди детей старше 7 лет, где в среднем уровень охвата составил 95%. В возрастной группе до 7 лет также произошло увеличение охвата с 0 до 19,5% (рис. 27).

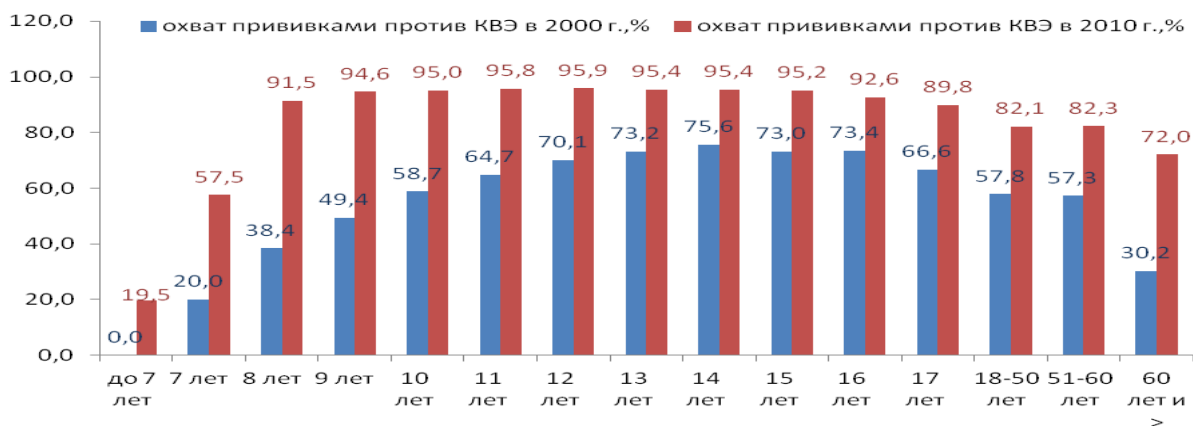


Рисунок 27 - Показатели охвата прививками против КВЭ в различных возрастных группах в 2000, 2010 г.г.,%.

Это не могло не повлиять на уровень заболеваемости КВЭ во всех возрастных группах. Так, в 2010 г., по сравнению с 2000 г., произошло значительное снижение заболеваемости КВЭ, во всех возрастных группах, показатели заболеваемости снизились в 3 и более раза, а в возрастной группе 15-17 лет – в 7 раз (рис. 28).

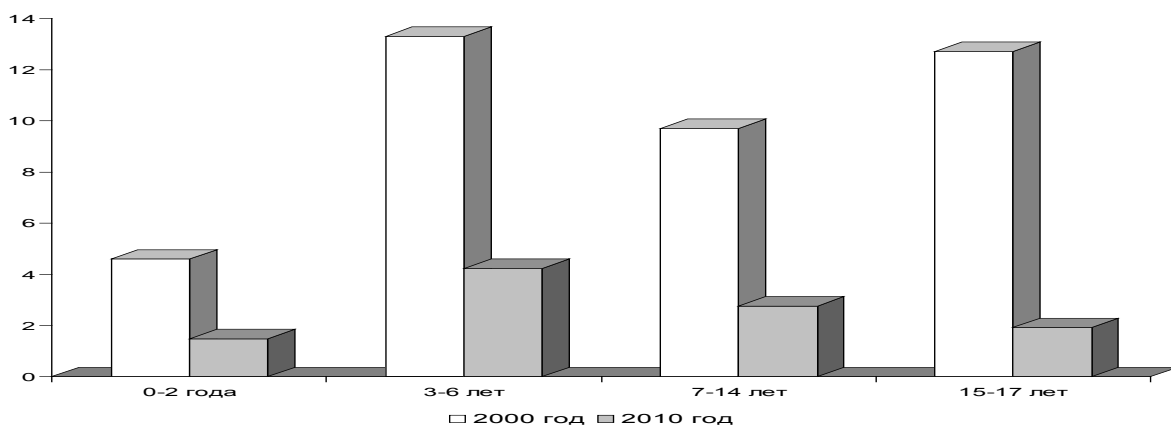


Рисунок 28 - Возрастная структура заболеваемости КВЭ в 2000 г. в сравнении с 2010 г., пок.-ль на 100 тыс. детского населения.



**Клинико-эпидемиологические особенности заболеваемости КВЭ у привитых и непривитых детей.** Вакцинопрофилактика КВЭ обладает высокой эпидемиологической эффективностью [67,68,132,155]. В Свердловской области эффект вакцинации оценивается путем сравнения показателей заболеваемости КВЭ среди лиц, привитых и непривитых от КВЭ и расчета показателя эпидемиологической эффективности.

Как известно, ни один производитель вакцинных препаратов против КВЭ не гарантирует 100% защиту от заболевания, в связи с чем привитые лица могут болеть КВЭ, однако риск развития заболевания у привитых значительно ниже, чем у непривитых, а клиническое течение более легкое. Свердловская область также не является исключением, ежегодно на ее территории регистрируются случаи КВЭ среди лиц, имеющих в анамнезе данные о полном курсе прививок против КВЭ, однако их доля постоянно снижается, а разность между показателями заболеваемости КВЭ среди лиц, привитых и непривитых от КВЭ, возрастает. Данное обстоятельство находит свое подтверждение в динамике показателя эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики КВЭ, который, за период проведения универсальной плановой иммунизации детей в сочетании с массовой иммунизацией взрослых, вырос с 62,3% (в 2000 г.) до 97,6% (в 2010 г.).

Среди детей, заболевших КВЭ, наблюдается тенденция к снижению удельного веса привитых. Доля детей в заболеваемости КВЭ, не иммунных к вирусу, ежегодно увеличивается и стремится к 100%, как это наблюдалось в 2010 году, когда среди привитых детей не регистрировались случаи заболевания КВЭ. Показатели заболеваемости КВЭ среди непривитых детей, за изучаемый период колебались в пределах от  $5,4 \pm 1,3$  на 100 тыс. непривитых до  $27,6 \pm 3,7$  на 100 тыс. непривитых, в то время как у привитых от КВЭ детей отмечались единичные случаи КВЭ, а показатели заболеваемости составляли от  $6,7 \pm 1,9$  на 100 тыс. привитых до 0,0, табл. 18.

Таблица 18 - Сравнительная оценка заболеваемости КВЭ среди привитых и непривитых против КВЭ детей до 14 лет за период 2000-2010 г.г.

год	Заболевшие КВЭ					Всего привитых	Всего непривитых	Заб-ть привитых на 100 тыс. привитых		Заб-ть непривитых на 100 тыс. непривитых		эпид эф.-ть
	всего	привитые		непривитые				±m	±m			
		абс.	абс	%	абс.					%		
2000	45	6	13,3	39	86,7	24405	22550	2,5	1,0	20,0	3,0	87,7
2001	34	6	17,6	28	82,4	23858	20395	2,5	1,0	16,7	2,9	84,9
2002	30	7	23,3	23	76,7	20956	20903	3,3	1,3	14,4	2,6	76,7
2003	55	12	21,8	43	78,2	17875	19937	6,7	1,9	27,6	3,7	75,7
2004	29	5	17,2	24	82,8	18458	36732	2,7	1,2	7,9	1,5	65,7
2005	45	10	22,2	35	77,8	21995	37873	4,5	1,4	11,9	1,8	61,7
2006	22	4	18,2	18	81,8	21442	32098	1,9	0,9	6,9	1,5	72,8
2007	29	3	10,3	26	89,7	22330	32523	1,3	0,8	8,9	1,7	84,9
2008	22	3	13,6	19	86,4	23184	32261	1,3	0,7	6,8	1,5	81,0
2009	19	2	10,5	17	89,5	24826	32517	0,8	0,6	5,8	1,3	86,2
2010	18	0	0,0	18	100,0	26588	33296	0,0	0,0	5,4	1,3	100,

Таким образом, вакцинопрофилактика КВЭ среди детей до 14 лет, имеет высокую эпидемиологическую эффективность.

Для более достоверной оценки эпидемиологической эффективности нами были рассчитаны показатели заболеваемости КВЭ среди детей до 14 лет, привитых и непривитых от КВЭ по отношению к группе высокого риска по заболеванию КВЭ – пострадавших от укусов клещами. В результате анализа полученных данных выявлено, что привитые, пострадавшие от нападения клещей болеют в 5 раз реже непривитых, укушенных клещами, а показатель эпидемиологической эффективности ежегодно увеличивается (с 87,4% в 2001 г., до 100,0% в 2010 г.) пропорционально увеличению показателей привитости детского населения Свердловской области (табл. 19).

Помимо эпидемиологической эффективности противоклещевых вакцин прослеживается и клиническая эффективность. Так, за 11 лет, дети, имеющие в анамнезе профилактические прививки против КВЭ, болели преимущественно лихорадочными формами, на долю которых пришлось  $87,6 \pm 4,5\%$  от числа всех заболевших, больные менингеальными формами

составили  $10,7 \pm 4,2\%$ , очаговыми –  $1,9 \pm 1,9\%$ , разница между этими показателями существенна ( $p < 0,05$ ).

Таблица 19 - Сравнительная оценка заболеваемости КВЭ среди детей до 14 лет, привитых и непривитых против КВЭ по отношению к детям, укушенным клещами привитым и непривитым против КВЭ за период 2001-2010 г.г.

год	Заболевшие			Число лиц, пострадавших от нападения клещей		Заб-ть привитых на 10 тыс. укушенных привитых	Заб-ть непривитых на 10 тыс. укушенных непривитых	Эпид. эффективность (%)
	всего	в т.ч. привитые	в т.ч. непривитые	в т.ч. привитых	в т.ч. непривитые, без иммуноглобулинопрофилактики			
2001	34	6	28	1602	942	$37,5 \pm 15,3$	$297,2 \pm 56,2$	87,4
2002	30	7	23	1243	594	$56,3 \pm 21,3$	$387,2 \pm 80,7$	85,5
2003	55	12	43	1395	678	$86,0 \pm 24,8$	$634,2 \pm 96,7$	86,4
2004	29	5	24	1282	574	$39,0 \pm 17,4$	$418,1 \pm 85,3$	90,7
2005	45	10	35	1270	637	$78,7 \pm 24,9$	$549,5 \pm 92,9$	85,7
2006	22	4	18	966	381	$41,4 \pm 20,7$	$472,4 \pm 111,4$	91,2
2007	29	3	26	1281	392	$23,4 \pm 13,5$	$663,3 \pm 130,7$	96,5
2008	22	3	19	1290	404	$23,3 \pm 13,4$	$470,3 \pm 107,9$	95,1
2009	19	2	17	1505	381	$13,3 \pm 9,4$	$446,2 \pm 108,2$	97,0
2010	18	0	18	1330	326	$0,0 \pm 0$	$552,1 \pm 130,1$	100,0

Удельный вес лихорадочных форм в течение данного периода отмечался в интервале от  $81,1 \pm 4,6\%$  до  $100,0\%$ , разница достоверна ( $p < 0,05$ ), менингеальных - от  $0,0\%$  до  $18,8 \pm 9,8\%$ , разница существенна ( $p < 0,05$ ), очаговых – от  $0,0\%$  до  $5,9 \pm 5,7\%$ , разница не существенна ( $p > 0,05$ ).

В структуре клинических форм КВЭ у привитых детей, как и у всего населения, преобладают лихорадочные формы –  $86,2 \pm 14,2\%$ , менингеальные формы составляют  $12,3 \pm 13,5\%$ , очаговые -  $3,0 \pm 7,0\%$ , при этом за весь период наблюдений зарегистрировано 5 менингеальных форм среди детей до 14 лет (табл. 20).

Таблица 20 - Структура клинических форм у привитых детей до 14 лет заболевших КЭ с 2000 по 2010 г.г.

год	итого	Лихорадочная форма			Менингеальная форма			Очаговая форма		
	абс.	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$
2000	8	8	100	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
2001	7	6	85,7	13,2	1	14,3	13,2	0	0	0,0
2002	11	8	72,7	13,4	3	27,3	13,4	0	0	0,0
2003	12	11	91,7	8,0	1	8,3	8,0	0	0	0,0
2004	5	5	100	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
2005	10	9	90	9,5	1	10	9,5	0	0	0,0
2006	4	4	100	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
2007	2	0	0	0,0	2	100	0,0	0	0	0,0
2008	3	3	100	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
2009	2	2	100	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
2010	0	0	0	0,0	0	0	0,0	0	0	0,0
<b>СМУ</b>	6	5	<b>86,2</b>	<b>14,2</b>	1	<b>12,3</b>	<b>12,1</b>	0	0,0	0,0

Клиническое течение КВЭ у непривитых жителей области характеризуется большей тяжестью, среди этой группы лиц, регистрируется до  $26,6 \pm 2,8\%$  менингеальных форм,  $7,9 \pm 1,7\%$  очаговых форм. За последние два года отмечается резкое увеличение доли очаговых форм в структуре клинической картины КВЭ у лиц, непривитых против КВЭ (2009 г. –  $12,8 \pm 2,4\%$ , 2010 г. –  $17,1 \pm 3,4\%$ ).

Среди детского населения, непривитого от КВЭ, основной вклад в структуре клинических форм принадлежит лихорадочным и менингеальным формам –  $55,8 \pm 9,5\%$  и  $42,2 \pm 9,4\%$  соответственно, разница недостоверна,  $p > 0,05$ . Однако в отдельные годы (2001 г., 2002 г., 2009 г., 2010 г.) удельный вес менингеальных форм равен или преобладает над долей лихорадочных, табл. 21.

Клиническая структура КВЭ среди привитых и непривитых отличается тем, что у лиц, имеющих полный курс иммунизации, удельный вес лихорадочных форм выше и составляет  $86,2 \pm 14,2\%$  против  $55,8 \pm 9,5\%$  - у непривитых, разница достоверна ( $p < 0,05$ ), доля менингеальных форм

заболевших КВЭ непривитых ( $42,2 \pm 9,4\%$ ) значительно выше, чем у привитых ( $12,3 \pm 12,1\%$ ), разница между ними существенна ( $p < 0,05$ ), очаговые формы среди привитых не регистрируются, у непривитых лиц очаговые формы составляют  $4,1 \pm 3,8\%$  ( $p < 0,05$ ).

Таблица 21 Структура клинических форм у непривитых детей, заболевших КЭ с 2000 по 2010 г.г.

год	лихорадочная форма			менингеальная форма			очаговая форма			
	абс.	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$	абс.	%	$\pm m$
2000	50	27	54	7,0	22	44	7,0	1	25	6,1
2001	35	17	48,6	8,4	17	48,6	8,4	1	2,9	2,8
2002	32	12	37,5	8,6	20	62,5	8,6	0	0	0,0
2003	42	29	69	7,1	11	26,2	6,8	2	4,8	3,3
2004	24	15	62,5	9,9	8	33,3	9,6	1	4,2	4,1
2005	30	17	56,7	9,0	13	43,3	9,0	0	0	0,0
2006	17	10	58,8	11,9	7	41,2	11,9	0	0	0,0
2007	25	17	68	9,3	8	32	9,3	0	0	0,0
2008	19	13	68,4	10,7	6	31,6	10,7	0	0	0,0
2009	12	5	41,7	14,2	6	50	14,4	1	8,3	8,0
2010	15	6	40	12,6	9	60	12,6	0	0	0,0
<b>СМУ</b>	<b>27</b>	<b>15</b>	<b>55,8</b>	<b>9,5</b>	<b>12</b>	<b>42,2</b>	<b>9,4</b>	<b>1</b>	<b>4,1</b>	<b>3,8</b>

Клиническое течение КВЭ у детей привитых и непривитых против КВЭ имеет некоторые особенности:

- структура клинических форм КВЭ у привитых детей распределяется по тому же принципу, как и у всего населения в целом – с преобладанием доли лихорадочных форм и регистрацией единичных случаев менингеальных и очаговых форм заболевания,

- в группе непривитых детей также регистрируются единичные случаи очаговых форм, однако, среди них резко возрастает число менингеальных форм, удельный вес которых, в отдельные годы, выше доли лихорадочных форм.

Таким образом, привитые против КВЭ болеют преимущественно легкими формами КВЭ, тогда как у непривитых заболевших КВЭ преобладают тяжелые формы (менингеальные и очаговые).

В результате реализации программы массовой иммунопрофилактики КВЭ в Свердловской области ежегодно растут показатели коллективного иммунитета к КВЭ. К 2010 г. охват прививками достиг 80%, привитость и иммунная прослойка – 74%. В результате с 1996 года наметилась тенденция к снижению заболеваемости КВЭ со среднегодовым темпом 11,7%. Отмечена высокая эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики во всех возрастных группах, показатель которой в 2010 году составил 97,6% среди всего населения и 100% среди детей до 14 лет. Привитые против КВЭ болеют преимущественно лихорадочными формами  $87,6 \pm 4,5\%$ , что в 1,3 раза выше, чем у непривитых, удельный вес менингеальных и очаговых форм у детей, привитых против КВЭ, составляет 10,7% и 1,9%, что в 2,5 и 4,1 раза ниже показателей непривитых. Среди заболевших КВЭ, имеющих полный курс прививок против КВЭ не регистрируются летальные исходы.

Наиболее эффективной тактикой, которая позволяет снизить заболеваемость и уменьшить количество тяжелых форм у детей, является – универсальная иммунизация против КВЭ детей в календарные сроки.

#### **4.2.3. Иммунологическая эффективность вакцин против КВЭ, применяемых в практике здравоохранения**

Целью данного исследования является - проведение изучения и сравнения динамики иммунного ответа при вакцинации четырьмя сертифицированными инактивированными вакцинами.

С целью изучения иммунологической эффективности используемых на территории области вакцин, была выбрана группа детей, непривитых и не болевших ранее КЭ (табл. 22).

Для иммунизации использовали следующие схемы:

- для вакцины производства ФГУП «ИПВЭ им. М.П.Чумакова РАМН», Россия – 0 -6-12 мес.;

- для вакцин «ФСМЕ ИММУН-Инжект» и «Энцекур» – 0-1-12 мес.

Вакцины вводили в дельтовидную мышцу плеча по 0,5 мл.

Таблица 22 - Количество детей, привитых против КЭ различными вакцинами в Свердловской области в 2004-2006 г.г.

Вид вакцины	Возраст детей	Территория	Подлежало вакцинации, чел.	Привито, чел.
Вакцина против КЭ производства ФГУП «ИПВЭ им. М.П.Чумакова РАМН», Россия	7-8 лет	Екатеринбург	125	119
«ФСМЕ ИММУН-Инжект», Австрия	7-8 лет	Новая Ляля	121	119
«Энцекур», Германия	12-13 лет	Первоуральск	123	118

Перед прививкой вакцинируемых осматривал врач, проводили термометрию. Результаты обследования заносили в журнал учета профилактических прививок и индивидуальную карту привитого против КВЭ. На каждого вакцинируемого заполняли индивидуальную карту привитого против КВЭ, куда помимо паспортных данных вносили данные эпидемиологического анамнеза, результаты осмотра врачом перед проведением прививки, результаты лабораторных исследований, данные о вакцинации (дата постановки, тип вакцины, серия, контрольный номер, срок годности и доза), а также учитывали реакции на прививку. Реакцию на прививку оценивали в день постановки и в течение последующих трех суток. Учитывали общие и местные реакции. Размеры гиперемии, уплотнения, инфильтрата указывали в мм, температуру записывали в градусах. Все реакции обозначали: 0-отсутствие; 1-слабая; 2-умеренная; 3-сильная.

Прививки проводили силами прививочных бригад, организованными на базе ЦГБ, в составе врача и медицинской сестры. Нами проведен анализ результатов вакцинации против КВЭ детей 7-13 лет и взрослых, иммунизированных с апреля 2002 г. по декабрь 2006 г.

Оценка иммунологической эффективности вакцинации против КВЭ проводилась в 2004-2006 гг. среди населения городов Свердловской области: Нижнего Тагила, Екатеринбурга, Новой Ляли и Первоуральска. На этих территориях вакцинация проводилась после предварительного скрининга на наличие IgG к вирусу КВЭ. В опыт по изучению иммунологической эффективности были взяты лица, серонегативные по этому маркеру. Количество лиц, охваченное предвакцинальным скринингом, составило 472. Оценка напряженности поствакцинального иммунного ответа проводилось у 431 человека, у которых определены титры Ig G в динамике. Привитые были обследованы через 1 мес. после первой, второй и третьей прививок.

После первой вакцинации препаратами российских производителей (московская и томская) антитела к КЭ были обнаружены более чем у половины вакцинированных -  $58,8\% \pm 4,5$  и  $73,3\% \pm 5,1$  соответственно. У иммунизированных вакциной «Энцеपुर» и вакциной «ФСМЕ ИММУН-инжект» доля лиц, имеющих антитела к КВЭ, составила  $13,6\% \pm 3,2$  и  $21,8\% \pm 3,8$  соответственно. После получения второй дозы препаратов более чем у 80% лиц обнаруживались антитела к КЭ. Исключение составили лица, получившие вакцину «Энцеपुर». Удельный вес лиц, ответивших образованием Ig G на введение препарата, составил  $60,2\% \pm 4,5$ . После проведения ревакцинации антитела к КВЭ были обнаружены более чем у 90% привитых (табл. 23).

У  $52,2\% \pm 7,7$  детей, получивших первую дозу препаратов, были обнаружены Ig G в титрах 1/100-1/200, после второй дозы большинство имели титры 1/400-1/800, а после получения 3-й дозы препаратов у  $73,4\% \pm 4,3$  были обнаружены титры 1/1600-1/6400.



Таблица 23 - Динамика появления Ig G в процессе вакцинации (сероконверсия)

Вид вакцины	Кол-во обследованных	После 1-й вакцинации		После 2-й вакцинации		После 1-й ревакцинации	
		абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
вакцина против КЭ производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П.Чумакова РАМН», Москва	119	70	58,8±4,5	99	83,2±3,4	118	99,2±0,8
«Энцекур», Германия	118	16	13,6±3,2	71	60,2±4,5	112	94,9±2,0
«ФСМЕ ИММУН-Инжект», Австрия	119	26	21,8±3,8	109	91,6±2,5	114	95,8±1,8

Нарастание титров антител при использовании вакцин различных производителей было неодинаковым (табл. 24).

После 1-й вакцинации вакциной, производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН», г. Москва и вакциной «ФСМЕ ИММУН-Инжект», Австрия у большинства вакцинированных обнаруживались антитела в титрах 1/100-1/200 (60%±5,9 и 84,6%±7,1 соответственно). При использовании вакцины «Энцекур», Германия у большинства обнаруживались антитела в более высоких титрах 1/400-1/800 (43,6%±6,7 и 50%±12,5 соответственно). После 2-й вакцинации у большинства регистрировались титры 1/400-1/800: после вакцины производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН», г. Москва - у 44,4%±5,0, после вакцины «ФСМЕ ИММУН-Инжект» - 41,3%±4,7. После получения 2-й дозы вакцины «ФСМЕ ИММУН-Инжект» значительно увеличилась доля лиц с титром IgG 1/1600-1/6400 – от 3,8% ±3,7 после 1-й прививки, до 40,4%±4,7 после 2-й. После 3-й прививки у большинства регистрировались антитела в титрах 1/1600-1/6400. Наибольший удельный вес был в группе лиц, привитых вакциной ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН», г. Москва - 90,7%±2,7, тогда как самая меньшая доля с такими титрами была у лиц, привитых австрийской вакциной - 49,1%±4,7 (табл. 24).

Таблица 24 - Высота титров антител у привитых против КВЭ, (%)

Название вакцины	Титры	После 1-й прививки	После 2-й прививки	После 3-й прививки
Производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН», Москва	1/100-1/200	60±5,9	31,3±4,7	2,5±1,4
	1/400-1/800	32,9±5,6	44,4±5,0	6,8±2,3
	1/1600-1/6400	7,1±3,1	24,2±4,3	90,7±2,7
«Энцекур», Германия	1/100-1/200	12,5±8,3	46,5±5,9	3,6±1,8
	1/400-1/800	50±12,5	35,2±5,7	22,3±3,9
	1/1600-1/6400	37,5±12,1	18,3±4,6	74,1±4,1
FSME-IMMUN inject, Австрия	1/100-1/200	84,6±7,1	18,3±3,7	5,3±2,1
	1/400-1/800	11,5±6,3	41,3±4,7	45,6±4,7
	1/1600-1/6400	3,8±3,7	40,4±4,7	49,1±4,7

Таким образом, все исследуемые вакцины обладают высокой иммунологической активностью. После введения трех доз вакцин средний уровень сероконверсии достигает 97%: у привитых вакциной ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН», г. Москва – 99,2%, «ФСМЕ ИММУН-Инжект» - 95,8%, «Энцекур» - 94,9%. Средняя геометрическая титра антител у привитых составила 400 у привитых вакциной ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН», г. Москва, 720 - «ФСМЕ ИММУН-Инжект», 969 - «Энцекур» (рис. 29).

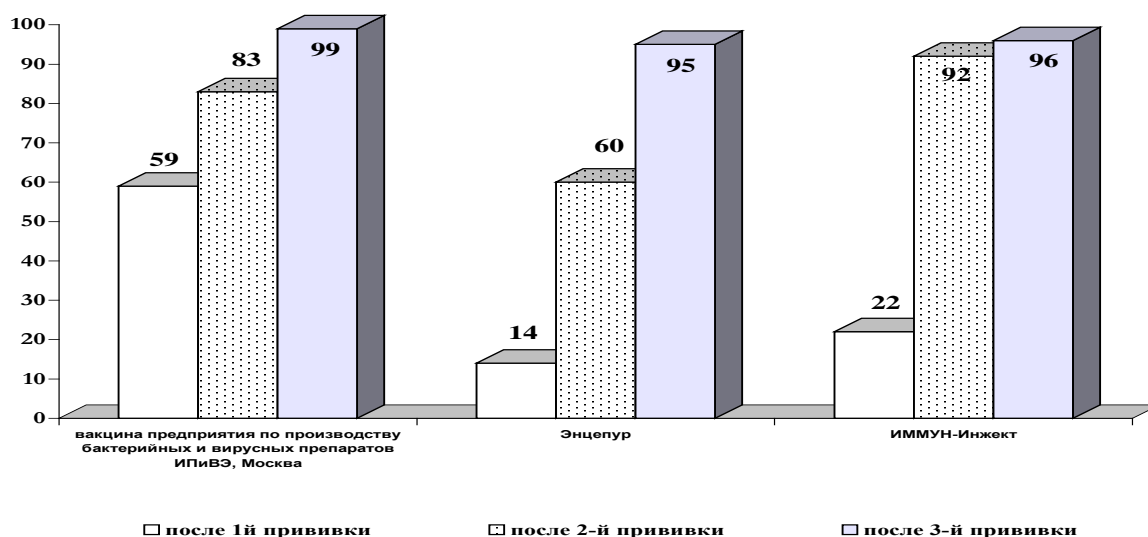


Рисунок 29 - Динамика среднегеометрических титров Ig класса G к вирусу КЭ на разных этапах иммунизации различными вакцинами КВЭ, среди серопозитивных, Ед/мл.

## **Результаты исследования иммунологической эффективности вакцины «Энцекур детский»**

Исследование иммуногенной активности вакцины «Энцекур детский» проводилось у детей одной возрастной группы с 15 месяцев до 3 лет на базе МУ «Детская городская больница № 5» г. Екатеринбург- поликлиника № 1, № 2, МУЗ «Детская городская больница» г. Краснотурьинск, МУЗ «Детская городская больница № 2» г. Каменск-Уральский, МУ «Детская городская больница № 10» - поликлиника № 3 г. Екатеринбург. Исследование образцов сывороток крови проводилось на базе вирусологического отделения лаборатории контроля биологических факторов ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области».

В соответствии с критериями включения, дети в возрасте с 15 месяцев до 3-х лет включительно – были вакцинированы трехкратно (по схеме 0 день- 28 день – 10 мес.) вакциной клещевого энцефалита, культуральной, инактивированной, очищенной с адьювантом «Энцекур детский». Иммунизации подлежали дети не болевшие КВЭ, ранее непривитые против КВЭ, чьи родители подписали информированное согласие на проведение исследования, не имеющие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению препарата, отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению препарата. В ходе проведения исследования осуществлялся серологический контроль уровня IgG у привитых, т.е. изучение динамики становления иммунитета к клещевому вирусному энцефалиту в процессе вакцинации: кровь для исследования отбирается в день первого визита до вакцинации, через 14 дней после постановки 2 прививки (42 день), через 10 месяцев после второй прививки (300 день) в день проведения 3-й прививки, через 3 недели после 3-й прививки (321 день).

В условиях проводимого исследования оценивалась напряженность постпрививочного иммунитета у детей, получивших полный курс

профилактических прививок (три прививки) вакцины «Энцекур детский» в течение 12 месяцев.

Через 1 месяц после первой прививки в день постановки второй прививки перед вакцинацией ребенок осматривался врачом, проводилась термометрия и иммунизация. Через 14 дней после второй прививки проводился забор крови из вены для определения уровня антител к КВЭ и оценки уровня напряженности иммунитета к КВЭ. Через 10 месяцев после второй прививки в день постановки третьей прививки перед вакцинацией ребенок осматривался, проводилась термометрия, забиралась кровь из вены для определения уровня антител к КВЭ. Через 21 день после третьей прививки проводился забор крови из вены для определения уровня антител к КВЭ и оценки уровня напряженности иммунитета к КВЭ.

В исследование были включены 28 ( $41,2 \pm 9,3\%$ ) девочек и 40 ( $58,8 \pm 7,8\%$ ) мальчиков.

Результаты по оценке иммунологической активности вакцины «Энцекур» среди детей 15 месяцев – 3 лет, привитых по стандартной схеме: через 14 дней после второй прививки у исходно серонегативных участников уровень серопротекции по IgG к вирусу клещевого энцефалита –  $69,1 \pm 5,6\%$ , через 10 месяцев после второй прививки (перед постановкой третьей)  $20,6 \pm 4,9\%$ , через 21 день после третьей прививки –  $92,6 \pm 3,2\%$  (табл. 25).

Таблица 25 - Показатель серопротекции по антителам к ВКЭ у детей, привитых вакциной «Энцекур (обычная схема иммунизации)

Группа	N	n	СП	$\pm m$	НП	ВП
До прививки	68	0	-	-	-	-
Через 14 дней после второй	68	47	69,1	5,6	57,9	80,3
Через 10 мес. после второй	68	14	20,6	4,9	10,8	30,4
Через 21 день после третьей	68	63	92,6	3,2	86,2	99,0

Уровень сероконверсии у детей на 14 день после второй вакцинирующей прививки составил  $33,8 \pm 5,78\%$ , через 10 месяцев после

второй прививки (в день постановки третьей прививки) уровень сероконверсии снизился до  $4,4 \pm 2,5\%$ , через 21 день после третьей прививки уровень сероконверсии увеличился до  $79,4 \pm 4,9\%$ , кратность нарастания титров антител – 339, 156 и 983 раза, соответственно (табл. 26).

Таблица 26 -Результаты исследования сывороток крови у детей, привитых вакциной «Энцеपुर» (обычная схема иммунизации)

Сроки отбора сывороток крови	Число сывороток	Сероконверсия (число лиц с 4- кратным приростом ат)		Кратность нарастания титров ат
		абс.	% $\pm$ m	
Через 14 дней после второй прививки	68	23	$33,8 \pm 5,7$	339
Через 10 мес. после второй прививки	68	3	$4,4 \pm 2,5$	156
Через 21 день после третьей прививки	68	54	$79,4 \pm 4,9$	983

Средняя геометрическая тира антител (Ig G) к вирусу клещевого энцефалита, рассчитанная на общее количество детей (как с положительным (появление антител к вирусу клещевого энцефалита в титре  $\geq 100$  Ед/мл и выше), так и с отрицательным значением (титр менее 1/100 Ед/мл)), привитых вакциной «Энцеपुर» по обычной схеме через 14 дней после второй прививки составила 56 и 339, соответственно; через 10 месяцев – 3 и 156; через 21 день после третьей прививки – 593 и 983, соответственно (табл. 27).

Оценка реактогенности вакцины «Энцеपुर» в группе привитых детей проводилась на основании данных, полученных путем активного опроса родителей привитых детей. Случаев нежелательных явлений, которые соответствовали бы критериям серьезности, у детей зарегистрировано не было.

Таблица 27 - Количество серопозитивных участников и среднегеометрические титры Ig класса G к вирусу КЭ у детей, привитых вакциной «Энцеपुर», по стандартной схеме на разных сроках иммунизации

Группа	Временная точка	N	n	%	$\pm m$	НП	ВП	СГТ	СГТ1
Энцекур	До вакцинации	68	0	-	-	-		1	0
	Через 14 дней после второй прививки	68	47	69,1	5,6	57,9	80,3	56	339
	Через 10 мес. после второй прививки	68	14	20,6	4,9	10,8	30,4	3	156
	Через 21 день после третьей прививки	68	63	92,6	3,2	86,2	99,0	593	983

Полученные данные у детей, привитых трехкратно по стандартной схеме, свидетельствуют, что вакцина «Энцекур» – является иммунологически активной при иммунизации ребенка по схеме (две вакцинирующих и одна ревакцинирующая), оказывает выраженное протективное действие, обладает высокой способностью индуцировать противовирусные антитела, а также является низко реактогенной и безопасной.

Внедрение на территории Свердловской области календаря профилактических прививок школьника в 2001 г., регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области в 2008 году, привело к увеличению уровня охвата прививками против КВЭ во всех возрастных группах, и особенно среди детей старше 7 лет, где в среднем уровень охвата составил 95%, среди детей дошкольного возраста охват вырос с 0 до 19,5%, что существенно повлияло на уровень заболеваемости КВЭ. Так, в 2010 г., по сравнению с 2000 г., показатели заболеваемости КВЭ снизились в 3 и более раза, а в возрастной группе 15-17 лет – в 7 раз.

Установлена высокая клиническая эффективность противоклещевых вакцин. Так, среди детского населения, не привитого от КВЭ, основной вклад в структуре клинических форм принадлежит лихорадочным и менингеальным формам –  $55,8 \pm 9,5\%$  и  $42,2 \pm 9,4\%$  соответственно,  $p > 0,05$ .

Результаты изучения иммунологической эффективности используемых на территории области вакцин, доказали, что все противоклещевые вакцины, зарегистрированные на территории Российской Федерации и используемые в Свердловской области, обладают высокой иммунологической активностью. После применения трех доз вакцин средний уровень сероконверсии достигает 97%, а титр IgG в 73,4% достигает уровня 1/1600-1/6400.

Иммунопрофилактика КВЭ (инфекции с трансмиссивным механизмом передачи) детского населения эндемичной территории является ведущим профилактическим мероприятием. Доказана достоверная разница заболеваемости детей в допрививочный и прививочный период. По мере нарастания уровня привитости, установлено снижение заболеваемости, уменьшение числа тяжелых форм и летальных исходов.

#### **4.3. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности различных стратегий и тактик иммунизации детей против гепатита А**

Территория Свердловской области до 1999 года традиционно относилась к регионам с высокой заболеваемостью гепатитом А и выраженной цикличностью развития эпидпроцесса. В половине административных территорий среднемноголетние уровни заболеваемости превышали показатель 100 на 100 тыс. населения.

В возрастной структуре заболевших наибольший удельный вес занимала группа детей 3-6 (особенно организованных) и 7-17 лет, превышая в 2,3 и 3,9 раза, соответственно, уровень заболеваемости в группе 18 лет и старше.

В целях изучения особенностей эпидемического процесса при вирусном гепатите А среди населения Свердловской области и оценки клинико-эпидемиологической эффективности различных тактик иммунизации (вакцинация декретированного населения, по эпидпоказаниям в целях купирования вспышек заболевания ВГА в организованных коллективах, плановая иммунизация детей в рамках регионального календаря школьника) многолетняя динамика заболеваемости вирусным гепатитом А нами была разделена на четыре периода (рис. 30):

- первый (допрививочный) - с 1988 до 1999 г.г.,
- второй - с 2000 по 2003 г.г.,
- третий - с 2004 по 2008 г.г.,
- четвертый - с 2009 по 2010 г.г.

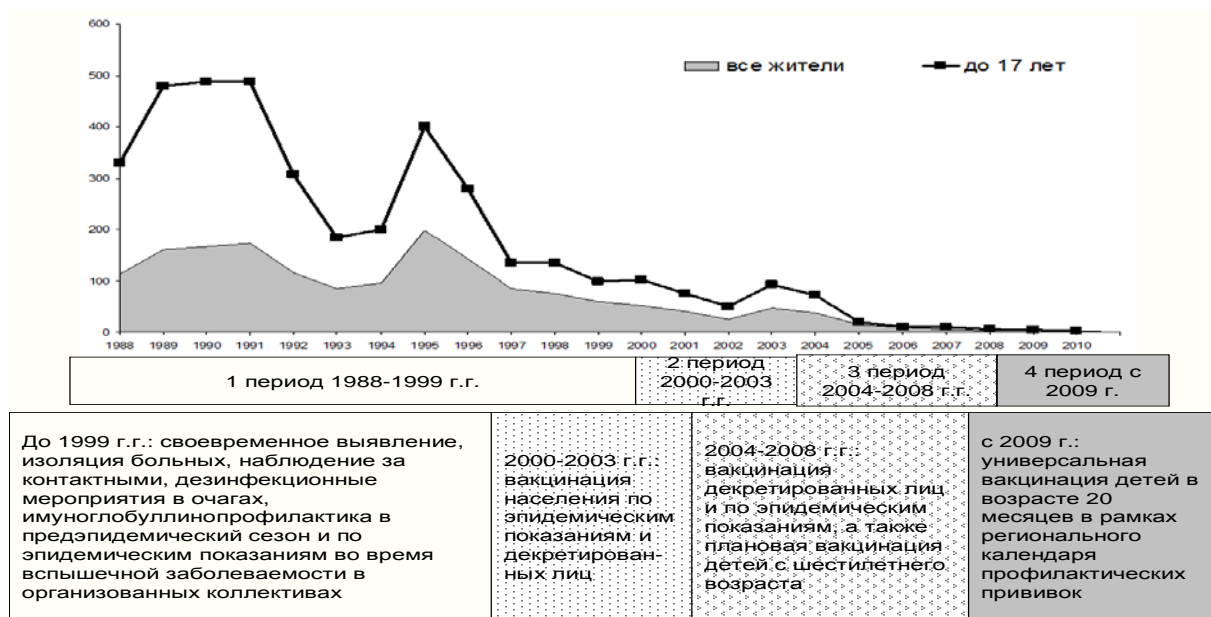


Рисунок 30 – Динамика заболеваемости ГА в Свердловской области (пок-ль на 100 тыс. детского населения).

Такое разделение нам представляется обоснованным, т.к. отличается не только уровнем заболеваемости и особенностями эпидемического процесса в различных возрастных группах, а также тактикой иммунопрофилактики.

До 1999 года основные профилактические мероприятия сводились к своевременному выявлению, изоляции больных, наблюдению за



контактными, дезинфекционным мероприятиям в очагах, иммуноглобулинопрофилактике в предэпидемический сезон и по эпидемическим показаниям во время вспышечной заболеваемости в организованных коллективах.

Во второй период с 2000 по 2003 г.г. – с появлением вакцины, была начата вакцинация населения по эпидемическим показаниям и вакцинация декретированных лиц.

Третий период с 2004 по 2008 г.г. отличался тем, что кроме вакцинации декретированных лиц и вакцинации по эпидемическим показаниям, стала проводиться плановая вакцинация детей с шестилетнего возраста.

С четвертого периода (2009-2010 г.г.) вводится регламентированная вакцинация детей в возрасте 20 месяцев в рамках регионального календаря профилактических прививок (приказ Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области от 24.11.2008г. № 2095-П, № 01-01-01-01/453 «Об утверждении Регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области»), продолжается иммунизация детей 6-летнего возраста, декретированных лиц, а также вакцинация по эпидемическим показаниям.

Первый период (1988 - 1999 г.г.) характеризовался: цикличностью, сезонностью, высоким уровнем заболеваемости, с максимальными показателями среди детей 3-6 и 7-17 лет. Заболеваемость гепатитом А регистрировалась среди населения всех административных территорий Свердловской области и регулировалась уровнем постинфекционного популяционного иммунитета, т.е. саморегулировалась.

В допрививочный период по области зарегистрировано 68,9 тыс. случаев заболевания ГА (среднемноголетний показатель заболеваемости за период с 1988 по 1999 г.г. составил  $1475,9 \pm 5,6$  на 100 тыс. населения). В 24-х муниципальных образованиях показатель заболеваемости превышал

среднеобластной, в том числе в 7-ми – в 1,5 раза и более. В возрастной структуре заболевших первое место занимали дети 3–6 лет (показатель заболеваемости  $4259 \pm 39,6$  на 100 тыс. контингента), второе – дети 7–17 лет (показатель заболеваемости  $4056 \pm 26,9$  на 100 тыс. контингента) и третье – дети 1–2 лет ( $1193 \pm 30,9$  на 100 тыс. контингента), затем взрослые и дети до года –  $930,4 \pm 5,0$  и  $367,9 \pm 26,0$  на 100 тыс. контингента, соответственно.

В допрививочный период нами была изучена напряженность популяционного иммунитета к вирусу гепатита А среди детей города Екатеринбурга, в котором проживает 28,6% населения области (1334,3 тыс. человек). Было исследовано 594 сыворотки крови, антитела к вирусу гепатита А были выявлены у  $29,3 \pm 1,9\%$  обследованных (табл. 28).

Таблица 28 - Частота выявления антител к вирусу гепатита А (анти-ВГА) в различных возрастных группах населения г. Екатеринбурга в 2000 году

Возраст	до 1 года	1-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет	Всего
обследовано	100	101	114	210	69	594
серопозитивные (абс.)	71	15	21	46	21	174
серопозитивные (%)	71,0	14,9	18,4	21,9	30,4	29,3
$\pm m$	4,5	3,5	3,6	2,9	5,5	1,9

Самый высокий процент выявления анти-ВГА-ат был в группе детей в возрасте до 1-го года - антитела обнаружены у  $71,0 \pm 4,5\%$  обследованных. У детей 15-17 лет в  $30,4 \pm 5,5\%$  определялись антитела к ВГА. Среди детей с 1-го года до 14 лет, включительно, чаще всего с вирусом ГА встречались дети 7-14 лет, антитела выявлены у  $21,9 \pm 2,9\%$  обследованных, затем идут дети 3-6 лет ( $18,4 \pm 3,6\%$  имели антитела к вирусу) и дети 1-2 лет ( $14,9 \pm 3,5\%$ ) (рис. 31). Высокая доля детей первого года жизни, имеющих антитела к ВГА, объясняется наличием «материнских» антител.

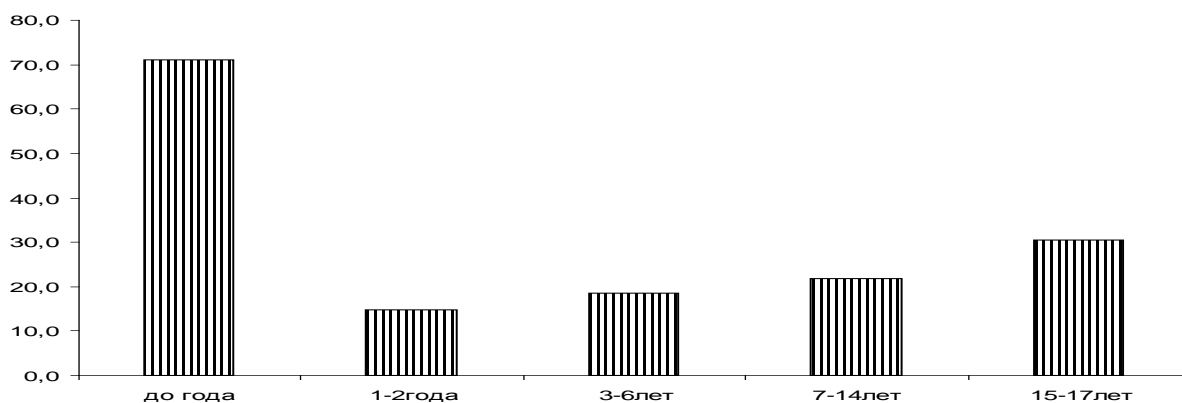


Рисунок 31 - Возрастная структура выявления анти-ВГА среди детей г. Екатеринбурга в 2000 году.

Из числа серопозитивных участников исследования (дети, у которых определялись антитела) была выделена группа детей с титром антител 20 МЕ/л и более –  $41,7 \pm 1,5\%$  от числа обследованных (табл. 29).

Таблица 29 - Частота выявления антител к вирусу гепатита А (анти-ВГА) в защитном титре (20 МЕ/л и более) различных возрастных группах населения г. Екатеринбурга в 2000 году

Возраст	до 1 года	1-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет	Всего
обследовано	100	101	114	210	69	594
количество лиц с титром 20МЕ/л и более (абс.)	62	11	18	44	19	154
доля детей с титром 20МЕ/л и более (%)	62,0	10,9	15,8	21,0	27,5	25,9
$\pm m$	4,9	3,1	3,4	2,8	5,4	1,8

Полученные результаты соответствуют данным табл. 28: наибольшее число детей ( $62,0 \pm 4,9\%$ ), имеющих защитные титры антител, в группе до года, наименьшее ( $10,9 \pm 3,1\%$ ) – в группе дети 1-2 года.

Дети, имеющие антитела к вирусу ГА в концентрации 20 МЕ/л и более, были разбиты на 2 группы: с титром антител 20-79 МЕ/л, 80 МЕ/л и более (табл. 30).

Таблица 30 - Количественное распределение содержания антител к вирусу ГА среди жителей г. Екатеринбурга

Возраст		до 1 года	1-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет	всего
Число детей, имеющих ат к вирусу ГА		71	15	21	46	21	174
до 20 МЕ/л	абс.	9	4	3	2	2	20
	% от обследов.	12,7	26,7	14,3	4,3	9,5	11,5
	$\pm m$	3,9	11,4	7,6	3,0	6,4	2,4
20-79 МЕ/л	абс.	10	3	4	8	3	28
	% от обследов.	14,1	20,0	19,0	17,4	14,3	16,1
	$\pm m$	4,1	10,3	8,6	5,6	7,6	2,8
80МЕ/л и более	абс.	52	8	14	36	16	126
	% от обследов.	73,2	53,3	66,7	78,3	76,2	72,4
	$\pm m$	5,3	12,9	10,3	6,1	9,3	3,4

Среди всей группы обследованных - антитела в высоких концентрациях (80 МЕ/л и более) имели  $72,4 \pm 3,4\%$ , в концентрации 20-79 МЕ/л –  $16,1 \pm 2,8\%$  обследованных детей.

Среди детей 15-17 лет  $76,2 \pm 9,3\%$  обследованных (от числа лиц, имеющих антитела к вирусу ГА) имели антитела к вирусу ГА в концентрации 80 МЕ/л и более;  $14,3 \pm 7,6\%$  обследованных - в концентрации 20-79 МЕ/л.

Дети 7-14 лет имели антитела к вирусу ГА в концентрации 80 МЕ/л и более и 20-79 МЕ/л –  $78,3 \pm 6,1\%$  и  $17,4 \pm 5,6\%$ , соответственно среди обследованных, соответственно, от числа лиц, имеющих антитела к вирусу ГА.

Среди детей 3-6 и 1-2 лет  $66,7 \pm 10,3\%$  и  $53,3 \pm 12,9\%$  обследованных, соответственно, имели антитела в концентрации 80 МЕ/л и более;  $19,0 \pm 8,6\%$  и  $20,0 \pm 10,3\%$  обследованных, соответственно - в концентрации 20-79 МЕ/л.

В группе детей до года антитела в высоких концентрациях (80 МЕ/л и более) имели  $73,2 \pm 5,3\%$  обследованных, в концентрации 20-79 МЕ/л –  $14,1 \pm 4,1\%$  обследованных.

При изучении частоты выявления антител к ВГА у детей в возрасте 1-6 лет, посещающих и не посещающих дошкольные образовательные

учреждения, и детей 7-14 лет, посещающих и не посещающих школы, различий не выявлено.

Разница между выявлением антител к ВГА в группе детей, посещающих детские дошкольные образовательные учреждения, и в группе детей, не посещающих детские дошкольные образовательные учреждения, статистически не достоверна:  $20,2 \pm 4,3\%$  и  $15,6 \pm 3,2\%$ , соответственно ( $p > 0,05$ ). Также отсутствует разница между выявлением доли серопозитивных к вирусу ГА среди детей, посещающих и не посещающих школы,  $20,2 \pm 2,9\%$  и  $40,4 \pm 15,5\%$ , соответственно.

Таким образом, первый (допрививочный) период характеризовался высоким уровнем заболеваемости ВГА, обусловленной вовлечением в эпидемический процесс детского населения: максимальные показатели регистрировались среди детей 3-6 и 7-14 лет; периодичностью (увеличение уровня заболеваемости каждые 3 года); сезонностью (увеличение уровня заболеваемости в августе/ сентябре); отсутствием защитных антител в крови у детей, высоким уровнем антител в крови у лиц в возрасте 18 лет и старше (антитела определялись в крови у  $64,1 \pm 2,2\%$  и более обследованных).

Второй период с 2000 по 2003 г.г. характеризовался появлением первой вакцины против гепатита А, вакцины «Хаврикс», зарегистрированной на территории Российской Федерации.

С 2000 по 2003 г.г. в области было зарегистрировано 7,5 тыс. случаев заболевания ( $163,2 \pm 1,9$  на 100 тыс. населения), что в 9 раз ниже уровня заболеваемости первого периода (1988 – 1999 год) ( $p < 0,05$ ). Среднеобластной показатель заболеваемости был превышен только в 16 муниципалитетах в отличие от предыдущего периода, в том числе в 5-ти – в 1,5 раза и более. В отличие от допрививочного уровня заболеваемость в данном периоде по возрастным группам распределилась следующим образом: в группе детей 7–17 лет заболеваемость составила  $390,2 \pm 8,9$  на 100 тыс. контингента, что в 10,4 раза ниже уровня заболеваемости в этой же возрастной группе в первый

период ( $p < 0,001$ ); затем идет возрастная группа 3–6 лет ( $271,0 \pm 12,6$  на 100 тыс. контингента, что ниже уровня заболеваемости в период с 1988 по 1999 год в 15,7 раза ( $p < 0,001$ )); третье место занимает возрастная группа - дети 1-2 лет ( $133,0 \pm 13,3$  на 100 тысяч контингента, что ниже предыдущего периода в 9 раз ( $p < 0,001$ )); далее – дети до года ( $62,2 \pm 13,6$  на 100 тыс. контингента, что в 5,9 раз ниже допрививочного периода ( $p < 0,05$ )). Доля детей до 6 лет, посещающих ДООУ, не снизилась и составила 57,0%.

Проведенный нами анализ заболеваемости каждой возрастной группы с разбивкой детей до 7 лет в период с 2001 по 2003 г.г., выявил наиболее пораженный возраст по заболеваемости ВГА – это возрастная группа детей 6-летнего возраста (табл. 31). В 2003 году уровень заболеваемости ГА в этой возрастной группе составил  $116,1 \pm 16,9$  на 100 тысяч контингента. Именно эта возрастная группа подлежала иммунизации против гепатита А в первую очередь.

Таблица 31 - Динамика заболеваемости ВГА у детей до 6-ти лет по возрастам

возраст	Заболеваемость ВГА					
	2001 год		2002 год		2003 год	
	пок-ль на 100 тыс. контингента	m	пок-ль на 100 тыс. контингента	m	пок-ль на 100 тыс. контингента	m
1 год	29,6	8,0	16,9	6,1	15,9	5,9
2 года	25,9	7,7	37,4	9,2	66,0	12,3
3 года	63,3	12,0	14,1	5,7	54,2	11,1
4 года	60,4	11,7	21,9	7,1	84,1	13,8
5 лет	69,1	12,8	62,8	12,2	158,9	19,4
6 лет	79,7	14,0	67,4	12,9	116,1	16,9

Второй период также характеризовался регистрацией высокого уровня вспышечной заболеваемости - 13 вспышек за 4 года: 2000 год (три вспышки – 79 пострадавших, из них 38% – дети до 17 лет), 2001 (три вспышки – 43 пострадавших, в т.ч. 65,1% – дети до 17 лет), 2002 (четыре вспышки – 67 пострадавших, из них 55,2% – дети до 17 лет), в 2003 год (три вспышки – 129 пострадавших, в т.ч. 65,9% – дети до 17 лет).

В целях изучения эффективности иммунизации детского населения против ГА в 2-х городах, крайне неблагополучных по уровню заболеваемости ГА, была проведена вакцинация части организованных детей, с последующим активным наблюдением в течение года за привитыми и непривитыми, в части выявления заболеваний ГА в этих группах.

Так, в городском округе Первоуральск в сентябре 2003 года был отмечен рост уровня заболеваемости ГА (показатель составил 122,1 на 100 тыс. населения), что в 6,3 раза выше аналогичного периода 2002 года ( $p < 0,05$ ). Было принято решение провести туровую вакцинацию детей в тех дошкольных учреждениях, где были зарегистрированы заносы инфекции. Всего в данных ДОУ (очагах инфекции) было привито 6289 детей, первая прививка была сделана в сентябре, вторая в марте (табл. 32). Группой сравнения стали дети, посещающие ДОУ, в которых не было заноса инфекции, общая численность детей из этой группы составила 153417 человек. В течение 12-ти месяцев, как за привитыми, так и не привитыми, проводилось активное наблюдение для выявления заболеваний ГА. За весь период наблюдения в группе привитых заболело 3 ребенка (через 3-12 дней после первой прививки, в т.ч. один после вакцинации препаратом «Хаврикс», два - «ГЕП-А-ин-ВАК»), в группе не привитых – 302 человека. Разница в показателях заболеваемости среди привитых и не привитых составила 4,1 раза, коэффициент эпидемиологической эффективности (КЭЭ) - 76%. Для вакцинации применялись вакцины: «Хаврикс» и «ГЕП-А-ин-ВАК».

Таблица 32 - Оценка эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики ГА в МО ГО Первоуральск по результатам первой вакцинации

Число привитых	Число не привитых	Заболело ГА (абс.)			Показатель заболеваемости ГА на 100 тыс.		КЭЭ, %
		всего	привитых	непривитых	привитых	непривитых	
6289	153417	305	3	302	47,7	196,8	76

Аналогичная работа была проведена в городском округе Карпинск в августе 2003 года на фоне крайне неблагоприятной эпидемиологической ситуации по заболеваемости ВГА среди всех групп населения, показатель заболеваемости составил 433,6 на 100 тысяч населения и превышал аналогичный период 2002 года в 53,8 раза ( $p < 0,05$ ). Прививки проводились в части ДООУ и школ, наиболее неблагоприятных по заболеваемости, там, где были выявлены единичные случаи заболевания. Было привито 1260 детей, первая доза поставлена в сентябре, вторая в марте, табл. 33. Наблюдение проводилось в течение года. Для вакцинации применялись вакцина «Хаврикс» и «ГЕП-А-ин-ВАК». За весь период наблюдения заболело 178 человек (табл. 33), в т.ч. 2-привитых (заболели после первой прививки – вакцинация проведена в инкубационный период), 176-непривитых. Показатель заболеваемости среди привитых составил 158,7 на 100 тыс. привитых, среди непривитых – 547,2 на 100 тыс. непривитых, коэффициент эпидемиологической эффективности составил 71,0%.

Таблица 33 - Оценка эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики ГА в МО ГО Карпинск по результатам первой вакцинации

Число привитых	Число непривитых	Заболело ГА (абс.)			Показатель заболеваемости ГА на 100 тыс.		КЭЭ %
		всего	привитых	непривитых	привитых	непривитых	
1260	32165	178	2	176	158,7	547,2	71,0

В целом, за период с 2000 по 2003 г.г. по области было вакцинировано по эпидпоказаниям, а также из профессиональных групп риска 52028 человек детского и взрослого населения. Охват населения к 2003 году составил  $1,3 \pm 0,05\%$ . Необычных реакций и осложнений на введение вакцин зарегистрировано не было.

Таким образом, доказана высокая эпидемиологическая эффективность иммунопрофилактики дошкольного и школьного возрастов, проводимая по эпидемическим показаниям и позволившая купировать вспышечную



заболеваемость гепатитом А. Данная тактика иммунизации позволяет не только контролировать вспышечную заболеваемость но и полностью исключить из педиатрической практики проведение иммуноглобулинопрофилактики как профилактической, так и с противоэпидемической целью. Однако, данная тактика не обеспечила дальнейшего снижения заболеваемости среди детского населения региона. Так, в группе детей 1-2 года и 3-6 лет заболеваемость к 2003 году выросла в 1,2 и 1,3 раза, соответственно, а в группе детей 6-летнего возраста в течение всего второго периода заболеваемость ВГА сохранялась на высоком уровне.

Поэтому в 2003 году в Свердловской области было принято решение о введении плановой иммунизации против вируса ГА среди детей шестилетнего возраста. Данное положение было утверждено постановлением Правительства Свердловской области от 23 декабря 2003 г. № 836-ПП «О профилактике гепатитов А и В в Свердловской области», постановлением главного государственного санитарного врача по Свердловской области от 18 марта 2003 г. № 01/2-12п «О проведении профилактических прививок против гепатита А по эпидемическим показаниям». Согласно этим документам все дети 6-летнего возраста, ранее не болевшие и не привитые против ВГА, подлежали вакцинации.

Таким образом, с 2004 года в динамике заболеваемости вирусным ГА начался третий период, характеризующийся проведением плановой иммунизации детей 6-летнего возраста, продолжением иммунизации декретированных групп населения, а также иммунизации по эпидемическим показаниям.

В третий период (2004-2008 г.г.) – зарегистрировано дальнейшее снижение уровня заболеваемости ГА во всех группах населения ( $p < 0,05$ ), табл. 34.

Однако, наиболее высоким уровнем заболеваемости, в сравнении с остальными группами детей, оставался уровень заболеваемости у детей в

возрасте 3–6 лет ( $126,6 \pm 8,6$  на 100 тыс. контингента, что ниже уровня заболеваемости в этой же возрастной группе в первый и во второй период в 33,6 и 2,1 раза, соответственно ( $p < 0,05$ )), на втором месте по уровню заболеваемости ВГА находятся дети 7-17 лет ( $125,6 \pm 5,3$  на 100 тыс. контингента – в 32,3 и 3,1 раза ниже уровня заболеваемости в допрививочный и второй период, соответственно ( $p < 0,05$ )), на третьем месте - дети 1-2 лет ( $95,2 \pm 10,2$  на 100 тысяч населения, что ниже допрививочного и второго периода в 12,5 и 1,4 раза, соответственно ( $p < 0,05$ )) и на последнем месте - дети до года ( $33,9 \pm 8,5$  на 100 тысяч контингента, ниже уровня заболеваемости в допрививочный период в 10,9 раз ( $p < 0,05$ ) и соответствует уровню заболеваемости второго периода) (табл. 34, рис. 32).

Таблица 34 - Динамика заболеваемости ВГА по периодам

Возрастная группа	Среднегодовалая заболеваемость ВГА	период		
		первый 1988-1999 г.г.	второй 2000-2003 г.г.	третий 2004-2008 г.г.
все жители	абс.	68976	7554	3235
	пок-ль	$1475,9 \pm 5,6$	$163,2 \pm 1,9$	$71,1 \pm 1,3$
до года	абс.	199	21	13
	пок-ль	$367,90 \pm 26,0$	$62,20 \pm 13,6$	$33,9 \pm 8,5$
1-2 лет	абс.	1551	100	76
	пок-ль	$1193,0 \pm 30,9$	$133,00 \pm 13,3$	$95,2 \pm 10,2$
3-6 лет	абс.	11704	465	196
	пок-ль	$4259,0 \pm 39,6$	$271,00 \pm 12,6$	$126,6 \pm 8,6$
7-17 лет	абс.	21217	1929	633
	пок-ль	$4056,0 \pm 26,9$	$390,20 \pm 8,9$	$125,6 \pm 5,3$

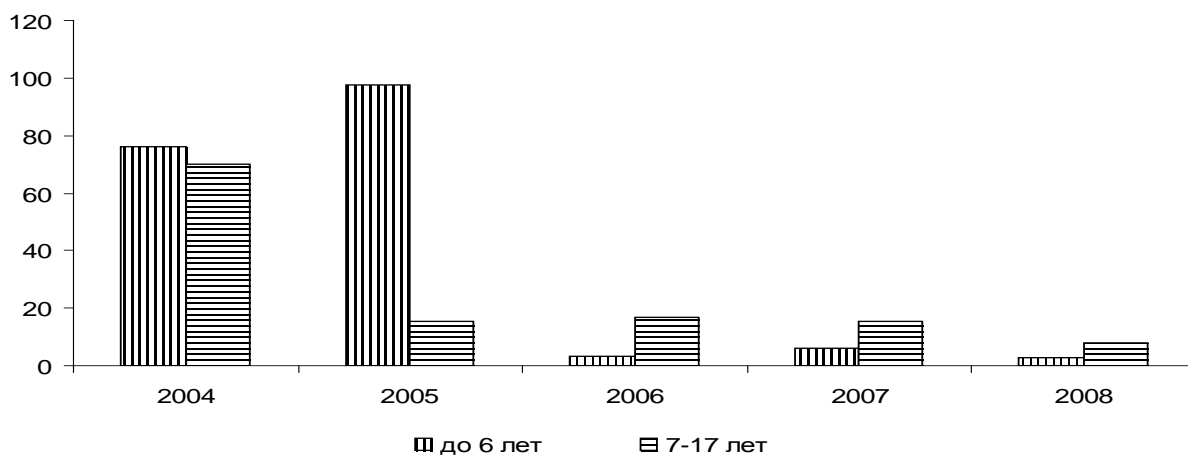


Рисунок 32 – Динамика заболеваемости ГА среди детей в Свердловской области (пок-ль на 100 тыс. детского населения).

Проведение плановой иммунизации детей 6-летнего возраста оказало существенное влияние на уровень заболеваемости ГА, и к 2008 году заболеваемость снизилась до показателя 3,5 на 100 тыс. населения. За пятилетний период в области было привито 521608 человек. По состоянию на 1 января 2009 года 9,1% населения Свердловской области было привито против ГА, иммунная прослойка составила – 9,3%, дети 3-6 лет охвачены прививками на 39,7%, 7-17 лет - на 34,5% (рис. 33).

В 26-ти муниципалитетах области этот показатель были еще выше. Например, в Асбестовском городском округе охват населения прививками против ВГА составил 11,9%, дети 3-6 лет и 7-17 лет охвачены прививками на 83,7% и 38,6%, соответственно. В городском округе Первоуральск прививками против ВГА охвачено 16,4% населения муниципалитета, дети 3-6 лет защищены на 66,5%, 7-17 лет - на 81,3%.

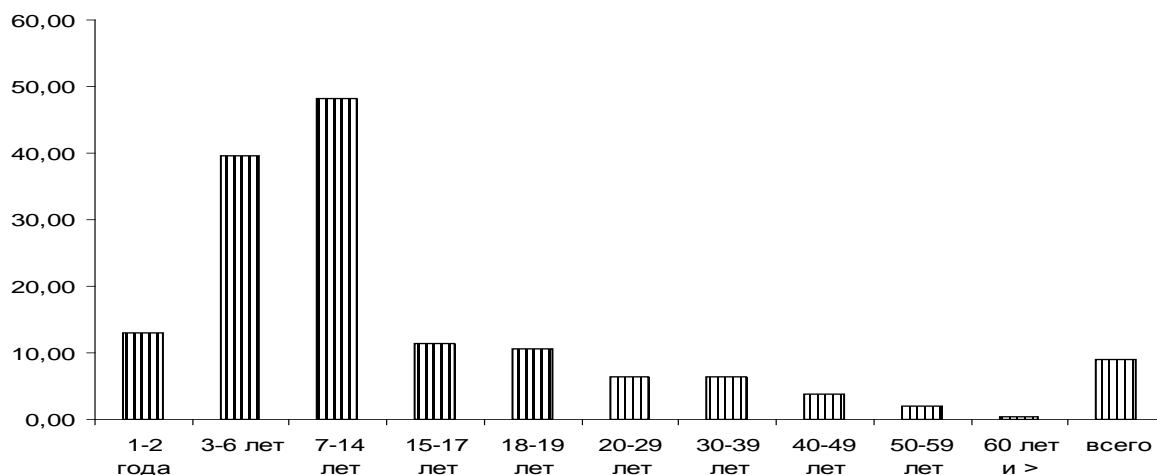


Рисунок 33 - Охват прививками против ВГА населения Свердловской области в разрезе возрастных групп по состоянию на 01.01.2009 г. (%)

В г. Екатеринбурге к 2008 году охват прививками против ВГА всего населения составил 13,3%, среди детей 3-6 и 7-17 лет 93,6% и 48,2%, соответственно.

Данная тактика иммунизации оказала популяционный эффект уже к 2008 году, позволив снизить уровень заболеваемости не только среди детей в возрасте 7-17 лет (в сравнении с 2003 годом – годом начала реализации программы иммунизации детей с 6-летнего возраста – уровень заболеваемости снизился в 13 раз), но и среди других групп населения, где уровень привитости был значительно ниже (табл. 35).

Таблица 35 - Повозрастная динамика заболеваемости ВГА

контингенты	2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	пок-ль на 100 тыс. детского контингента	±m	пок-ль на 100 тыс. детского контингента	±m	пок-ль на 100 тыс. детского контингента	±m	пок-ль на 100 тыс. детского контингента	±m	пок-ль на 100 тыс. детского контингента	±m	пок-ль на 100 тыс. детского контингента	±m
все жители	47,0	1,0	38,0	0,9	15,2	0,6	9,0	0,5	5,6	0,4	3,5	0,3
взрослые	37,7	1,0	31,1	0,9	13,8	0,6	8,7	0,5	4,6	0,4	3,1	0,3
3-6 лет	95,3	7,8	88,3	7,5	18,4	3,4	5,9	2,0	8,5	2,4	3,9	1,6
7-17 лет	104,2	4,4	70,0	3,6	15,6	1,4	16,6	2,2	15,5	2,1	7,9	1,5

С целью оценки напряженности популяционного иммунитета в условиях проведения плановой иммунизации в 2008 году в МО «город Екатеринбург» было проведено повторное исследование с целью определения доли серопозитивных детей к вирусу ГА в различных возрастных группах. Исследована 481 сыворотка крови, антитела к вирусу гепатита А были обнаружены у  $48,0 \pm 2,3\%$  обследованных (табл. 36).

Таблица 36 - Частота выявления антител к вирусу гепатита А (анти-ВГА) в различных возрастных группах населения г. Екатеринбурга в 2008 году

Возраст	до года	1-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет	Всего
обследовано	101	50	90	180	60	481
серопозитивные (абс.)	37	22	60	99	13	231
серопозитивные (%)	36,6	44,0	66,7	55,0	21,7	48,0
± m	4,8	7,0	5,0	3,7	5,3	2,3

Самый высокий процент детей с наличием протективного уровня выявления антител к вирусу ГА был в группе детей 3-6 лет –  $66,7 \pm 5,0\%$ , на втором месте дети 7-14 лет –  $55,0 \pm 3,7\%$  (рис. 34).

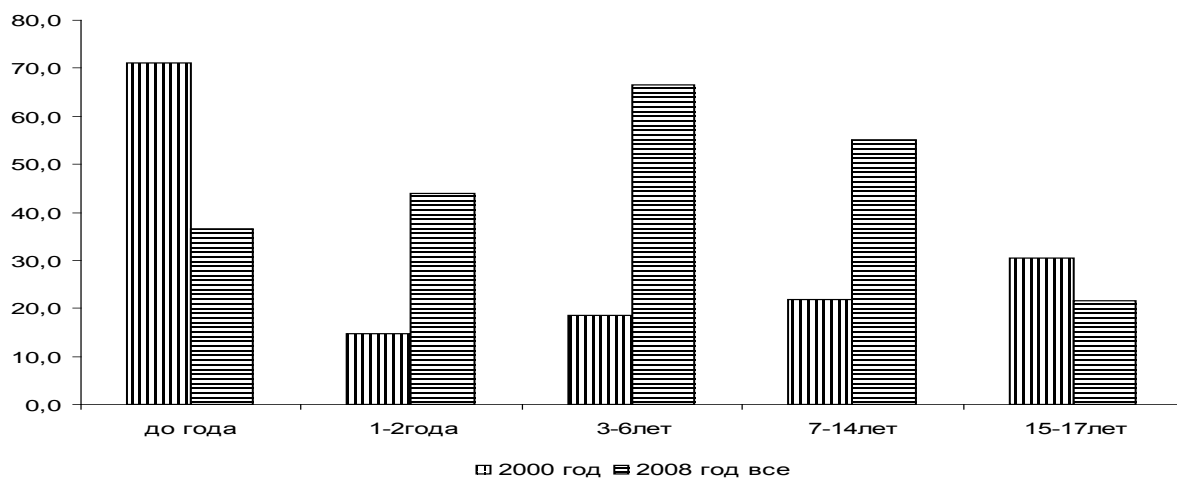


Рисунок 34 - Удельный вес серопозитивных к ВГА детей в различных возрастных группах в МО г. Екатеринбург в 2000 и 2008 году.

Наиболее восприимчивой группой населения с наименьшим протективным уровнем антител была группа детей в возрасте 1-2 года.

Для сравнения данных с результатами, полученными в 2000 году, было необходимо привести их к единым параметрам: исключить лиц, у которых в анамнезе имеются данные о проведенных профилактических прививках, в связи с тем, что в 2000 году в г. Екатеринбурге прививки против ГА не проводились.

Таким образом, для дальнейшего анализа была взята группа непривитых лиц в количестве 309 детей ( $64,2 \pm 2,2\%$ ). Из числа непривитых –  $19,1 \pm 2,2\%$  имели в крови защитный титр антител (табл. 37).

Данные, представленные в таблице, позволяют сделать вывод о том, что в сравнении с 2000 годом в 2008 году среди непривитых против ВГА, удельный вес серопозитивных детей снизился. Это объясняется снижением заболеваемости и, соответственно, снижением вирусной нагрузки на население, т.е. снижением уровня проэпидемичивания. Из таблицы 37 видно, что группой риска по развитию заболевания ВГА становятся дети 1-2 и 3-6

лет, в данных группах удельный вес детей, имеющих антитела к ВГА составил всего  $6,7 \pm 4,6\%$  и  $6,3 \pm 4,3\%$ , соответственно.

Таблица 37 - Частота выявления антител к вирусу гепатита А (анти-ВГА) среди непривитых против ГА детей г. Екатеринбурга в разрезе возрастных групп в 2008 году

Возраст	до года	1-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет	Всего
Обследовано непривитых против ВГА	101	30	32	88	58	309
Серопозитивные из числа непривитых против ГА (абс.)	37	2	2	7	11	59
Серопозитивные из числа непривитых против ГА (%)	36,6	6,7	6,3	8,0	19,0	19,1
$\pm m$	4,8	4,6	4,3	2,9	5,1	2,2

Дети, имеющие антитела к вирусу ГА и непривитые, были разбиты на 2 группы: с титром антител 20-79 МЕ/л, 80 МЕ/л (табл. 38).

Таблица 38 - Количественное распределение содержания антител к вирусу ГА среди детей г. Екатеринбурга

Возраст	до года	1-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-17 лет	Всего	
Число детей, имеющих анти-ВГА (абс.)	37	2	2	7	11	59	
20-79 МЕ/л	абс.	7	2	2	1	4	16
	% от обследов.	18,9	100	100	14,3	36,4	27,1
	$\pm m$	6,4	0,0	0,0	13,2	14,5	5,8
80 МЕ/л и более	абс.	30	0	0	6	7	43
	% от обследов.	81,1	0,0	0,0	85,7	63,6	72,9
	$\pm m$	6,4	0,0	0,0	13,2	14,5	5,8

Среди всей группы обследованных детей антитела в высоких концентрациях (80 МЕ/л и более) имели  $72,9 \pm 5,8\%$ , в концентрации 20-79 МЕ/л –  $27,1 \pm 5,8\%$ .

В группе детей 15-17 лет  $63,6 \pm 14,5\%$  обследованных имели антитела к вирусу ГА в концентрации 80 МЕ/л и более;  $36,4 \pm 14,5\%$  - в концентрации 20-79 МЕ/л.

Среди детей 7-14 лет имели антитела к вирусу ГА в концентрации 80 МЕ/л и более 85,7±13,2% обследованных; в концентрации 20-79 МЕ/л – 14,3±13,2% обследованных.

В возрастной группе дети 3-6 лет и 1-2 лет 100% обследованных имели антитела в концентрации 20-79 МЕ/л.

Среди детей до года антитела в высоких концентрациях (80 МЕ/л и более) имели 81,1±6,4% обследованных; в концентрации 20-79 МЕ/л – 18,9±6,4% обследованных.

Проанализировав полученные результаты, мы можем сделать заключение, что к 2008 году иммунная прослойка к ВГА наиболее значимо сократилась в группе детей 3-6 и 7-14 лет (составила от 6,3±4,3% до 8,0±2,9%, соответственно) – снижение в 2,7 раза, тогда как в остальных группах снижение произошло в 1,2-1,6 раза, что говорит о продолжающейся скрытой активной циркуляции ВГА среди лиц в возрасте 18 лет и старше. Также известно, что при осложнении эпидемиологической ситуации коллективный иммунитет на уровне 30-40% не может сдерживать эпидемический процесс. Сопоставление иммунологической структуры к ВГА и показателей заболеваемости этой инфекцией продиктовали необходимость срочного введения плановой иммунизации детей в возрасте 1-6 лет, т.к. в этой группе только 6,5% обследованных имели антитела к ВГА. Тактика плановой иммунизации детей 6-летнего возраста эпидемиологически эффективна и оправдана. В тоже время низкий уровень специфической защиты у детей с 1 года до 6 лет и, в первую очередь, детей 1-6 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения, продиктовал необходимость вакцинации детей против ВГА. В связи с этим, нами было внесено научно - обоснованное предложение в Министерство здравоохранения Свердловской области об изменении регионального календаря профилактических прививок Свердловской области, которое реализовалось в совместном приказе Министерства здравоохранения

Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области от 24.11.2008г. № 2095-П, № 01-01-01-01/453 «Об утверждении Регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям Свердловской области». В соответствии с данным приказом вакцинация против гепатита А введена в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области с возраста 20 месяцев, с последующей вакцинацией в 26 месяцев.

Четвертый этап, начавшийся с 2009 года, характеризуется проведением плановой иммунизации детей в возрасте 20 месяцев, иммунизацией декретированных групп населения, экстренной иммунопрофилактикой по эпидемическим показаниям.

Проведение иммунизации против ГА среди детей в возрасте 20 месяцев в рамках регионального календаря оказало существенное влияние на снижение уровня заболеваемости ГА среди детей 3-6 лет - в 2010 году заболеваемость снизилась до показателя  $3,5 \pm 1,4$  на 100 тыс., в 3,0 раза ниже уровня 2009 года ( $p < 0,05$ ), а по сравнению с допрививочным уровнем, заболеваемость детей этой возрастной группы снизилась более, чем в 1300 раз. Заболеваемость детей 7-17 лет снизилась в сравнении с допрививочным периодом в 50 раз и составила  $3,6 \pm 1,4$  на 100 тыс. контингента ( $p < 0,05$ ), в группе детей 1-2 года заболеваемость снизилась в 277 раз и составила  $2,1 \pm 1,5$  на 100 тыс. контингента.

Эффективность выбранной тактики иммунизации против гепатита А видна при сравнении заболеваемости ВГА в Свердловской области и других субъектах Российской Федерации: субъекты Уральского федерального округа, а также такие крупные субъекты, как г. Москва, Ленинградская область (табл. 39). Заболеваемость ГА среди детей до 17 лет в Свердловской области ниже, чем в целом по Российской Федерации в 4,1 раза ( $p < 0,05$ ) (табл. 39).



Таблица 39 - Заболеваемость ГА среди детей в 2010 году (пок-ль на 100 тыс. контингента)

Субъекты Российской Федерации	Возрастные группы (пок-ль на 100 тыс. контингента)	
	0-17 лет	3-6 лет
Российская Федерация	12,4	13,8
Свердловская область	3,0	3,3
Челябинская область	22,7	23,7
Ямало-Ненецкий автономный округ	12,3	20,7
Ханты-Мансийский автономный округ	8,2	15,0
Тюменская область	6,0	9,6
г. Москва	10,0	11,7
Ленинградская область	8,5	9,3

По состоянию на 1 января 2011 года 11,5% населения Свердловской области были привиты против ГА, иммунная прослойка составила 12,3%. Дети 3-6 и 7-17 лет привиты на 37,4% и 49,2%, соответственно (рис. 35).

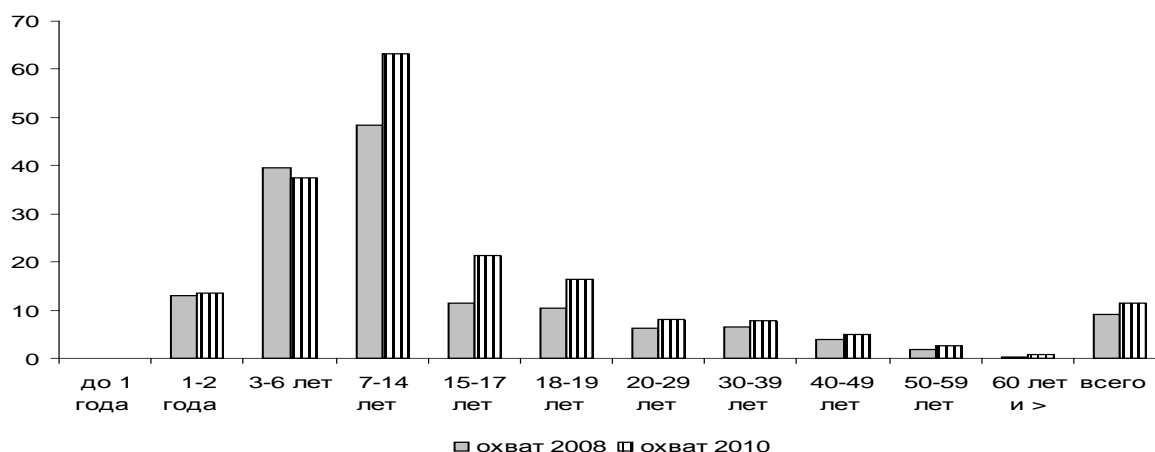


Рисунок 35 – Динамика охвата прививками против ВГА населения Свердловской области в разрезе возрастных групп (%).

С 2000 года – года внедрения в практику здравоохранения профилактических прививок против ВГА – многолетняя динамика заболеваемости делится на 2 периода – допрививочный и прививочный с характерными для каждого из них эпидемиологическими особенностями.

В допрививочный период заболеваемость ГА определяла заболеваемость детского населения, которая в 2-5 раз превышала

заболеваемость взрослого населения. Периоды эпидемиологического благополучия/неблагополучия, как в годовой, так и помесечной заболеваемости населения Свердловской области в этот период напрямую завесили от заболеваемости детского населения. Наибольшая пораженность детского населения ВГА отмечалась в возрастных группах 3-6 и 7-17 лет.

По результатам изучения иммунологической структуры населения г. Екатеринбурга до 2000 года – до начала реализации программы иммунизации ГА – выявление у населения антител к ВГА класса G свидетельствовало лишь о том, что человек встретился с диким вирусом ГА и перенес заболевание в желтушной или безжелтушной форме (тяжелой, средней, легкой или инапаратной степени тяжести) и что такой человек имеет пожизненную невосприимчивость к данному возбудителю. Чем больше населения в течение периода переболело и, как следствие, имело анти-ВГА-антитела, тем благоприятнее был последующий период и наоборот – чем меньше иммунная прослойка, благодаря естественному проэпидемичиванию, в каждой возрастной когорте, тем более эта группа и вся популяция была восприимчива к вирусу ГА, что способствовало высокому уровню заболеваемости.

В 2000 году при изучении иммунологической структуры проведено исследование 594 сыворотки крови, антитела к вирусу гепатита А были выявлены у  $29,3 \pm 1,9\%$  обследованных. Результат этого исследования показал, что самый высокий процент выявления анти-ВГА-ат был в группе детей в возрасте до 1-го года - антитела обнаружены у  $71,0 \pm 4,5\%$  обследованных. У детей 15-17 лет в  $30,4 \pm 5,5\%$  определялись антитела к ВГА. Среди детей с 1-го года до 14 лет, включительно, у детей 7-14 лет обследованных на ВГА антитела выявлены у  $21,9 \pm 2,9\%$ , у детей 3-6 лет -  $18,4 \pm 3,6\%$  имели антитела к вирусу и детей 1-2 лет -  $14,9 \pm 3,5\%$ . Таким образом, наименее защищенными оказались дети 1-2, 3-6 и 7-17 лет. Этим и только этим объясняется высокий уровень заболеваемости ГА в данных

возрастных группах. Естественное желание – создать искусственную защиту у неимунных лиц - могло реализоваться только с появлением вакцины.

Первая вакцина против ВГА – вакцина «Хаврикс», была зарегистрирована в России в 1999 году, а уже в 2000 году в Свердловской области был разработан и начал внедряться **первый этап программы иммунизации** против ВГА. Первыми подлежали иммунизации декретированные группы населения, дети ДОУ и школ, которые были максимально неблагополучны по эпидемическим показателям.

В целях успешной реализации программы иммунизации был разработан и внедрен пакет нормативно-методических документов. В области налажена система мероприятий по подготовке медицинских работников, просветительская работа среди работодателей и населения, а также ряд исследований по изучению безопасности и эффективности применяемых вакцин.

За период с 2000 по 2003 год было привито 52,0 тысячи человек, как из декретированных групп, так и организованных детей 3-14 лет, в плановом порядке и по эпидпоказаниям. В результате был продемонстрирован высокий профиль безопасности и эффективности вакцин против ВГА. Но, несмотря на высокую эпидемиологическую эффективность вакцинации детского населения против ВГА (КЭЭ составлял 76,0%), такой малый объем вакцинированных и низкий процент охвата - всего 1,2% от всего населения области – не обеспечили популяционный защиты. Но, тем не менее, этот первый этап предотвратил очередной циклический подъем заболеваемости ВГА, удерживая ее на стабильном уровне (даже с небольшим снижением с 2000 года к 2003 году с показателя 51,4 до показателя 47,03 на 100 тысяч населения).

Исходя из результатов исследования иммунитета к ВГА у детей, проведенных в 2000 году (процент серонегативных составил 80%) и, сопоставив их с уровнем заболеваемости детского населения в 2003 году

(наиболее высокий уровень заболеваемости в группе детей 6-летнего возраста), было принято решение ввести иммунизацию в рамках регионального календаря прививок у детей 6-летнего возраста.

Таким образом, в области с 2004 года начинается **второй этап реализации программы иммунизации** – массовой, универсальной иммунизации населения против ВГА, продолжающийся до 2008 года. В этот период проводятся прививки детям 6-летнего возраста, декретированным лицам, контактными из очага инфекции, а также населению по эпидемиологическим показаниям, проживающим на эпидемиологически неблагополучных территориях. В результате 5-летней работы, 9,1% населения области к 2009 году было охвачено профилактическими прививками (табл. 40), а в отдельных муниципальных образованиях этот процент был ещё выше: Асбестовский городской округ (13,%), г. Екатеринбург (15,7%), городской округ Первоуральск (15,4%). По области дети в возрасте 3-6 лет к 2008 году были охвачены прививками на 39,6%, а дети 7-17 на 34,5%.

Таблица 40 - Охват прививками против ВГА в различных возрастных группах

Муниципальные образования	Возрастные группы		
	3-6	7-17	все население
Свердловская область	39,6	34,5	9,1
Асбестовский городской округ	83,7	38,6	11,9
г. Екатеринбург	93,6	48,2	13,3
городской округ Первоуральск	66,5	81,3	16,4

Нами проанализированы: привитость, иммунная прослойка, охват профилактических прививок во всех возрастных группах населения, всех административных территорий, за каждый год и с нарастающим итогом.

Следует отметить, что в этот же период с увеличением охвата прививками против ВГА заболеваемость ГА продолжает снижаться. И к 2008 году уровень заболеваемости достиг рекордно низкого уровня за всю историю регистрации ГА в Свердловской области. Сравнивая заболеваемость ГА в 2008 году с заболеваемостью ГА в 1995 году (годом максимально

высокого уровня заболеваемости) мы увидели, что заболеваемость у детей 1-2 лет снизилась более, чем в 100 раз, детей 3-6 лет – 85 раз, 7-17 лет – 71 раз, тогда как снижение уровня заболеваемости среди взрослого населения было менее интенсивным (в 46 раз). Изучая многолетнюю динамику заболеваемости ГА допрививочного и прививочного периодов нас, прежде всего, интересовало сравнение заболеваемости 2000 года с 2008, т.к. именно в эти годы проводились аналогичные исследования популяционного иммунитета. Данные, полученные в ходе исследования, а также изучение эпидемического процесса в эти годы и оценка эффективности программы вакцинопрофилактики позволили сделать вывод о правильно выбранной тактике иммунизации.

Итак, нами было отмечено, что в этот период (с 2000 по 2008 год) значительно вырос охват прививками, особенно среди детей 6-17 лет и снизилась заболеваемость ВГА (снизилась активность эпидемического процесса, а значит и активность циркуляции вируса в популяции). Косвенным этому доказательством явилось резкое снижение доли положительных находок антигена ВГА в водопроводной воде, которая к 2008 году составила 0,5% (в то время как в 2000 году – 22,1%).

Что же произошло с уровнем естественной защиты населения области против ВГА (постинфекционного) к 2008 году?

Результаты обследования сывороток крови жителей г. Екатеринбурга на определение анти-ВГА-антител, свидетельствуют о значительных изменениях иммуноструктуры населения к ВГА за время, прошедшее с момента предыдущего аналогичного исследования, проведенного в 2000 году. Уровень анти-ВГА-ат среди непривитых в 2008 году (для анализа и последующего сравнения были выделены 2 группы: группа непривитых лиц 2000 года (по причине отсутствия прививок) сравнивалась с выборкой непривитых лиц 2008 года) снизился во всех возрастных группах.

Важно подчеркнуть, что наиболее значимо иммунная прослойка к ВГА сократилась в возрастной группе детей 1-6 и 7-14 лет (составила 6,6%-8,0%, соответственно) – снижение в 2,7 раза, тогда как в остальных группах снижение произошло в 1,2-1,6 раза.

Известно, что коллективный иммунитет на уровне 30-40% не может сдерживать эпидемический процесс при осложнении эпидемиологической ситуации. Изменения возрастной структуры коллективного иммунитета к ВГА за 7 лет в меньшей степени коснулись лиц 40 лет и старше, что говорит о продолжительности скрытой активной циркуляции ВГА среди взрослого населения. Подтверждением этому является сдвиг удельного веса острых форм ГА в сторону взрослого населения. Сопоставление иммунологической структуры к ВГА и показателей заболеваемости этой инфекцией позволяет сделать важное заключение о необходимости проведения плановой иммунизации, в первую очередь, детского населения. В связи с низким уровнем защиты у детей с 1 года до 6 лет (6,6% детей имели антитела) и, в первую очередь, у детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения, вакцинация против гепатита А введена в региональный календарь профилактических прививок Свердловской области с возраста 20 месяцев, с ревакцинацией в 26 месяцев. За два года (2009-2010 г.г.) реализации **третьего этапа вакцинопрофилактики ГА** достигнуто снижение заболеваемости в возрастной группе 3-6 лет, продолжалось снижение заболеваемости в остальных возрастных группах, а доля детей с защитным уровнем антител стала выше, чем в допрививочный период. Таким образом нами доказано, что наилучшая по эффективности является универсальная тактика иммунизации детей в возрасте 20 месяцев – до поступления в дошкольное образовательное учреждение, в совокупности с подчищающей иммунизацией в возрастных группах 3-17 лет, ранее не привитых и не болевших ГА.

Данные исследований явились обоснованием расширения регионального календаря профилактических прививок Свердловской области и включения прививки против ВГА в 20 месяцев.

Таким образом, на основании проведенного анализа эпидемиологической и иммунологической эффективности установлено, что основой борьбы с инфекционными заболеваниями с различными механизмами передачи является иммунопрофилактика. Разработана наиболее эффективная универсальная тактика иммунизации детей против гепатита А, гепатита В, клещевого вирусного энцефалита в календарные сроки: ГА - двукратная иммунизация детей в возрасте 20 и 26 мес.; ГВ - в первые 3 суток после рождения с подчищающей иммунизацией в 13 лет трехкратно по схеме 0-1-6 мес.; КВЭ - двукратная иммунизация детей в 15 и 17 мес., первая ревакцинация в 28 мес. и далее отдаленные ревакцинации каждые 3 года.

**Глава 5.****ОЦЕНКА РЕАКТИВНОСТИ ДЕТСКОГО ОРГАНИЗМА НА  
ВВЕДЕНИЕ ИННОВАЦИОННЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО  
ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА, РОТАВИРУСНОГО  
ГАСТРОЭНТЕРИТА, ГРИППА, ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ И  
ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ**

В этой главе представлены результаты исследований, посвященных вакцинам: «КЛЕЩ-Э-ВАК», «Ротарикс», «Гриппол Нео», «Гриппол Плюс», «Варилрикс», «Превенар» с оценкой их эффективности и безопасности.

**Результаты клинического исследования по изучению  
иммуногенности и реактогенности жидкой формы «Вакцины клещевого  
энцефалита культуральной очищенной концентрированной  
инактивированной сорбированной («Клещ-Э-Вак»)**

Исследование проводилось в МУ «Детская городская больница № 11» г. Екатеринбурга. Исследовалась иммуногенность и реактогенность «Вакцины клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сорбированной» («Клещ-Э-Вак»)-препарат в жидкой форме, с уменьшенной дозировкой антигена при введении детям с 1 года до 16 лет дозы 0,25 мл с интервалом между прививками 30 и 14 дней. В качестве препарата сравнения использовалась зарегистрированная жидкая вакцина против КВЭ «ФСМЕ ИММУН Джуниор». Общее количество участников - 212 детей, которые были поделены на три возрастные группы: 1-4, 5-11, 12-16 лет. Исследование проводилось в три этапа: на первом – изучение иммуногенности и безопасности у детей в возрастной группе 12-16 лет, и только после получения результатов по безопасности в исследование



включались дети 5-11 лет, а на третьем этапе дети 1-4 лет. Иммуногенность вакцины «Клещ-Э-Вак» у детей оценивали по показателю сероконверсии через 30 дней по стандартной схеме, через 14 и 30 дней по экстренной схеме после второй вакцинирующей прививки. Кроме этого, оценивалась серопротекция, кратность нарастания титров антител и СГТ, СГТ<sub>1</sub>.

Изучение иммуногенности и реактогенности вакцины «Клещ-Э-Вак» проведено в условиях клинического исследования по иммунизации детей 10-ти групп.

Забор венозной крови по 2-3 мл у детей с последующим отделением сыворотки осуществлялся в сроки:

- на первом визите - 0 день - до начала вакцинации - для определения исходного уровня антител,
- через 14 дней (экстренная схема) после второй вакцинации,
- через 30 дней после второй вакцинации.

Рассчитан средний геометрический титр - на общее число лиц (как с положительным (появление антител к вирусу клещевого энцефалита в титре  $\geq 100$  Ед/мл и выше), так и с отрицательным значением (титр менее 1/100 Ед/мл)) и на число лиц только с положительным значением (появление антител к вирусу клещевого энцефалита в титре  $\geq 100$  Ед/мл и выше). Средняя геометрическая титра рассчитывалась на логарифм по основанию 2.

Результаты по оценке иммунологической активности вакцины «Клещ-Э-Вак» среди детей старшей (12-16 лет)/средней (5-11 лет)/младшей (1-4 года) возрастных групп, привитых по стандартной схеме: после второй прививки у исходно серонегативных детей уровень серопротекции по IgG к вирусу клещевого энцефалита - 100%, 86,5±5,6% и 100% соответственно. Уровень сероконверсии в указанных группах на 30 день после второй вакцинирующей прививки - 72,2±10,6%, 59,5±8,1%, 75,9±8,0%, соответственно, кратность нарастания титров антител - 609, 222, 708 раз, соответственно (табл. 41).

Сравнение показателей иммуногенности и реактогенности в группе детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак», проводилось с подгруппой детей 1-4 лет, привитых препаратом сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор». Для этого, из общей группы «дети 1-16 лет», привитых вакциной сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор», в отдельную подгруппу выделены дети 1-4 лет.

Уровень серопротекции после второй прививки у детей 1-16 лет, в т.ч. 1-4 лет, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме,  $96,4 \pm 2,5\%$  и  $94,6 \pm 3,7\%$ , соответственно. Уровень сероконверсии в указанных группах на 30 день после второй вакцинирующей прививки –  $85,5 \pm 4,8\%$ ,  $81,1 \pm 6,4\%$ , соответственно, кратность нарастания титров антител – 719 и 646 раз, соответственно (табл. 41).

Разница показателей серопротекции у детей из старшей (12-16 лет), средней (5-11 лет) и младшей (1-4 года) возрастных групп, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак», и детей 1-16 лет, в т.ч. 1-4 лет, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор», статистически не достоверна ( $p > 0,05$ ).

Таблица 41 - Результаты исследования сывороток крови с четырехкратным приростом антител к ВКЭ у привитых детей (обычная схема иммунизации)

Препарат/ группа	через 30 дней после V2	Число сывороток	Сероконверсия (число лиц с 4- кратным приростом ат)	
			абс.	% $\pm$ m
Клещ-Э-Вак	12-16 лет	18	13	$72,2 \pm 10,6$
	5-11 лет	37	22	$59,5 \pm 8,1$
	1-4 года	29	22	$75,9 \pm 8,0$
ФСМЕ ИММУН Джуниор	1-16 лет	55	47	$85,5 \pm 4,8$
	1-4 года	37	30	$81,1 \pm 6,4$

Частота развития местных и общих опрашиваемых симптомов: болезненность, отек, гиперемия, нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, лихорадка в старшей, средней и младшей возрастных группах привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» была статистически не достоверна - не отличалась от частоты и выраженности указанных симптомов в группе детей

1-16 лет, в т.ч. 1-4 лет, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» ( $p>0,05$ ) (табл. 42).

Таблица 42 - Реактогенность вакцины «КЛЕЩ-Э-ВАК» и ФСМЕ ИММУН Джуниор у детей, привитых по стандартной схеме (%)

возраст	Лихорадка		Ощущение дискомфорта		Нарушение сна		Гиперемия в месте введения		Боль в месте введения	
	1 доза	2 доза	1 доза	2 доза	1 доза	2 доза	1 доза	2 доза	1 доза	2 доза
<b>КЛЕЩ-Э-ВАК</b>										
12-16 лет	15,0	5,3	15,0	5,3	5,0	10,5	-	-	10,0	10,5
5-11 лет	13,2	7,9	-	2,6	2,6	5,3	2,6	-	15,8	10,5
1-4 года	17,6	9,1	11,8	6,1	5,9	3,0	5,9	3,0	5,9	-
<b>ФСМЕ ИММУН Джуниор</b>										
1-16 лет	6,7	13,6	11,7	6,8	6,7	3,4	10,0	3,4	8,3	-
1-4 года	7,5	15,0	10,0	5,0	10,0	5,0	15,0	5,0	10,0	-

В старшей возрастной группе детей (12-16 лет), привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по обычной схеме, общие и местные реакции зарегистрированы на первое введение у  $35\pm 10,7\%$  привитых, на второе у  $21,1\pm 9,4\%$ ; в средней (5-11 лет) - реакции на первое введение отмечены у  $26,3\pm 7,1\%$ , на второе - у  $18,4\pm 6,3\%$ ; в младшей (1-4 года) – на первое введение у  $26,5\pm 7,6\%$ , на второе –  $12,1\pm 5,7\%$ .

В группе детей 1-16 лет, в т.ч. 1-4 лет, привитых вакциной сравнения по обычной схеме, на первое введение - реакции зарегистрированы у  $26,7\pm 5,7\%$  и  $30,0\pm 7,3\%$ , соответственно, на второе - у  $17,0\pm 4,9\%$  и  $15,0\pm 5,7\%$  привитых, соответственно.

Случаев нежелательных явлений, которые соответствуют критериям серьезности, ни в старшей/средней/младшей группах, привитых «Клещ-Э-Вак», ни в группе детей 1-16 лет, в т.ч. 1-4 лет, привитых препаратом сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор», зарегистрировано не было. Местных (болезненность, гиперемия, отек в месте введения) и общих (нарушение сна,

ощущение физического дискомфорта) симптомов 3–й степени (по 3-х бальной системе оценок) у привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» в старшей/средней/младшей возрастной группе и в группе детей 1-16 лет, в т.ч. 1-4 лет, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор», не зарегистрировано.

Полученные результаты у детей 12-16, 5-11 и 1-4 лет, привитых по стандартной схеме, свидетельствуют, что вакцина «Клещ-Э-Вак» – является иммунологически активной, оказывает выраженное протективное действие, обладает высокой способностью индуцировать противовирусные антитела, не уступая по свойствам препарату сравнения, а также является низко реактогенной и безопасной.

Полученные результаты по оценке иммунологической активности и реактогенности вакцин среди детей 1-16 лет, привитых «Клещ-Э-Вак» по экстренной схеме: на 14 и 30 день после второй прививки  $50,0 \pm 9,1\%$  и  $76,7 \pm 7,7\%$  участников исследования, соответственно, ответили выработкой антител, уровень сероконверсии  $30,0 \pm 8,4\%$  и  $36,7 \pm 8,8\%$ , соответственно, кратность нарастания титров антител к ВКЭ в сравнении с исходным уровнем составила 20 и 80 раз, соответственно (табл. 43).

Таблица 43 - Результаты исследования сывороток крови с четырехкратным приростом антител к ВКЭ у привитых детей (экстренная схема иммунизации)

Препарат/ группа	Дата забора крови	Число сывороток	Сероконверсия (число лиц с 4- кратным приростом ат)	
			абс.	% $\pm$ m
Клещ-Э-Вак (1- 16 лет)	через 14 дней после V2	30	9	$30,0 \pm 8,4$
	через 30 дней после V2	30	11	$36,7 \pm 8,8$
ФСМЕ ИММУН Джуниор (1- 16 лет)	через 14 дней после V2	29	10	$34,5 \pm 8,8$
	через 30 дней после V2	27	10	$37,0 \pm 9,3$

Уровень серопротекции на 14 и 30 день после второй прививки в группе детей 1-16 лет, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» по экстренной схеме,  $55,2 \pm 9,2\%$  и  $92,6 \pm 5,0\%$ , соответственно; уровень сероконверсии  $34,5 \pm 8,8\%$  и  $37,0 \pm 9,3\%$ , соответственно, кратность

нарастания титров антител к ВКЭ в сравнении с исходным уровнем составила 23 и 179 раз, соответственно.

Различия в показателях сероконверсии между группой детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак», и детьми из контрольной группы, привитыми препаратом сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор», по экстренной схеме до начала иммунизации, на 14 и 30 день после второй прививки статистически не значимы ( $t < 2$ ) (табл. 43).

Частота развития местных и общих опрашиваемых симптомов: болезненность, отек, гиперемия, нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, лихорадка в группе детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» была статистически не достоверна - не отличалась от частоты и выраженности указанных симптомов в группе детей, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» ( $p > 0,05$ ), табл. 44.

Таблица 44 - Реактогенность вакцины «КЛЕЩ-Э-ВАК» и ФСМЕ ИММУН Джуниор у детей, привитых по экстренной схеме (%)

возраст	Лихорадка		Ощущение дискомфорта		Нарушение сна		Гиперемия в месте введения		Боль в месте введения	
	1 доза	2 доза	1 доза	2 доза	1 доза	2 доза	1 доза	2 доза	1 доза	2 доза
<b>КЛЕЩ-Э-ВАК</b>										
12-16 лет	13,0	-	10,0	3,3	10,0	3,3	6,7	-	6,7	-
<b>ФСМЕ ИММУН Джуниор</b>										
1-16 лет	6,7	6,9	10,0	3,4	3,3	-	3,3	3,4	13,0	-

В группе детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по экстренной схеме, общие и местные реакции зарегистрированы на первое введение у  $30,0 \pm 8,4\%$  привитых, на второе у  $3,3 \pm 3,3\%$ .

В группе детей, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» по экстренной схеме, на первое введение - реакции зарегистрированы у  $20,0 \pm 7,3\%$ , на второе –  $10,3 \pm 5,7\%$  у привитых.

Различия в показателях общих и местных опрашиваемых явлений между группой детей 1-16 лет, привитых по экстренной схеме препаратом «Клещ-Э-Вак», и группой детей 1-16 лет, привитыми препаратом сравнения - «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме, как на первое, так и на второе введение препаратов статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

По степени выраженности местные и общие реакции в группе детей, привитых «Клещ-Э-Вак», и в группе детей, привитых «ФСМЕ ИММУН Джуниор», по экстренной схеме, на первое введение препаратов были расценены, как слабые или умеренные, симптомов 3-й степени не зарегистрировано. На второе введение препаратов местные реакции в группе детей, привитых «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме, были расценены как слабые. Общие симптомы в группе детей, привитых «Клещ-Э-Вак» по экстренной схеме, расценены, как легкие; в группе детей, привитых «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме (ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела), как умеренные и выраженные.

Полученные данные у детей 1-16 лет, привитых по экстренной схеме, свидетельствуют, что вакцина «Клещ-Э-Вак» – является иммунологически активной, оказывает протективное действие, обладает способностью индуцировать противовирусные антитела, не уступая по свойствам препарату сравнения, а также является слабо реактогенной и безопасной.

## **Результаты клинического исследования по оценке свойств вакцины против ротавирусной инфекции «Ротарикс»**

Исследование вакцины «Ротарикс» являлось двойным, слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым, проводилось на базе МБУ «Детская городская больница № 8», г. Екатеринбург.

Проведено исследование с целью: оценки иммуногенности вакцины против ротавируса человека «Ротарикс», по показателю сероконверсии через 2,5 месяца после завершения первичной иммунизации против ротавирусной инфекции по двудозовой схеме, при совместном назначении с другими педиатрическими вакцинами (АКДС, ВГВ и ОПВ), назначаемых в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации; а также оценки реактогенности и безопасности вакцины «Ротарикс»: частоты возникновения опрашиваемых общих симптомов после назначения каждой дозы вакцины в течение 8-дневного периода наблюдения после вакцинации (День 0-День 7), частоты возникновения серьезных нежелательных явлений в течение всего периода исследования.

Изучение реактогенности и иммуногенности вакцины «Ротарикс» проводилось в условиях клинического исследования по иммунизации детей в возрасте 11-17 недель. Иммунизации подлежали здоровые мальчики и девочки, достигшие на момент первой вакцинации возраста 11-17 недель (включительно), получившие одну дозу вакцины для профилактики гепатита В в первые 72 часа жизни и не болевшие ранее дифтерией, столбняком или коклюшем.

Перед вакцинацией на первом визите проводилось взятие крови для определения исходного уровня анти-ротавирусных антител. Иммунизация против ротавируса человека выполнялась вакциной Ротарикс двукратно в возрасте 3 и 4,5 месяцев. Контрольное взятие крови для определения титров анти-ротавирусных антител после курса иммунизации проводилось через 2,5

месяца после назначения второй дозы вакцины Ротарикс (или плацебо), в возрасте 7 месяцев.

Всем участникам одновременно с вакциной «Ротарикс» проводилась вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В и полиомиелита (с использованием ОПВ) в возрасте 3, 4,5 и 6 месяцев. Длительность исследования для каждого участника составляла около 4-х месяцев.

За всеми привитыми с целью регистрации общих опрашиваемых нежелательных явлений было установлено медицинское наблюдение в течение 8 суток после введения каждой дозы, а с целью регистрации общих неопрашиваемых нежелательных явлений было установлено медицинское наблюдение в течение 31 суток после введения каждой дозы.

При этом опрашивались и регистрировались следующие общие явления: вялость, раздражительность, диарея, лихорадка (температура измерялась в подмышечной области), потеря аппетита, рвота. Общие опрашиваемые симптомы ранжировались по 3-м степеням выраженности.

У всех участников на 1-м и 4-м визитах забиралась венозная кровь с последующим отделением сыворотки. Образцы сыворотки были помещены в контейнеры, зашифрованы и хранились при  $-20^{\circ}\text{C}$  до отправки в центральную лабораторию. Отправка образцов производилась в замороженном виде с использованием сухого льда.

Сероконверсия определялась как появление антител к ротавирусу в титре  $\geq 20$  Ед/мл у участников, исходно серонегативных. Для значений показателей сероконверсии были рассчитаны 95% доверительные интервалы. Для определения различий показателей сероконверсии между группами «Ротарикс» и Плацебо использовалась оценка 95% асимптотического доверительного интервала. Также различия показателей сероконверсии в группах «Ротарикс» и Плацебо оценивали с использованием непараметрических методов: точного критерия Фишера.



Всего в исследование на базе МБУ «Детская городская больница №8» г. Екатеринбурга было включено 116 детей: 92 ребенка в группу «Ротарикс» и 24 ребенка – в группу плацебо.

Средний возраст участников на момент первой вакцинации составил 13,1 недель. Все участники были европеоидной расы. Средний рост участников на момент первой вакцинации составил 60,9 см, средний вес 6,1 кг, индекс массы тела – 16,4 кг/м<sup>2</sup>.

Результаты изучения иммуногенности вакцины «Ротарикс» по сравнению с плацебо представлены в таблице 45, 46.

Таблица 45 - Количество серопозитивных участников и среднегеометрические титров антител Ig A к ротавирусу до начала вакцинации и через 2,5 месяца после завершения иммунизации препаратом Ротарикс/ Плацебо

Группа	Временная точка	N	n	%	НП	ВП	СГТ
Ротарикс	До вакцинации	77	0	0,0	0	4,7	10
	После вакцинации	73	52	71,2	59,5	81,2	95,75
Плацебо	До вакцинации	20	0	0,0	0	16,8	10
	После вакцинации	20	0	0,0	0	16,8	10

Таблица 46 - Показатель сероконверсии по анти-ротавирусным IgA антителам в группах Ротарикс и Плацебо и доверительные интервалы для разницы показателей сероконверсии между группами Ротарикс и Плацебо

Группа	N	n	СК		СК	НП	ВП
Ротарикс	73	52	71,2	Разница Ротарикс-Плацебо	71,2	54,00	80,35
Плацебо	20	0	0				

Через 2,5 месяца после завершения иммунизации препаратом «Ротарикс» показатель сероконверсии по анти-ротавирусным IgA антителам в этой группе составил 71,2% (52 из 73 участников), в контрольной группе участников, получавшей Плацебо, - 0 % (0 из 20 участников) (табл. 45).

Данные различия в показателях сероконверсии между группами «Ротарикс» и Плацебо были статистически значимы при оценке с помощью точного критерия Фишера ( $p < 0,05$ ). Через 2,5 месяца после назначения второй дозы вакцины «Ротарикс»/ Плацебо стандартизованный асимптотический 95% доверительный интервал, рассчитанный для разницы участников с сероконверсией по анти-ротавирусным IgA антителам между группами «Ротарикс» и Плацебо, указал, по крайней мере, на 54% повышение уровня сероконверсии в группе «Ротарикс» по сравнению с группой Плацебо.

Наблюдения за привитыми после вакцинации позволили оценить распространенность общих нежелательных явлений после введения вакцины «Ротарикс»/ плацебо в обследуемых группах «Ротарикс» и Плацебо (табл. 47).

Раздражительность была наиболее часто отмечаемым симптомом и сопровождала от 59,6 до 73,8% назначенных доз в группе «Ротарикс» и от 49,5 до 77,8 – в группе Плацебо.

Лихорадка 3-й степени выраженности (температура  $> 39.0$  С в подмышечной области) отмечалась после всего 0,6% назначенных доз в группе «Ротарикс» (1 из 176 доз), в группе Плацебо лихорадка 3-й степени выраженности не была зарегистрирована. Отдельно частота регистрации каждого опрашиваемого общего симптома после введения 1-й и 2-й дозы в группах «Ротарикс» и Плацебо приведена в таблице 48.

Таблица 47 - Частота возникновения общих опрашиваемых явлений в группах Ротарикс и Плацебо (в расчете на все назначенные дозы)

Симптом	Тип	Ротарикс					Плацебо				
		N	n	%	НП	ВП	N	n	%	НП	ВП
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
<b>Рвота</b>	Всего после 1 и 2 дозы В том числе:	176	14	8,0	4,4	13,0	48	1	2,1	0,1	11,1
	3 степени	176	0	0	0	2,1	48	0	0,0	0	7,4
	С обращением за медицинской помощью	176	0	0,0	0	2,1	48	0	0,0	0	7,4
<b>Раздражительность</b>	Всего после 1 и 2 дозы В том числе:	176	118	67,0	59,6	73,8	48	31	64,6	49,5	77,8
	3 степени	176	12	6,8	3,6	11,6	48	2	4,2	0,5	14,3
	С обращением за медицинской помощью	176	1	0,6	0	3,1	48	0	0,0	0	7,4
<b>Снижение аппетита</b>	Всего после 1 и 2 дозы В том числе:	176	63	35,5	28,2	42,8	48	13	27,1	15,3	42,1
	3 степени	176	1	0,6	0	3,1	48	0	0,0	0	7,4
	С обращением за медицинской помощью	176	0	0,0	0	2,1	48	0	0,0	0	7,4
<b>Диарея</b>	Всего после 1 и 2 дозы В том числе:	176	19	10,8	6,6	16,3	48	5	10,4	3,5	22,7
	3 степени	176	7	4,0	1,6	8,0	48	2	4,2	0,5	14,3
	С обращением за медицинской помощью	176	0	0,0	0	2,1	48	0	0,0	0	7,4
<b>Лихорадка</b>	Всего после 1 и 2 дозы В том числе:	176	77	43,8	36,3	51,4	48	24	50,0	35,2	64,8
	≥ 37,5	176	77	43,8	36,3	51,4	48	24	50,0	35,2	64,8
	> 38,0	176	24	13,6	8,9	19,6	48	10	20,8	10,5	35,0
	> 38,5	176	5	2,8	0,1	6,5	48	2	4,2	0,5	14,3
	> 39,0	176	1	0,6	0	3,1	48	0	0,0	0	7,4
	> 39,5	176	0	0,0	0	2,1	48	0	0,0	0	7,4
	Связанная с вакцинацией	176	77	43,8	36,3	51,4	48	23	47,9	33,3	62,8
<b>Сонливость</b>	Всего после 1 и 2 дозы В том числе:	176	106	60,3	52,6	67,5	48	30	62,5	47,3	76,1
	3 степени	176	2	1,1	0,1	4,0	48	1	2,1	0,1	11,1
	С обращением за медицинской помощью	176	0	0,0	0	2,1	48	0	0,0	0	7,4

Таблица 48 - Частота возникновения общих опрашиваемых реакций в группах Ротарикс и Плацебо отдельно после назначения 1-й и 2-й дозы вакцины/плацебо

Рвота	Ротарикс					Плацебо				
	N	n	%	НП	ВП	N	n	%	НП	ВП
Доза № 1	89	10	11,2	5,5	19,7	24	1	4,2	0,1	21,1
Доза № 2	87	4	4,6	1,3	11,4	24	0	0,0	0	14,3
Раздражительность	Ротарикс					Плацебо				
	N	n	%	НП	ВП	N	n	%	НП	ВП
Доза № 1	89	63	70,8	60,2	80,0	24	18	75,0	53,3	90,3
Доза № 2	87	55	63,2	52,2	73,3	24	13	54,2	32,8	74,5
Потеря аппетита	Ротарикс					Плацебо				
	N	n	%	НП	ВП	N	n	%	НП	ВП
Доза № 1	89	45	50,6	39,8	61,3	24	7	29,2	12,6	51,1
Доза № 2	87	18	20,7	12,8	30,7	24	6	25,0	9,8	46,7
Сонливость	Ротарикс					Плацебо				
	N	n	%	НП	ВП	N	n	%	НП	ВП
Доза № 1	89	65	73,0	62,6	81,9	24	17	70,8	48,9	87,4
Доза № 2	87	41	47,1	36,3	58,1	24	13	54,2	32,8	74,5
Диарея	Ротарикс					Плацебо				
	N	n	%	НП	ВП	N	n	%	НП	ВП
Доза № 1	89	12	13,5	7,2	22,4	24	1	4,2	0,1	21,1
Доза № 2	87	7	8,0	3,3	15,9	24	4	16,7	4,7	37,4
Лихорадка	Ротарикс					Плацебо				
	N	n	%	НП	ВП	N	n	%	НП	ВП
Доза № 1	89	49	55,0	44,1	65,6	24	13	54,2	32,8	74,5
Доза № 2	87	28	32,2	22,6	43,1	24	11	45,8	25,6	67,2

Итак, в рамках данного клинического исследования вакцина «Ротарикс» при назначении по двухдозовой схеме через 2,5 месяца после завершения иммунизации у исходно серонегативных участников продемонстрировала уровень сероконверсии по IgA к ротавирусу, равный 71,2% (95%ДИ 54,00 – 80,35), что соответствует данным, полученным в рамках других клинических исследований [Vesikari с соавт., 2004; Vesikari с соавт., 2006]. При этом СГТ IgA к ротавирусам в группе привитых вакциной «Ротарикс» через 2,5 месяца после завершения иммунизации составил 95,75 Ед/мл, в то время как в группе Плацебо – 10 Ед/мл. В целом, на основании полученных данных, можно заключить, что «Ротарикс» – иммуногенная и безопасная вакцина.

**Результаты клинического исследования по оценке безопасности и иммунологической эффективности гриппозной тривалентной инактивированной субъединичной адьювантной вакцины «Гриппол Нео»**

Исследование иммуногенности и безопасности вакцины «Гриппол Нео» - инактивированной субъединичной адьювантной, производимой с использованием клеточной технологии выращивания вируса, проводилось у детей трех групп: 3-6, 7-11, 12-17 лет. В качестве препарата сравнения была взята отечественная коммерческая полимер-субъединичная «аллантаоисная» гриппозная вакцина без консерванта в шприц-дозе «Гриппол Плюс».

Вакциной Гриппол® Нео привито 90 детей – 36 в возрасте 12-17 лет (средний возраст -  $14,6 \pm 0,4$  лет), 24 в возрасте 7-11 лет ( $9,40 \pm 0,21$  лет) и 30 в возрасте 3-6 лет ( $4,27 \pm 0,18$  лет).

Вакциной Гриппол® Плюс привито также 90 детей, 30 детей 12-17 лет (средний возраст -  $15,1 \pm 0,3$  лет), 30 детей 7-11 лет ( $9,27 \pm 0,27$  лет) и 30 детей 3-6 лет ( $5,10 \pm 0,17$  лет).

Всего было зарегистрировано местных и общих реакций в группе привитых вакциной Гриппол® Нео, также как и Гриппол® Плюс 5,6% случаев. Разница между частотой выявления лиц с различными нарушениями общего характера в группах привитых Гриппол® Нео и Гриппол® Плюс отсутствует.

Через 30 мин после вакцинации ни у одного ребенка не были отмечены ни местные, ни системные реакции. В дальнейшем в первые 5 дней у всех 180 добровольцев не выявлено местных реакций в виде припухлости, инфильтрата, покраснения, увеличения лимфатических узлов и прочее.

У одного ребенка из старшей группы, привитых вакциной Гриппол® Нео, с пищевой аллергией в анамнезе, отмечалась боль в месте инъекции, других проявлений вакцинального процесса не отмечалось. Боль прошла

самостоятельно в течение часа. Ни в одной группе не было зафиксировано поствакцинальных осложнений.

В течение 5 дней после вакцинации были учтены и рассмотрены любые жалобы вакцинируемых, в том числе и повышение температуры тела. Всего было зарегистрировано жалоб на нарушение общего характера в группе привитых вакциной Гриппол® Нео в 4,4% и Гриппол® Плюс – в 5,6% случаев, соответственно. Разница между частотой выявления лиц с различными нарушениями общего характера в группах привитых Гриппол® Нео и Гриппол® Плюс статистически недостоверна ( $p > 0,05$ ).

Системные реакции у детей старшей возрастной группы 12-17 лет слабой степени выраженности были отмечены через 1 день после вакцинации в виде жалоб на головную боль (у одного ребенка, привитого вакциной Гриппол® Нео, и у одного - привитого вакциной Гриппол® Плюс) и недомогание (у одного ребенка, привитого вакциной Гриппол® Плюс), продолжительностью не более 1 дня.

В средней возрастной группе 7-11 лет у одного ребенка, привитого Гриппол® Нео, на 5 день после вакцинации было недомогание, у другого на 3 день - головная боль. После вакцинации Гриппол® Плюс на 4 день отмечено недомогание у 2 детей.

Среди младших детей у 1 ребенка зафиксирована боль в животе на 4 день после вакцинации Грипполом® плюс, у 1 ребенка, привитого Гриппол® Нео, зафиксирован подъем температуры до 37,2°C (слабой степени тяжести) на 5 день продолжительностью несколько часов, прошедший самостоятельно, без применения лекарственных средств.

В остальных случаях в группах наблюдения обеих вакцин у привитых отмечали нормальную температурную реакцию (до 37,0°C).

Все дети, получившие с профилактической целью вакцину Гриппол® Нео или Гриппол® плюс, находились под наблюдением на протяжении трех

месяцев с момента иммунизации, в зависимости от даты прививки по май 2010 года включительно.

На основании активного опроса наблюдаемых лиц, на протяжении всего срока наблюдения было выявлено по 2 случая заболевания легкими формами ОРЗ как среди получивших вакцину Гриппол® Нео, так и среди иммунизированных Гриппол® плюс. Каких-либо сообщений о побочных или нежелательных явлениях среди привитых за указанный период не было зарегистрировано.

С целью оценки иммунологической эффективности вакцинации у привитых младшей возрастной группы проводили сбор сывороток до вакцинации и на 21 день после вакцинации. Результаты исследования сывороток, взятых у детей младшей возрастной группы в возрасте 3-6 лет, привитых вакцинами Гриппол® Нео (n=30) и Гриппол® плюс (n=30) до и через 21 день после иммунизации, исследованных с диагностикумом, приготовленным на основе антигенов вируса гриппа А и В, табл. 49-51.

Таблица 49 - Результаты исследования сывороток привитых, взятых до вакцинации и через 21 день после вакцинации с диагностикумом к штамму вируса гриппа А/Н1N1/Брисбен/59/07

Группы наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток		Серонегативная группа (титры до 1:20)		Серопозитивная группа (титры 1:40 и выше)	
	препарат	Гриппол Плюс	Гриппол Нео	Гриппол Плюс	Гриппол Нео
Количество парных сывороток		25	22	5	8
Из них с 4-х кратным приростом титров антител (норма $\geq 40\%$ )	абс.	24	18	5	7
	% $\pm m$	96,0 $\pm$ 3,9	81,8 $\pm$ 8,2	100	87,5 $\pm$ 11,7
СГТА	до вакцинации	9	9	70	80
	после вакцинации	179	85	368	761
Кратность нарастания титров антител (норма $\geq 2,5$ )		19,9	9,4	5,3	9,5
Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (норма $\geq 70\%$ )	абс.	24	16	5	8
	% $\pm m$	96,0 $\pm$ 3,9	72,7* $\pm$ 9,5	100	100

\* -  $p < 0,05$  по сравнению с группой привитых референс-препаратом

После вакцинации во всех группах, в сыворотках привитых наблюдали статистически достоверное нарастание титров антител, при этом наиболее выраженное, как обычно, у лиц с низким исходным уровнем антител ( $< 1:20$ ). В этой группе у привитых вакциной Гриппол® Нео и вакциной-сравнения Гриппол® плюс через 21 день после вакцинации кратность нарастания титров антител составила: к штамму вируса гриппа А/Н1N1 – 9,4 и 19,9 соответственно (табл. 49); к штамму А/Н3N2 – 9,0 и 18,3, соответственно (табл. 50); к штамму В – 11,5 и 6,0, соответственно (табл. 51).

Таблица 50 - Результаты исследования сывороток привитых, взятых до вакцинации и через 21 день после вакцинации с диагностикумом к штамму вируса гриппа А/Н3N2/Брисбен/10/07

Группы наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток		Серонегативная группа (титры до 1:20)		Серопозитивная группа (титры 1:40 и выше)	
		Гриппол Плюс	Гриппол Нео	Гриппол Плюс	Гриппол Нео
Количество парных сывороток		23	17	7	13
Из них с 4-х кратным приростом титров антител (норма $\geq 40\%$ )	абс.	20	12	5	7
	% $\pm m$	87,0 $\pm$ 7,0	70,6 $\pm$ 11,1	71,4 $\pm$ 17,1	53,8 $\pm$ 13,8
СГТА	до вакцинации	9	10	66	110
	после вакцинации	165	90	431	441
Кратность нарастания титров антител (норма $\geq 2,5$ )		18,3	9,0	6,5	4,0
Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (норма $\geq 70\%$ )	абс.	20	13	7	13
	% $\pm m$	87,0 $\pm$ 7,0	76,5 $\pm$ 10,3	100	100

В группе с высоким исходным уровнем антител ( $> 1:40$ ) эти показатели у привитых вакциной Гриппол® Нео и вакциной Гриппол® плюс составили: 9,5 и 5,3 – для штамма А/Н1N1; 4,0 и 6,5 – для штамма А/Н3N2; 3,2 и 2,8 – для штамма В, соответственно (табл. 49-51).



Таблица 51 - Результаты исследования сывороток привитых, взятых до вакцинации и через 21 день после вакцинации с диагностикумом к штамму вируса гриппа В/Брисбен/60/08

Группы наблюдения в зависимости от титров фоновых сывороток		Серонегативная группа (титры до 1:20)		Серопозитивная группа (титры 1:40 и выше)	
		Гриппол Плюс	Гриппол Нео	Гриппол Плюс	Гриппол Нео
Количество парных сывороток		20	17	10	13
Из них с 4-х кратным приростом титров антител (норма $\geq 40\%$ )	абс.	20	17	4	6
	% $\pm m$	100	100	40,0 $\pm$ 15,5	46,2 $\pm$ 13,8
СГТА	до вакцинации	17	10	46	45
	после вакцинации	102	115	130	144
Кратность нарастания титров антител (норма $\geq 2,5$ )		6,0	11,5	2,8	3,2
Количество лиц с защитными титрами антител 1:40 и выше (норма $\geq 70\%$ )	абс.	20	16	10	13
	% $\pm m$	100	94,1 $\pm$ 6,5	100	100

Частота детей с 4-х кратным приростом антител через 21 день после иммунизации у привитых Грипполом<sup>®</sup> Нео и референс-вакциной Гриппол<sup>®</sup> Плюс так же была выше у детей с низким исходным уровнем антител и была равна: 81,8% и 96,0 % - к штамму А/Н1N1, соответственно; 70,6% и 87,0% - к штамму А/Н3N2, соответственно, и по 100% - к штамму В (табл. 52-54).

В группе детей, у которых исходные титры антител были больше 1:40, эти показатели были равны: 87,5% и 100% - к штамму А /Н1N1; 53,8% и 71,4% - к штамму А/Н3N2; 46,2% и 40,0% - к штамму В, соответственно (табл. 49-51).

Особый интерес представляло определить количество лиц с защитным титром антител больше 1:40 (так называемую иммунную прослойку) после вакцинации. Через 21 день в группах привитых вакциной Гриппол<sup>®</sup> Нео и вакциной-сравнения Гриппол<sup>®</sup> плюс процент лиц с защитным уровнем антител составил: 80,0% $\pm$ 7,3 и 96,7% $\pm$ 3,3 для штамма А/Н1N1; 86,7% $\pm$ 6,2 и

90,0%±5,5 для штамма А/Н3N2; 96,7%±3,3 и 100% для штамма В, соответственно (табл. 49-51).

Вакцинировали как серонегативных, так и серопозитивных детей. Средняя геометрическая титра антител после вакцинации в группе серонегативных детей увеличилась в 10-20 раз (рис. 36), в группе серопозитивных - в 4-10 раз (рис. 37). Разница в показателях средней геометрической титра антител у детей, привитых вакциной «Гриппол Плюс» и «Гриппол НЕО», статистически не достоверна ( $p>0,05$ ).

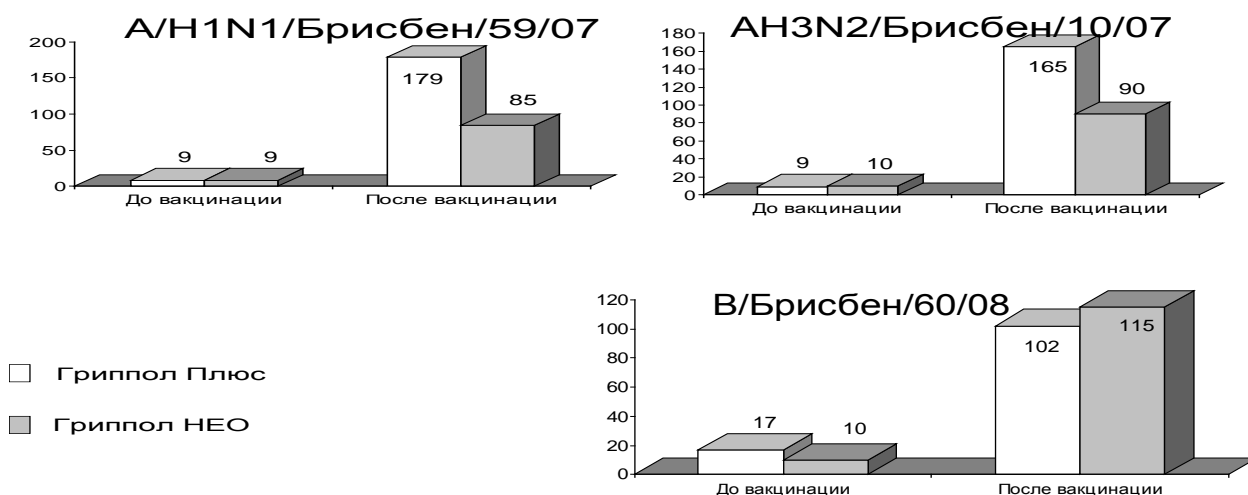


Рисунок 36 - Средняя геометрическая титра антител до вакцинации и через 21 день после вакцинации у серонегативных детей (титр менее 1/20).

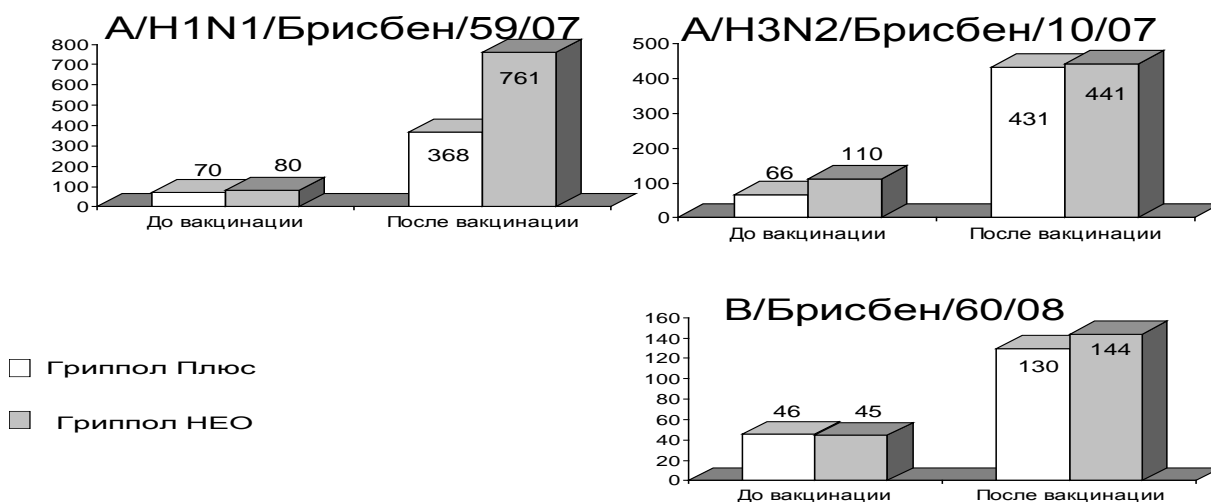


Рисунок 37 - Средняя геометрическая титра антител до вакцинации и через 21 день после вакцинации у серопозитивных детей (титр до 1/40).

Следует отметить, что все полученные результаты по оценке иммунологической эффективности вакцины Гриппол® Нео и референс-препарата вакцины Гриппол® плюс соответствуют критериям СРМР.

Также обращает внимание, что разница между частотой выявления лиц с защитными титрами в группах привитых вакциной Гриппол® Нео по сравнению с привитыми референс-препаратом Гриппол® плюс практически во всех случаях была статистически незначимой ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, после однократной иммунизации детей 3-17 лет вакциной Гриппол® Нео все 3 показателя иммуногенности (серопротекция, сероконверсия и кратность нарастания титров антител) соответствуют критериям СРМР.

Результат оценки общих и местных реакций, а также соматической и инфекционной заболеваемости показал, что вакцина Гриппол® Нео обладает низкой реактогенностью и безвредна при вакцинации детей 3-17 лет включительно. Серьезных нежелательных и неожиданных явлений, а также поствакцинальных осложнений не выявлено.

После иммунизации вакциной Гриппол® Нео получены следующие результаты оценки иммуногенности:

- кратность нарастания титров антител в зависимости от штамма вируса гриппа была равна при низком исходном уровне антител ( $< 20$ ) 9,0 – 11,5, а при высоком ( $> 40$ ) – 3,2-9,5;

- частота 4-х кратного прироста антител после иммунизации у лиц с низким исходным уровнем антител ( $< 20$ ) составляла 70,6% - 100,0%, а с высоким уровнем ( $> 40$ ) – 46,2% - 87,5%;

- процент лиц с защитным титром ( $> 40$ ) достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличился в отношении все трех используемых штаммов вируса гриппа и составил 80% - 96,7%.

Полученные результаты свидетельствуют, что все три показателя иммуногенности: серопротекция, сероконверсия и кратность нарастания

титров антител, соответствуют международным критериям СРМР. Разница между соответствующими показателями при сравнении с референс-препаратом вакциной Гриппол® плюс статистически не достоверна ( $p > 0,05$ ).

Результаты исследования позволяют рекомендовать вакцину Гриппол® Нео для применения в практике здравоохранения с целью специфической профилактики сезонного гриппа у детей с 3 лет.

### **Результаты клинического исследования безопасности вакцины «Превенар» (PCV-7)**

Исследование вакцины «Превенар» являлось проспективным, наблюдательным, неинтервенционным, нерандомизированным без группы сравнения. Проводилось с целью мониторинга локальных и/или системных реакций и совместимости PCV-7 с используемыми вакцинами в рамках Национального календаря прививок.

В исследование включено 25 детей, начиная с 12-месячного возраста. Иммунизации подлежали дети, которым не противопоказано введение вакцины Превенар в соответствии инструкцией по применению препарата: дети в возрасте от 3 до 23 месяцев, чьи родители хотят и могут вести дневник.

Исследуемым проводилась вакцинация Превенаром предлагаемая схема вакцинации для PCV-7: 3+1 и «наверстывающее введение».

Оценку реактогенности проводили в поствакцинальном периоде с 0-го по 7-й день исследования, измерение температуры тела проводили с 0-го по 10-й день. Оценивали местные реакции (болезненность, покраснение и отек в месте введения) и общие (нарушение сна, снижение аппетита, необычная нервозность, возбудимость, плаксивость, рвота, диарея). Дети были разделены на 3 группы: 3-6 месяцев (получили 4 прививки – в эту группу включен 1 ребенок), 7-11 месяцев (3 прививки – включены 11 детей), 12-23 месяца (2 прививки – 13 детей).

У одного ребенка из возрастной группы 3-6 месяцев было отмечено повышение температуры тела до фебрильных цифр на первое (на первые сутки), второе (на второй день) и четвертое введение препарата (в день постановки), других реакций отмечено не было.

В возрастной группе 7-11 месяцев на первое и второе введение вакцины отмечены, как общие, так и местные реакции, на третье только общие.

Первое введение вакцины - регистрировались общие реакции (повышение температуры тела –  $72,7 \pm 13,4\%$ , нарушение сна -  $9,1 \pm 8,7\%$ , снижение аппетита -  $9,1 \pm 8,7\%$ , диарея -  $9,1 \pm 8,7\%$ ) и местные (болезненность в месте введения -  $36,4 \pm 14,5\%$ , покраснение –  $27,3 \pm 13,4\%$ ) у 9-ти детей ( $81,8 \pm 11,6\%$ ). Второе введение - также отмечались общие реакции (повышение температуры -  $63,6 \pm 14,5\%$ , нарушение сна –  $18,2 \pm 11,6\%$ , снижение аппетита, необычная плаксивость, диарея в  $9,1 \pm 8,7\%$ ) и местные (болезненность -  $9,1 \pm 8,7\%$  и покраснение в месте введения -  $18,2 \pm 11,6\%$ ) у 7-ми привитых детей ( $63,6 \pm 14,5\%$ ). На третье введение из регистрируемых реакций отмечено было повышение температуры тела у 2-х детей -  $18,2 \pm 11,6\%$ . Повышение температуры тела на введение вакцины отмечено до субфебрильных и фебрильных значений, общие реакции были слабой интенсивности, местные реакции слабой и умеренной силы (табл. 52).

У детей 12-23 месяцев и на первое, и на второе введение отмечены и местные, и общие реакции. Первое введение реакции были зарегистрированы у  $84,6 \pm 10,0\%$ : болезненность в месте введения -  $46,2 \pm 13,8\%$ , покраснение –  $38,5 \pm 13,5\%$ , отек в месте введения –  $23,1 \pm 11,7\%$ , повышение температуры в  $46,2 \pm 13,8\%$ , нарушение сна в  $30,8 \pm 12,8\%$ , снижение аппетита -  $46,2 \pm 13,8\%$ , плаксивость -  $23,1 \pm 11,7\%$ , рвота –  $15,4 \pm 10,0\%$ , нервозность -  $30,8 \pm 12,8\%$ , диарея –  $7,7 \pm 7,4\%$ . На второе введение реакции зарегистрированы у  $38,6 \pm 13,5\%$  привитых – болезненность и покраснение в месте введения в  $15,4 \pm 10,0\%$ , отек -  $7,7 \pm 7,4\%$ , повышение температуры тела -  $15,4 \pm 10,0\%$ ,

нарушение сна -  $30,8 \pm 12,8\%$ , снижение аппетита -  $15,4 \pm 10,0\%$ , необычная плаксивость и рвота в  $7,7 \pm 7,4\%$ . Повышение температуры тела на введение вакцины отмечено до субфебрильных, фебрильных и пиретических (у 1-го ребенка) значений, общие реакции были слабой интенсивности, местные реакции слабой, умеренной и тяжелой степени выраженности (у 1-го ребенка на первое введение) (табл. 52).

Таблица 52 - Число обследованных с местными и общими реакциями

Сведения о реакциях		Возрастные группы		
		3-6 мес. (n=1)	7-11 мес. (n=11)	12-23 мес. (n=13)
Число лиц с общими и местными реакциями	на первое введение	1 (100%)	9 ( $81,8 \pm 11,6\%$ )	11 ( $84,6 \pm 10,0\%$ )
	на второе введение	1 (100%)	7 ( $63,6 \pm 14,5\%$ )	5 ( $38,6 \pm 13,5\%$ )
	на третье введение	-	2 ( $18,2 \pm 11,6\%$ )	не проводилась
	на четвертое введение	1 (100%)	не проводилась	не проводилась
Число лиц с реакциями по всем возрастным группам	на первое введение	21 ( $84,0 \pm 7,3\%$ )		
	на второе введение	13 ( $52,0 \pm 10,0\%$ )		

Через 30 мин после вакцинации ни у одного ребенка не были отмечены ни местные, ни системные реакции.

Результат оценки общих и местных реакций показал, что вакцина «Превенар» при введении в другие препараты Национального и регионального календаря профилактических прививок безвредна при вакцинации детей 3-23 месяцев включительно. Серьезных нежелательных и неожиданных явлений, а также поствакцинальных осложнений не выявлено.

### **Результаты клинического исследования по оценке эффективности вакцины против ветряной оспы «Варилрикс»**

Оценка безопасности и эффективности вакцинации живой аттенуированной вакциной против ветряной оспы проведена нами у детей в

12 месяцев, не болевших ветряной оспой. Общее количество детей, участвовавших в исследовании, составило 210 человек, они были разделены на три группы и прививались по схеме:

- двукратно - вакциной «Приорикс-Тетра» с интервалом 42 дня;
- двукратно - вакциной «Приорикс» и через 42 дня вакциной «Варилрикс»;
- однократно - вакциной «Варилрикс».

Данное исследование являлось проспективным, рандомизированным, контролируемым, многоцентровым. Медицинское наблюдение за привитыми осуществлялось в течение 2,9 лет.

Проводилась оценка иммунного ответа к вирусу ветряной оспы через 42 дня после назначения одной дозы Varilrix и через 42 дня после введения второй дозы Priorix™-Tetra, выраженный через уровень сероконверсии в отношении ветряной оспы и СГТ через один и два года после вакцинации (табл. 53).

Производился забор четырех образцов крови у всех участников в день 0 (визит 1), день 84 (визит 3: через 42 - 56 дней после визита 2), год 1 (визит 4: через 1 год  $\pm$  24 дня после точки визит 3), год 2 (визит 5: через 2 года  $\pm$  24 дня после точки визит 3).

Таблица 53 - График вакцинации

Группа Вакцины	Визит	Исследование день	Вакцина
MMRV	1	День 0	Priorix-Tetra
	2	День 42	Priorix-Tetra
ОКАН	1	День 0	Приорикс
	2	День 42	Varilrix
MMR	1	День 0	Приорикс
	2	День 42	Приорикс

Примечание: MMRV (Priorix-Tetra - «Приорикс-Тетра») – вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы; ОКАН (Varilrix - «Варилрикс») – вакцина против ветряной оспы; MMR (Priorix - «Приорикс») – вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи.

Средний возраст участников в общей когорте вакцинированных составлял 14.2 месяцев.

Доля участников в группе каждой вакцины, у которых был зарегистрированный контакт с больным ветряной оспой и/или опоясывающими герпесом в течение вышеозначенного периода, составила 19.4% в контрольной группе MMR, 20.9% в группе ОКАН и 23.1% в группе MMRV.

Среди детей, у которых развилась ветряная оспа прорыва, в группах MMRV и ОКАН большинство (91.9% и 75.3%, соответственно) имело  $\leq 50$  элементов, по сравнению с 24.4% из детей с подтвержденной ветряной оспой в контрольной группе MMR (табл. 54).

До вакцинации от 97.4% до 97.9% участников имели серонегативный статус антител против ВЗВ, определённый в ИФА. Схожим образом, от 98.8% до 99.5% участников имели серонегативный статус антител против ВЗВ, определённый ELISA. По меньшей мере 99% участников в каждой группе имели серонегативный статус антител против кори, краснухи или эпидемиологического паротита. Выявленные показатели гуморального иммунного ответа (процент участников с концентрацией антител против ВЗВ в рамках или выше установленных пределов 50, 75, 100, 200 и 300 ММЕ/мл) составили 84.3%, 71.7%, 58.1%, 25.6% и 12.7%, соответственно, в группе MMRV в сравнении с 79.2%, 64.8%, 49.7%, 18.3% и 8.8%, соответственно, в группе ОКАН. Зарегистрированные анти-ВВЗ уровни серопозитивности в день 84 (после назначения двух доз Priorix-Tetra и одной дозы Varilrix), при анализе обоими методами ELISA и IFA, были высокими и сходными (варьировали от 95% до 99,8%) в группах MMRV и ОКАН.



Таблица 54 - Характерные черты подтверждённых случаев ветряной оспы.  
(Когорта для анализа эффективности в соответствии с протоколом)

Переменная		MMRV (N=37)			ОКАН (N=243)			MMR (N=201)		
		95% ДИ			95% ДИ			95% ДИ		
		%	НП	ВП	%	НП	ВП	%	НП	ВП
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
Сыпь: количество высыпаний	1-50	91,9	78,1	98,3	75,3	69,4	80,6	24,4	18,6	30,9
	51-100	8,1	1,7	21,9	18,1	13,5	23,5	35,8	29,2	42,9
	101-500	0	0,0	0,0	5,8	3,2	9,5	36,3	29,7	43,4
	>500	0	0,0	0,0	0,4	0,0	2,3	3,0	1,1	6,4
	отсутствуют подтверждённые данные	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,5	0,0	2,7
Характер большинства высыпаний	Макулярные	2,7	0,1	14,2	1,6	0,5	4,2	0,0	0,0	1,8
	Папулезные	45,9	29,5	63,1	40,7	34,5	47,2	14,9	10,3	20,6
	Везикулярные	51,4	34,4	68,1	57,6	51,1	36,9	82,1	76,1	97,1
	Геморрагические	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	2,5	0,8	5,7
	отсутствуют подтверждённые данные	0	0,0	0,0	0	0,0	0,0	0,5	0,0	2,7
Длительность высыпания (дни)	0	0	0,0	0,0	0,4	0,0	2,3	0,0	0,0	1,8
	1-5	54,1	36,9	70,5	67,5	61,2	73,3	42,3	35,4	49,4
	6-10	29,7	15,9	47,0	22,6	17,5	28,4	43,8	36,8	50,9
	11-15	8,1	1,7	21,9	8,6	5,4	12,9	13,4	9,0	18,9
	16+	2,7	0,1	14,2	0,4	0,0	2,3	0,5	0,0	2,7
	отсутствуют подтверждённые данные	5,4	-	-	0,4	-	-	0,0	-	-
Лихорадка	Отсутствие повышенной температуры	91,9	78,1	98,3	87,2	82,4	91,2	73,1	66,4	79,1
	38.8°C-39.9°C	2,7	0,1	14,2	11,1	7,5	15,8	24,9	19,1	31,4
	40°C+	5,4	0,7	18,2	1,6	0,5	4,2	2,0	0,5	5,0
Оценка исследователя	Участник не выглядит больным	73,0	55,9	86,2	66,7	60,4	72,6	44,8	37,8	51,9
	Участник выглядит достаточно больным	24,3	11,8	41,2	29,6	24,0	35,8	47,8	40,7	54,9
	Участник выглядит тяжело больным	0,0	0,0	0,0	2,9	1,2	5,8	7,0	3,9	11,4
Степень тяжести	Слабая	94,6	81,8	99,3	85,2	80,1	89,4	41,8	34,9	48,9
	Умеренная	5,4	0,7	18,2	14,8	10,6	19,9	57,2	50,1	64,2
	Сильная	0,0	0,0	6,3	0,0	0,0	1,4	1,0	0,1	3,4

Выявленные показатели серологического ответа в отношении концентраций антител против ВЗВ  $\geq$  методом ELISA, пределы равны 50, 75, 100, 200 и 300 Мме/мл, составили 99.6%, 99.3%, 98.8%, 97.4% и 96%, соответственно, в группе MMRV, по сравнению с 79.2%, 64.8%, 49.7%, 18.3% и 8.8%, соответственно, в группе ОКАН.

На основании результатов, полученных обоими методами ELISA и ИФА, более 99% участников в группе MMRV (группа назначения двух доз) и более 90% участников в группе ОКАН (группа назначения одной дозы вакцины для профилактики ветряной оспы) были серопозитивны в отношении антител против ВЗВ в первый и второй год наблюдения.

В обеих группах было отмечено снижение СГТ анти-ВЗВ антител с течением времени, хотя значения СГТ в течение 2-го года в обеих группах (MMRV и ОКАН) были номинально выше, чем в течение 1-го года. Данное увеличение значения СГТ может указывать на то, что у некоторых участников был контакт с источником заражения диким типом ВЗВ или у некоторых участников - заболеванием ветряной оспы. Выявленная средняя геометрическая концентрация/титр антител против ВЗВ в течение 1 и 2 года в группе MMRV в два-три раза превышала этот показатель в группе ОКАН.

Выраженное увеличение уровней серопозитивности в отношении анти-ВЗВ антител с течением времени в контрольной группе MMR, не получавшей вакцинацию против ветряной оспы, согласовывалось с умеренной частотой возникновения ВЗВ-инфекции и подтверждалось частотой выявления

Анализ данных по реактогенности, полученных в течение 43 дней наблюдения после каждой дозы (день 0-день42) был основан на подгруппе. Подгруппа состояла из 32.5% участников, отвечающих критериям включения в когорту для анализа иммуногенности в соответствии с протоколом. По крайней мере один опрашиваемый или неопрашиваемый симптомы регистрировались с частотой от 69.4% (в группе MMR) до 78.3% (в группе MMRV) после первой дозы и снижались к более близким значениям после

второй дозы (от 56.9% до 61.9% во всех трёх группах). После двух доз во всех трёх группах зарегистрированные симптомы были в основном общего характера (соматические) нежели местные (в месте инъекции).

Покраснение было наиболее частым опрашиваемым местным симптомом во всех трех группах после обеих доз (регистрировалось у более чем 24.8% участников в любой из групп после любой дозы). Покраснение 3-й степени выраженности (покраснение с максимальным диаметром > 20 мм), редко сообщалось в обеих группах MMRV и OKAN не наблюдалось в группе MMR.

Частота возникновения покраснения и припухлости в месте инъекции, а также покраснения 3-й степени выраженности увеличивались после второй дозы Priorix-Tetra в группе MMRV. Данная закономерность не была отмечена в группе OKAN и контрольной группе MMR, где в целом частота симптомов в месте инъекции снижалась после второй дозы.

Анализ при помощи точного критерия Фишера различий в частоте возникновения опрашиваемых местных симптомов между тремя группами, указал на возможные статистически значимые различия симптомов только после второй дозы: частота развития любой болезненности ( $p=0.009$ ), любого покраснения ( $p<0.001$ ), покраснения 2й или 3й степени выраженности (определяемое как >5мм в диаметре) ( $p<0.001$ ), покраснения 3й степени (определяемое как >20мм в диаметре), припухлость степени ( $p<0.001$ ) и припухлость 2й или 3й степени (определяется как >5мм в диаметре) ( $p<0.001$ ).

Лихорадка: после 1й дозы (определяемая как температура  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ ) была зарегистрирована у более чем половины (57.4%) вакцинированных Priorix-Tetra в сравнении с 44.5% и 39.8% участников, получавших Priorix в группах OKAN и MMR соответственно. Выявленная частота случаев возникновения любой лихорадки, лихорадки, по мнению исследователя связанной с введением вакцины, лихорадки в каждой точке повышения на

полградуса вплоть до  $39.5^{\circ}\text{C}$  и лихорадки, которая побудила родителей/опекунов обратиться за медицинской консультацией, - была наивысшей в групп MMRV. Лихорадка  $> 40^{\circ}\text{C}$  была зафиксирована у  $< 4\%$  участников применительно к каждой группе.

После 2й дозы частота возникновения любой категории лихорадки снизилась во всех трех группах, и любая лихорадка была зафиксирована у  $< 25\%$  участников во всех группах. Частота возникновения любой лихорадки, лихорадки, связанной, по мнению исследователя, с вакцинацией и повышающейся в пределах пол градуса лихорадки - до  $40^{\circ}\text{C}$ , была сопоставима по значению во всех трёх группах. Частота возникновения лихорадки, которая побудила участников обратиться за медицинской консультацией, снизилась до  $5.3\% - 6.2\%$  во всех трёх группах, и лихорадка  $> 40^{\circ}\text{C}$  была зарегистрирована у  $< 2\%$  участников применительно ко всем группам.

После 1-й дозы большинство случаев возникновения лихорадки было зафиксировано в течение 4-12 дней в трёх группах. После 2 дозы четкий паттерн не мог быть определен для какой-либо из групп.

Припухлость слюнных желез: припухлость слюнных околоушных желез регистрировалась редко, и имела место у не более чем  $0.6\%$  участников во всех группах в течение 43 дней наблюдения после первой дозы и только у 2-х участников после второй дозы (оба участника были из группы ОКАН ( $0.3\%$ )).

Симптомы менингизма, включая фебрильные судороги во время 43-дневного периода наблюдения после вакцинации, анализ данных выявил наличие сообщений о фебрильных судорогах у двух участников подгруппы: один случай после первой вакцинации у участника, получавшего Приорикс-Тетра в группе MMRV ( $0,1\%$ ), и у одного участника после второй вакцинации препаратом Варилрикс в группе ОКАН ( $0,1\%$ ).

Неопрасиваемые нежелательные явления, зарегистрированные в течение 43-дневного периода наблюдения после каждой дозы (Дни 0-42). Процент участников, у которых был зарегистрирован по крайней мере одно неопрасиваемое нежелательное явление, был в одинаковых пределах после обеих доз во всех трех группах участников: группа MMRV: 37.3% (доза 1) и 30.8% (доза 2) группа OKAN: 37.3% (доза 1) и 32.7% (доза 2) группа MMR: 30.6% (доза 1) и 35.6% (доза 2).

Эффективность вакцины Priorix-Tetra (назначаемой по двухдозовой схеме) в предупреждении подтвержденных случаев ветряной оспы от умеренной тяжести до тяжелой, в сравнении с контрольной группой Priorix, составила 99.5% (97.5% ДИ: 97.5%, 99.9%).

Зарегистрированная эффективность вакцины Varilrix (назначаемой по однодозовой схеме) в отношении предотвращения подтвержденных случаев заболевания умеренной или тяжелой ветряной оспой, по сравнению с вакциной Priorix составила 90,7% (97,5% ДИ: 85.9%, 93.9%).

Показатели уровня серопротекции антител против вируса ветряной оспы у однократно и двукратно привитых детей составляют 97,5% и 99,8%. Однократная иммунизация проводилась моновакциной «Варилрикс», двукратная – вакциной «Приорикс-тетра». Статистической разницы в уровне серопротекции у однократно и двукратно привитых не отмечено (рис. 38).

Однако разница средней геометрической титра антител у однократно и двукратно привитых детей существенно различается при наблюдении за привитыми в течение 2,9 лет. Нами установлено, что двукратная иммунизация защищает 94% привитых, а однократная - только 65% ( $p < 0,05$ ) (рис. 39).

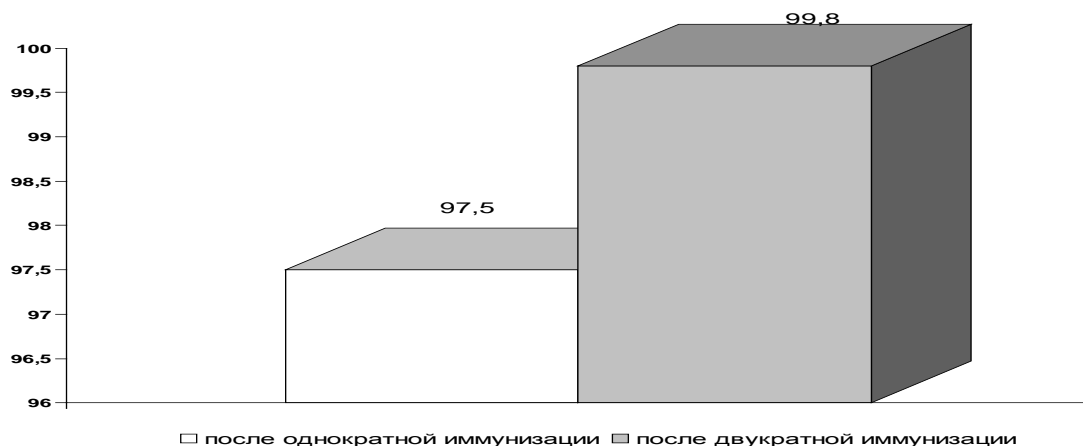


Рисунок 38 - Показатели уровня серопротекции антител против вируса ветряной оспы (%).

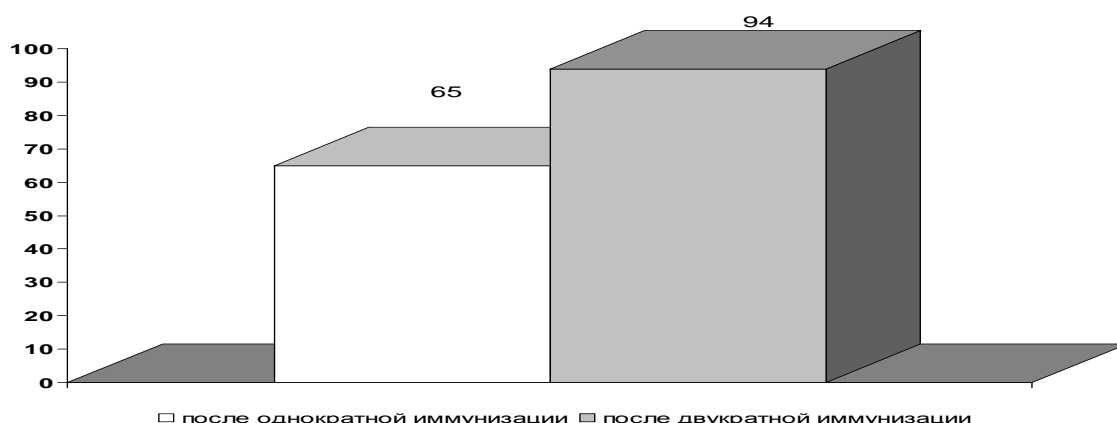


Рисунок 39 - Эффективность в предупреждении подтвержденных случаев ветряной оспы у детей.

Исходя из этих наблюдений, нами был сделан вывод, что вакцина Priorix-Tetra (назначаемая по двудозовой схеме; с интервалом между дозами от 42 до 56 дней) эффективна в предупреждении подтвержденных случаев ветряной оспы в течение в среднем 2,9 лет после назначения второй дозы вакцины. Несмотря на то, что одна доза вакцины Varilrix обеспечивала высокий клинический результат - 65% предотвращения подтвержденных

случаев ветряной оспы любой степени тяжести и 90% защиты против умеренно тяжёлых - тяжёлых подтверждённых случаев ветряной оспы. Иммунный гуморальный ответ против ВВЗ был зарегистрирован у всех вакцинированных и был признан интенсивным и устойчивым, о чём свидетельствуют показатели сероконверсии/ серопозитивности/ иммунного ответа после обоих однодозового и двухдозового режимов вакцинации против ветряной оспы в данной популяции детей на втором году жизни: После завершения схемы вакцинации в рамках исследования, показатели уровня сероконверсии антител против ВВЗ, определённые методом IFA составили 97.5% после одной дозы Varilrix и 99.8% после двух доз Priorix-Tetra. Уровни сероконверсии, определённые методом ELISA, через 42 дня после назначения одной дозы как Priorix-Tetra, так и Varilrix в подгруппе для анализа иммуногенности составили  $\geq 95\%$ . Более чем 99% участников, получивших вакцину в режиме двух доз, сохранили антитела против ВВЗ в течение 2,9 лет (период наблюдения) и более 90% участников, получивших вакцину против ветряной оспы в режиме одной дозы сохранили антитела против ВВЗ (на основе результатов обоих методов IFA и ELISA ).

Показатели гуморального иммунного ответа против вирусов кори, краснухи и эпидемического паротита были определены в подгруппе участников из всех стран, в которых выполнялось взятие образцов крови для этой цели: процент участников с концентрацией антител против вируса кори  $\geq 150$  Ме/мл  $\geq 200$  Ме/мл после одной дозы составил  $>97\%$  во всех трёх группах. Процент участников с концентрацией антител против вируса кори в указанных пределах оставался на уровне  $\geq 97\%$  во всех трёх группах на протяжении двух лет после вакцинации. Наблюдаемые снижения СГК по сравнению со значениями в День 84 были не более чем в 1.4 раза во всех трёх группах.

После назначения двух доз Priorix-Tetra и Priorix, у 97.8%-100% протестированных участников была отмечена сероконверсия в отношении

антител против вируса паротита. В точках Год 1 и Год 2 показатели серопозитивности составили > 90% в группах MMRV и MMR и >88.5% в группе ОКАН. Наблюдаемые снижения СГТ по сравнению со значениями в День 84 были не более чем в 1.5 раза во всех трёх группах.

Процент участников с концентрацией антител против вируса краснухи  $\geq 4$  Me/мл и  $\geq 10$  Me/мл после одной дозы были  $\geq 98\%$  во всех трех группах. В точках Год 1 и Год 2 процент участников с концентрацией антител против вируса краснухи в данных пределах остался на прежнем уровне  $\geq 98.9\%$  в трёх группах. Наблюдаемые СГК в Год 2 были не более чем в 1.5 раза ниже по сравнению с показателями в День 84 во всех трёх группах.

Особого внимания заслуживают данные об иммунокомпетентности детского организма, ответившего выработкой протективного титра антител одновременно к четырём антигенам («Приорикс-Тетра» - корь, эпидемический паротит, краснуха, ветряная оспа).

Все три режима вакцинации были безопасны для назначения здоровым детям на втором году жизни. Реактогенность и безопасность исследуемых вакцин соответствовала результатам, полученным в других исследованиях, в которых назначались эти же вакцины.

Представленные в настоящей главе результаты исследования профиля безопасности и иммуногенности инновационных вакцин против клещевого вирусного энцефалита, ротавирусного гастроэнтерита, гриппа, ветряной оспы, пневмококковой инфекции убедительно доказывают, что дети отвечают выработкой протективного уровня антител к этим антигенам и адекватной общей и местной реакцией при их введении парентеральным и энтеральным способом. Особо следует подчеркнуть, что иммунная система детского организма способна отвечать на введение многокомпонентных поливалентных вакцин («Приорикс», «Приорикс-Тетра»), содержащих 3-4 антигена, выработкой протективного и стойкого уровня антител одновременно ко всем антигенам.



Таким образом, показатели реактивности детского организма на введение инновационных вакцин против клещевого вирусного энцефалита, гриппа, ротавирусного гастроэнтерита, ветряной оспы, пневмококковой инфекции, доказали высокую безопасность и иммунологическую эффективность, что дает основание рекомендовать их в педиатрическую практику.

**ОРГАНИЗАЦИОННО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА  
ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ И ЕЁ  
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ. МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ И  
ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ**

Появление в стране значительного количества инновационных вакцин потребовало системного подхода к дальнейшему совершенствованию и развитию иммунопрофилактических мероприятий. Именно системный подход был положен в основу организации мероприятий по иммунопрофилактике детского населения Свердловской области. В настоящей работе приведены результаты проведенного исследования по оценке эффективности иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, как системы управления здоровьем детского населения.

Система иммунопрофилактики инфекционных заболеваний детского населения Свердловской области представляет собой совокупность информационно-технологических, лабораторно-диагностических, научно-исследовательских и обучающих средств, обеспечивающих комплекс организационных, профилактических, противоэпидемических и лечебно-диагностических мероприятий (рис. 40).

Стратегической целью системы иммунопрофилактики является, в первую очередь, снижение заболеваемости до спорадического уровня и, как следствие, уменьшение тяжелых форм заболевания, летальных исходов и показателя инвалидности. Конечной целью системы иммунопрофилактики инфекционных болезней следует считать элиминацию инфекций.



Рисунок 40 - Организационно-функциональная и технологическая структура системы иммунопрофилактики детского населения.

Нами определены и сформулированы основные задачи и направления развития и совершенствования системы иммунопрофилактики в Свердловской области:

1. Совершенствование эпидемиологического надзора и его информационно-программного обеспечения.
2. Развитие нормативно-правового и методического обеспечения.
3. Внедрение современных методов лабораторной диагностики, мониторинга за возбудителями инфекционных заболеваний и популяционным иммунитетом.
4. Создание целевых комплексных программ.
5. Обеспечение многоуровневой системы финансирования закупок вакцин на субъектовом и муниципальном уровнях для иммунопрофилактики инфекционных болезней; достаточное финансирование из областного бюджета; увеличение финансирования из бюджетов муниципальных образований и внебюджетных источников.

6. Организация системы обучения медицинского персонала по вопросам иммунопрофилактики: разработка программы, создание постоянно действующих курсов для обучения медицинских работников на базе медицинских образовательных организаций; расширение учебной программы по вакцинопрофилактике для студентов и курсантов ФУВов независимо от специальности.

7. Повышение социальной активности населения в реализации программ иммунопрофилактики (организация иммунизации населения против: ветряной оспы, КВЭ, ГА, папилломавирусной, пневмококковой и гемофильной инфекции, коклюша в 6 лет) и реализация образовательных программ.

8. Развитие сети вакцинальных кабинетов, оказывающих услуги населению, как на бюджетной, так и на хозрасчетной основе.

9. Внедрение в педиатрическую практику многокомпонентных, поливалентных, инновационных вакцин.

10. Проведение научных исследований в области иммунопрофилактики.

Особое внимание мы уделяем оценке эффективности системы управления иммунопрофилактикой инфекционных болезней, которая является важнейшей функцией управленческой подсистемы иммунопрофилактики. Оценке подлежит как эпидемиологическая, так и социально - экономическая эффективность системы управления иммунопрофилактики.

Процесс оценки эффективности системы включает вычисление показателей эффективности системы; сравнение показателей с ранее установленными (с допрививочным уровнем), а также с нормами, среднемноголетними уровнями, стандартами или предполагаемыми результатами; определение степени достоверности некоторых показателей; принятие решения о необходимости коррекции программы. Оценка

эффективности будет не полной, если не будет содержать показателей экономической эффективности, предотвращенного ущерба, количества лет жизни, сохраненных благодаря реализации программ иммунопрофилактики.

Эпидемиологическая эффективность системы управления определяется нами по следующим показателями: заболеваемость, смертность и летальность, процент охвата населения профилактическими прививками, показатель привитости населения и иммунной прослойки населения, коэффициент и индекс эпидемиологической эффективности вакцин, иммунологическая эффективность вакцин, иммуноструктура различных групп населения по данным выборочных серологических обследований, показатели качества противоэпидемических мероприятий в очагах инфекции.

Индикаторами эффективности системы управления иммунопрофилактики могут быть разработанные ВОЗ критерии элиминации инфекций.

### **6.1. Эпидемиологический надзор за прививаемыми инфекциями – основной элемент системы управления иммунопрофилактики**

Основополагающим элементом системы иммунопрофилактики инфекционных болезней детского населения Свердловской области является эпидемиологический надзор, который рассматривается нами как наиболее совершенная форма организации противоэпидемической работы в современных условиях. Его целью является предупреждение заболеваний. Эта цель достигается путем динамической оценки состояния и тенденций развития эпидемического процесса прививаемых инфекций в регионе.

Нами разработаны основные подсистемы эпидемиологического надзора: информационная и диагностическая.

**Информационная подсистема** обеспечивает:

- наблюдение на месте, сбор и регистрацию информации в каждом ЛПУ;
- поэтапную передачу данных по вертикали, т. е. от нижестоящих в вышестоящие звенья (подсистемы) эпиднадзора (от районных в областные, далее в республиканские) (рис. 41);
- обмен информацией по горизонтали, т. е. между заинтересованными ведомствами и учреждениями (на уровнях районов, областей), а также между соседними территориями;
- эпидемиологический анализ и оценку данных по программам в целях постановки эпидемиологического диагноза; передачу результатов эпидемиологической диагностики сверху вниз;
- разработку решений и выдачу рекомендаций по корректировке осуществляемых мероприятий исходя из принципа обратной связи;
- прогноз ситуации.



Рисунок 41 - Схема сбора и передачи информации о случаях инфекционного заболевания в Свердловской области.

Информационная подсистема позволяет получить информацию о факторах, регулирующих эпидемический процесс, на всех уровнях:

- на молекулярном - слежение за молекулярно-генетическими изменениями циркулирующих штаммов, а также за генетическими детерминантами иммунологического статуса населения;

- на клеточном - наблюдение за динамикой биологических свойств возбудителя (его вирулентность, токсигенность, ферментативная активность, фаго- и серотиповая характеристики, лекарственная устойчивость в окружающей среде и т. п.);

- на организменном - характеристику обладающих клинических форм, тяжести течения и исходов заболеваний;

- на экосистемном - слежение за структурой популяции возбудителя, иммунологической структурой населения, обсемененностью возбудителем объектов окружающей среды, состоянием природных факторов (метеорологических, водных, почвенных и др.);

- на соцэкосистемном - наблюдение за динамикой заболеваемости, летальностью и смертностью во времени (по дням, неделям, месяцам, годам), распространением инфекции по территории и среди отдельных групп населения (городское и сельское, различные возрастные и профессиональные группы и др.); динамикой эпидемиологически значимых социальных явлений (например, естественные демографические сдвиги и миграции населения, направления и характер хозяйственной деятельности, санитарно-гигиенические условия, организация снабжения водой и пищевыми продуктами, уровень медицинского обслуживания и т. п.); эффективностью осуществляемых санитарно-эпидемиологической службой профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Постоянное слежение за параметрами различных уровней эпидемического процесса дает возможность своевременно обнаружить появление неблагоприятных тенденций в их динамике (например, изменение этиологической структуры заболеваний, серо- и фаговарового пейзажа возбудителей, появление новых антибиотико-резистентных штаммов,

активизацию либо смену ведущего фактора передачи, сдвиги в иммунологической структуре населения и т. д.), что позволяет своевременно принять оперативные профилактические меры, направленные на улучшение популяционного иммунитета. Именно в этом и заключается преимущество современного эпидемиологического надзора.

Разработанное нами информационное обеспечение эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями состоит, в свою очередь, из 2 подсистем: подсистемы мониторинга за состоянием заболеваемости и подсистемы, обеспечивающей надзор за привитостью и напряженностью коллективного иммунитета к инфекционным заболеваниям (рис. 42).

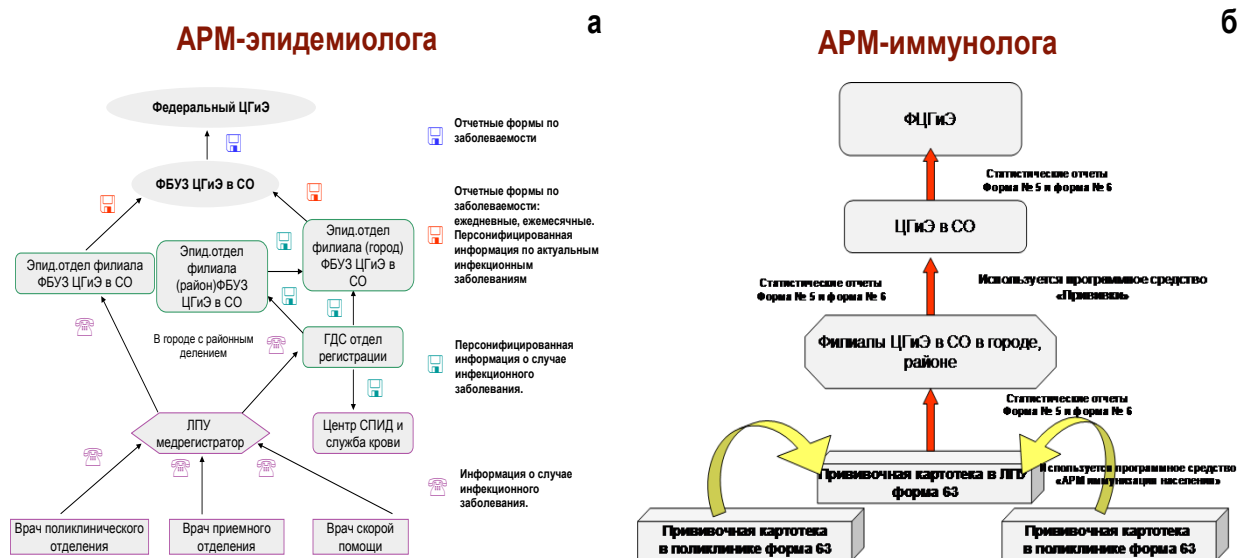


Рисунок 42 – Информационные потоки автоматизированной системы эпиднадзора за состоянием инфекционной заболеваемости (а) и привитости (б).

Автоматизированная информационная система по учету и анализу инфекционной заболеваемости создавалась с целью своевременного обеспечения достоверной информацией о состоянии инфекционной заболеваемости населения Свердловской области и принятия решения по организации иммунопрофилактических мероприятий.



Основной задачей подсистемы **эпидемиологической диагностики** является установление причинно-следственных связей между заболеваемостью и факторами её обуславливающими. На основании эпидемиологического диагноза разрабатываются профилактические мероприятия. Эпидемиологический диагноз основан на результатах оперативного и ретроспективного анализа.

При *оперативном эпидемиологическом анализе* срок от появления очагов до начала анализа минимальный, поскольку решается оперативная задача — быстро и своевременно вскрыть причины возникновения очагов и обеспечить своевременную их локализацию и ликвидацию, а также невосприимчивость контактных лиц.

Основными задачами *ретроспективного эпидемиологического анализа* являются: оценка уровня и динамики заболеваемости населения; выявление основных факторов (условий) социальной и природной среды, которые определяют повышенный риск заражения и заболевания населения или его отдельных групп (выявление причинно-следственных связей заболеваемости).

Кроме того, определяется механизм причинно-следственных связей заболеваемости всего населения, отдельных групп населения с теми или иными ведущими факторами (условиями) социальной и природной среды.

Для оценки распространенности заболевания среди всего населения и его отдельных групп используют показатели заболеваемости, смертности, пораженности, инфицированности, напряженности популяционного иммунитета. Осуществление эпидемиологического анализа, проводимого нами с применением методов статистики и вычислительной техники.

Для выявления существующих связей между заболеваемостью и теми факторами, которые определяют риск заражения и заболевания той или иной инфекцией, нами анализировалась заболеваемость по административным территориям Свердловской области, по полу, социальному и

профессиональному положению групп населения, тяжести течения заболевания, виду возбудителя и другим факторам или признакам, включая объем и качество проводившихся мероприятий. При проведении эпидемиологического анализа нами учитывались самые разнообразные признаки, набор которых при той или иной инфекции зависит от особенностей эпидемического процесса и его проявлений в конкретных условиях.

Критериями фактической эффективности того или иного мероприятия являются уменьшение частоты, тяжести заболеваний по сравнению с тем периодом, когда данные меры не применялись. Широко используем также сравнение показателей, полученных на территориях, отличающихся по объему и качеству проводимого мероприятия, и реже — в опытной и контрольной группах населения.

О фактической эффективности мероприятия судим по отношению наименьшей заболеваемости в определенный период до проведения мероприятия к наибольшей заболеваемости в условиях его проведения (индекс фактической эффективности). Индекс фактической эффективности вакцинации — это соотношение между заболеваемостью непривитых и заболеваемостью привитых.

Рост заболеваемости, стабилизация его на высоком уровне, выраженные периодические и сезонные подъемы, распространение на определенной территории, среди детей одного возраста и т. п. указывают на неэффективность проводимых мероприятий. В то же время возникновение вспышек не всегда свидетельствует о недостаточности фактической эффективности мероприятий. В каждом отдельном случае необходимо тщательно разбираться, однако повторные возникновения аналогичных вспышек (эпидемий) на той же территории и тех же объектах, увеличение количества и массивности вспышек, как правило, связаны с недостаточной фактической эффективностью мероприятий.

### *Прогноз ситуации*

Составление ближайшего и отдаленного прогноза дальнейшего течения эпидемического процесса проводилось нами при обобщении результатов оперативного и ретроспективного анализа заболеваемости, качества и эффективности проводимых мероприятий.

В практической деятельности прогнозирование осуществляется нами методом экспертной оценки (логическое прогнозирование) и экстраполяции. При логическом прогнозировании сопоставляют полученные данные с существующими представлениями о закономерностях эпидемического процесса той или иной инфекции и делают вывод о сохранении или возможных изменениях эпидобстановки. При прогнозе на основе экстраполяции используют данные, характеризующие многолетние колебания, многолетнее внутригодовое (помесячное) распределение заболеваний. Зная, например, с какой скоростью снижалась заболеваемость в последние 5 лет, т. е. среднегодовой темп роста (прироста) или снижения заболеваемости, а также состояние напряженности популяционного иммунитета, можно рассчитать ориентировочные показатели на ближайшие годы и т. п.

## **6.2. Правовое регулирование иммунопрофилактики инфекционных болезней**

Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у детей по праву является неотъемлемой частью медицинской помощи, её проведение, а также качество гарантируется государством. Иммунопрофилактика представляет собой систему мероприятий, включающих юридические, организационные, финансовые, образовательные, медицинские, социальные и технические элементы.

Специфика иммунизации, как медицинской технологии, заключается в том, что данное медицинское вмешательство проводится, как правило, по отношению к здоровому человеку и помимо защиты конкретного индивидуума служит стратегическим целям предупреждения, элиминации или ликвидации той или иной инфекции и защиты от инфекционных заболеваний общества в целом. С этой точки зрения на первый план выступает множество этических проблем и вопросов, которые, безусловно, играют важную роль при формировании отношения общества к данной медицинской процедуре и требуют правильной правовой и этической трактовки при разрешении конфликта интересов индивидуума и общества.

**На федеральном уровне** нормативно-правовая база регламентирует все составляющие процесса иммунопрофилактики: производство, испытание, регистрацию отечественных и зарубежных иммунобиологических препаратов, процесс хранения, транспортировки и уничтожения вакцин, порядок их применения в различных условиях, а также определяет права граждан при проведении данного вида медицинского вмешательства.

Действующее законодательство Российской Федерации в области здравоохранения и единая система лицензирования лечебно-профилактических учреждений на право оказания медицинской помощи делают доступным проведение иммунопрофилактики в медицинских учреждениях вне зависимости от формы их собственности.

Доступность иммунопрофилактики основана, прежде всего, на положениях Конституции Российской Федерации. В ст. 41 указано, что каждый имеет право на охрану здоровья и медицинскую помощь. Медицинская помощь в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения оказывается гражданам бесплатно. В той же статье Конституции гарантируется право получения данного вида медицинской помощи как в учреждениях государственной и муниципальной системы

здравоохранения, так и в медицинских учреждениях частной формы собственности.

Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» (с изменениями и дополнениями) определяет уровень ответственности государства и субъектов РФ при осуществлении мер по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Так, в ст. 2 данного закона указано, что осуществление мер по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения – расходное обязательство Российской Федерации, а осуществление мер по предупреждению эпидемий и ликвидации их последствий – расходное обязательство субъектов Российской Федерации. В ст. 35 этого закона определено общее положение о проведении иммунопрофилактики. Профилактические прививки проводятся гражданам в соответствии с законодательством Российской Федерации для предупреждения возникновения и распространения инфекционных заболеваний.

Статья 4 Федерального закона от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» определяет государственные гарантии доступности иммунопрофилактики. В частности, государство гарантирует доступность для граждан профилактических прививок, а также бесплатное проведение профилактических прививок, включенных в Национальный календарь профилактических прививок, и профилактических прививок по эпидемическим показаниям в организациях государственной и муниципальной систем здравоохранения.

Основным документом, определяющим регламент и схемы проведения иммунизации населения, как в плановом порядке, так и в условиях определенной эпидемиологической ситуации является приказ № 51Н от 31.01.2011г. Министерства здравоохранения и социального развития РФ «О

Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

Противопоказания к вакцинации, сроки медицинских отводов и порядок их оформления определены МУ 3.3.1.1095-02 «Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок», утвержденные Главным государственным санитарным врачом РФ 09.01.2002 г.

На современном этапе развития медицины особое место занимает соблюдение прав и достоинства человека при проведении любых медицинских вмешательств. Добровольность – основной этический принцип при осуществлении медицинской деятельности. Конституция РФ гарантирует добровольность любых медицинских процедур. В ст. 21 сказано, что никто не может быть без добровольного согласия подвергнут медицинским, научным или иным опытам, а в ст. 55 – права и свободы человека и гражданина могут быть ограничены федеральным законом только в той мере, в какой это необходимо в целях защиты основ конституционного строя, нравственности, здоровья, прав и законных интересов других лиц, обеспечения обороны страны и безопасности государства.

Права пациентов при проведении иммунопрофилактики четко прописаны в ст. 5 Федерального закона от 07.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (в ред. Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ). Каждый гражданин РФ имеет право на:

- получение от медицинских работников полной и объективной информации о необходимости профилактических прививок, о последствиях отказа от них, о возможных поствакцинальных осложнениях;
- выбор государственных, муниципальных или частных организаций здравоохранения либо граждан, занимающихся частной медицинской практикой;

- бесплатные профилактические прививки, включенные в национальный календарь профилактических прививок, и профилактические прививки по эпидемическим показаниям в государственных и муниципальных организациях здравоохранения;
- медицинский осмотр, а при необходимости и медицинское обследование перед профилактическими прививками;
- получение квалифицированной медицинской помощи в государственных и муниципальных организациях здравоохранения при возникновении поствакцинальных осложнений в рамках Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи;
- социальную поддержку при возникновении поствакцинальных осложнений;
- отказ от профилактических прививок.

Следует отметить, что в РФ законодательно закреплены права детей. В соответствии со ст. 6 Федерального закона от 24.08.1998 № 124-ФЗ «Об основных гарантиях прав ребенка в Российской Федерации» ребенку от рождения принадлежат и гарантируются государством права и свободы человека и гражданина в соответствии с Конституцией Российской Федерации, общепризнанными принципами и нормами международного права, международными договорами Российской Федерации, указанным Федеральным законом, Семейным кодексом Российской Федерации и другими нормативными правовыми актами Российской Федерации.

Получение согласия взрослого, родителей или опекунов ребенка на проведение вакцинации – отражение соблюдения требований ряда международных и национальных правовых документов в области защиты прав пациентов и выражение реализации одного из основных этических принципов – принципа уважения автономии личности. В нашей стране все чаще практикуется форма «письменного информированного согласия

родителей или опекунов на проведение вакцинации», особенно при осуществлении иммунизации в детских организованных коллективах.

Отказ от профилактических прививок – право пациента или его законного представителя при решении вопроса об иммунизации конкретного человека и его же ответственность при возникновении ограничений, предусмотренных законодательством при отказе от вакцинации.

Согласно данным ряда социологических исследований основное место в процессе формирования доверия родителей к вакцинации занимают наличие личного опыта родителей, уровень доверия к медицинским работникам и наличие социальных гарантий со стороны государства. Объем и формы социальных гарантий государства описаны в Федеральном законе от 07.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» в главе V «Социальная поддержка граждан при возникновении поствакцинальных осложнений» (в ред. Федерального закона от 22.08.2004 № 122-ФЗ).

Так, в ст. 18 указано, что при возникновении поствакцинальных осложнений граждане имеют право на получение государственных единовременных пособий, ежемесячных денежных компенсаций, пособий по временной нетрудоспособности. Финансовое обеспечение выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций – расходное обязательство Российской Федерации. Российская Федерация передает органам государственной власти субъектов РФ полномочия по реализации прав граждан на социальную поддержку по выплате государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций при возникновении поствакцинальных осложнений. Средства на реализацию передаваемых полномочий по предоставлению указанных мер социальной поддержки предусматриваются в составе Федерального фонда компенсаций, образованного в федеральном бюджете, и передаются субъектам РФ в виде субвенций.



В ситуациях, когда речь идет о мероприятиях, направленных на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия общества, государство помимо прав прописывает в законах обязанности граждан, связанные с необходимостью соблюдения санитарно-эпидемиологических норм и правил. К таким обязательствам, в частности, относятся обязательная вакцинация по эпидемическим показаниям и обусловленные эпидемическими условиями ограничения деятельности конкретных людей (ст. 5 Федерального закона от 07.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», ст. 10 Федерального закона от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»).

В целом исторический опыт отечественной системы здравоохранения в предупреждении инфекционных заболеваний уникален. Перспектива усовершенствования организации вакцинопрофилактики в РФ – достижение ее гармонизации с международными стандартами и критериями оценки качества на всех этапах с позиций эффективности, безопасности, справедливости, социальной и гуманитарной ответственности.

**На региональном уровне** – по инициативе и личном участии автора, начиная с 1995 года в Свердловской области формируется нормативно-правовая база иммунопрофилактики. За период с 1995 по 2010 год в области подготовлено и внедрено 3 областных закона, 14 постановлений Правительства Свердловской области, 4 распоряжения Правительства Свердловской области, 2 решения Правительства Свердловской области, 3 совместных приказа Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области, 5 постановлений главного государственного санитарного врача Свердловской области.

Данная нормативно-правовая база определяет порядок проведения иммунопрофилактики детского населения: сроки, тактики, стратегии; перечень декретированных профессий, обязательных к проведению

профилактических прививок; порядок финансирования программы на всех уровнях (областной, муниципальный); порядок включения в календарь дополнительных прививок; порядок получения, хранения и распределения медицинских иммунобиологических препаратов; ответственность работодателей, граждан; определяет обязанности и права глав муниципальных образований, работодателей и граждан; обеспечение населения медицинскими книжками; порядок учета и регистрации профилактических прививок в прививочных сертификатах.

### **6.3. Создание целевых комплексных программ иммунопрофилактики инфекционных заболеваний у детей**

Профилактика инфекционных заболеваний у детей требует концентрации усилий и действий широкого круга организаций и учреждений здравоохранения государственной и частной форм собственности, законодательной и исполнительной власти.

Важным условием успешной реализации иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, как системы управления здоровьем детского населения, является разработка целевых комплексных программ для регионального и муниципального уровней Свердловской области (рис. 43). Соответствующий план мероприятий по реализации программ разрабатывается в каждой лечебно-профилактической организации здравоохранения.

На основе анализа поступившей информации принимаются управленческие решения. Примерами таких решений являются разработанные нами целевые комплексные программы иммунопрофилактики, включающие в себя обязательные мероприятия по разработке эффективных стратегий борьбы с инфекциями, управляемыми средствами иммунопрофилактики, мероприятия по совершенствованию

календаря прививок, изменению тактик и схем иммунизации, улучшению качества используемой вакцины, организации и проведению мероприятий по обеспечению работы «холодовой цепи», иммунизации по эпидемическим показаниям, проведению научных исследований, проведению мероприятий по обучению медицинских работников, мероприятия по просвещению населения, проведению контроля за иммунопрофилактикой в лечебно-профилактических учреждениях качества и объемов плановой иммунизации детского населения.

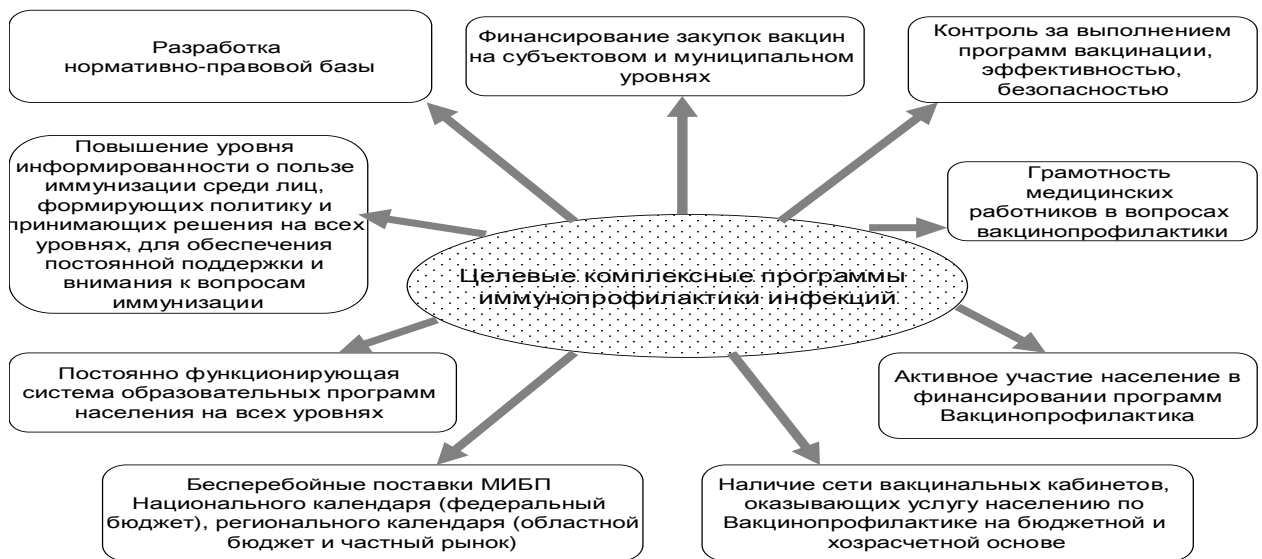


Рисунок 43 - Основные группы мероприятий целевой комплексной программы иммунопрофилактики инфекционного заболевания в Свердловской области.

В программы иммунопрофилактики, мы считаем правомерным, включить подготовку и усовершенствование медицинских кадров различных специальностей: клиницистов (инфекционистов, педиатров, терапевтов, врачей других специальностей), вирусологов, эпидемиологов, среднего медицинского персонала. Особое внимание уделяется обучению методам работы с населением по вопросам иммунопрофилактики инфекционных

болезней. Среди актуальных вопросов в процессе обучения особое внимание уделяется нормативному и методическому обеспечению вакцинопрофилактики, безопасности, технике иммунизации, «холодовой цепи», профилактике поствакцинальных реакций и осложнений.

В условиях действующего законодательства о здравоохранении и, в частности, об иммунопрофилактике инфекционных болезней, невозможна без активного участия населения. Используя определенное Федеральным Законом об иммунопрофилактике право на отказ от прививки, граждане, как правило, не знают или забывают о закрепленных в том же правовом документе своих обязанностях выполнять рекомендации медицинских работников в части проведения вакцинации. Особую тревогу вызывают отказы родителей от вакцинации детей, что является нарушением прав ребенка на жизнь и здоровье. Уменьшить количество «упущенных возможностей» для вакцинации, связанных с недостатком знаний у пациента или его родителей о необходимости иммунизации и безопасности прививок или нежеланием прививаться, достигается только при условии сочетания работы учреждений системы здравоохранения с соответствующими усилиями в образовательной и информационно-пропагандистской сферах. Подчеркивая решающую роль населения, Всемирная организация здравоохранения определяет его информирование и обучение в этой области как «социальную мобилизацию», которую, мы считаем целесообразным включить в программы иммунопрофилактики инфекционных болезней детского населения. Программа социальной мобилизации в Свердловской области должна быть нацелена, прежде всего, на родителей и работников детских образовательных учреждений.

Приоритетное направление программы социальной мобилизации населения - это информирование о необходимости и безвредности вакцинации.

Основная работа по информированию населения осуществляется работниками практического здравоохранения при активном участии автора. Приёмы и методы социальной мобилизации, информирования населения разработаны с привлечением специалистов-социологов. Для информирования и мобилизации населения широко используются средства массовой информации (пресса, радио, телевидение).

#### **6.4. Перспективы развития и совершенствования иммунопрофилактики инфекционных болезней**

Несмотря на соответствие российского календаря прививок рекомендациям ВОЗ и большие успехи в контроле инфекционной заболеваемости, есть возможности его совершенствования с использованием последних достижений биотехнологии, появлением инновационных вакцин и внедрение в практику более совершенных организационных форм работы.

В экономически развитых странах, а также в некоторых странах СНГ детей защищают от инфекций, которые в России остаются неуправляемыми. Другой важной чертой вакцинопрофилактики в развитых странах является использование многокомпонентных вакцин, что позволяет резко уменьшить число необходимых инъекций, то есть затраты на медицинские услуги, равно как и улучшить охват и привитость детей.

##### *Совершенствование нормативно-правовой базы*

Необходимо совершенствовать законодательство, регулирующее иммунопрофилактику в РФ (в частности Федеральный закон об иммунопрофилактике инфекционных болезней (№ ФЗ-157)) для обеспечения более полного доступа граждан РФ к современным профилактическим технологиям, к более интенсивному развитию отечественных разработок и к производству современных вакцин.

В настоящее время Законом об иммунопрофилактике (ФЗ-157) РФ утвержден Национальный календарь вакцинации. Обеспечение иммунизации в рамках Национального календаря является прерогативой государства.

Этим же законом утвержден Календарь вакцинации по эпидемиологическим показаниям. Обеспечение противоэпидемических мероприятий, включая проведение вакцинации, относится к обязанности субъектов федерации.

Данное распределение полномочий является вполне понятным и обоснованным в условиях неизменного числа вакцин и постоянства вакцинальных программ. Таким образом, Федеральный Закон об иммунопрофилактике делает Национальный календарь прививок и календарь прививок по эпидемиологическим показаниям не столько медицинским, сколько финансовым документом, обеспечивающим гарантии, но и несущим в себе ряд ограничений, например, для применения инновационных вакцин.

В последние годы появилось значительное число новых вакцинных препаратов, сделавших возможным специфическую профилактику пневмонии, среднего отита, менингита, кишечных инфекций, ветряной оспы и др.

Позиция государства применительно к новым вакцинам и дополнительным программам вакцинации не определена. Это не позволяет реализовать право гражданина быть информированным о риске инфекционных заболеваний и возможностях их профилактики. Оптимальным решением этой проблемы явилось бы разрешение привлечения любых средств (региональных бюджетов, граждан, страховых компаний, предприятий и организаций и др.) для проведения вакцинопрофилактики как в рамках Национального Календаря, Календарь прививок по эпидемиологическим показаниям так и по новым направлениям.

Представляется целесообразным рассмотреть вопрос о создании общественной организации, определяющие рекомендации в отношении прививок.

Цель этих организаций – изучать целесообразность внедрения в практику новых вакцин и определять широту их применения, оптимизировать схемы вакцинации, обеспечивать наблюдение за безопасностью вакцин, формировать общественное мнение в пользу вакцинации, проводить образовательные программы и др. Кроме того, эти организации проводят независимые фармакоэкономические исследования, определяющие экономическую целесообразность программ массовой вакцинации и обоснованную стоимость вакцин.

На уровне субъектов, как и в целом в стране, в настоящее время отсутствуют профессиональные сообщества специалистов в области вакцинации, которые могли бы формулировать позицию сообщества педиатров, детских инфекционистов, эпидемиологов и иммунологов относительно актуальных проблем иммунизации населения.

Одним из решений в рамках совершенствования законодательства могла бы стать разработка формата регулярного пересмотра календаря прививок с тем, чтобы конкретный перечень прививаемых инфекций определялся не прямо в законе, а закон отсылал к решениям органов исполнительной власти на основе рекомендаций экспертных сообществ.

#### *Совершенствование системы эпидемиологического надзора*

В Свердловской области имеется богатый опыт в автоматизации решения эпидемиологических задач. Уже в 1980 году в области работали программы по учету заболеваемости, и тогда же был четко определен регламент и объем передаваемой информации, была введена кодировка данных, были сформированы выходные отчетные формы и четкая система ежедневной передачи информации. Такая автоматизация явилась первым шагом к дальнейшей разработке автоматизированной системы мониторинга

заболеваемости, к построению комплекса программных продуктов для решения задач контроля эпидемиологической ситуации.

Усилиями коллектива специалистов под руководством автора реализуется очередной этап развития программного обеспечения. С повсеместным внедрением качественных каналов связи стало возможным построение корпоративной мультисервисной сети передачи данных (КСПД) между территориальными подразделениями службы (рис. 44). В связи с этим, актуальным стал вопрос о создании единой базы данных по области и организации удаленного доступа к ней. Такое решение позволяет исключить необходимость передачи данных между учреждениями, пересылку нормативно-справочной информации. Централизация данных повышает их доступность, актуальность и достоверность. Создание КСПД решает задачи надежности хранения данных и возможности централизованного сопровождения программного обеспечения.

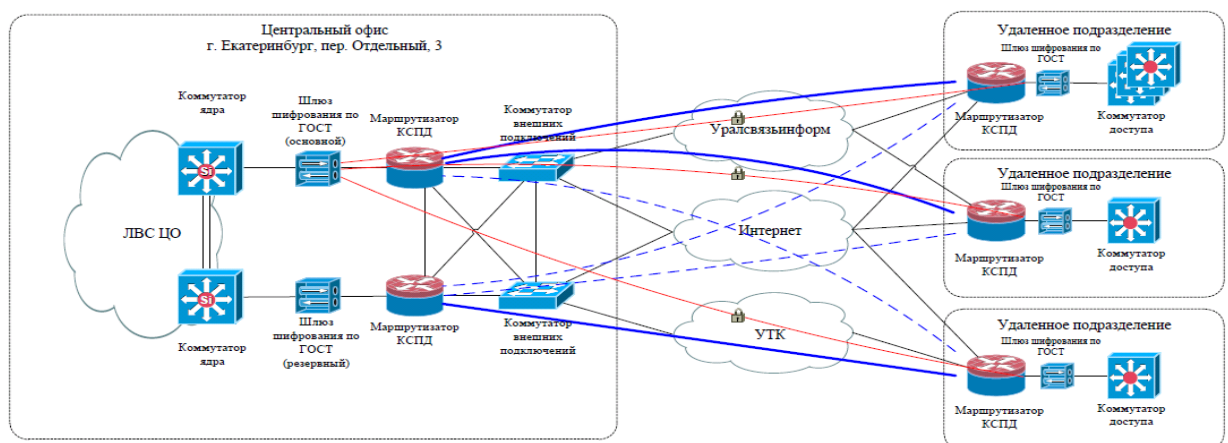


Рисунок 44 – Схема корпоративной мультисервисной сети передачи данных.

На базе корпоративной сети передачи данных работает единая база данных по инфекционной заболеваемости. Формат базы данных SQL обеспечивает надежность хранения и распределение прав доступа к информации. Установленное программное обеспечение и качественные каналы связи гарантируют высокую скорость доступа к информации.



В настоящее время в автоматизированной информационной системе по учету заболеваемости регистрация ведется по 422 нозологическим формам в персональном режиме, из которых с помощью программного средства можно сформировать любые группировки заболеваний, всего настроено сейчас на расчет 133 групп нозоформ инфекционных заболеваний.

С начала эксплуатации программного средства (с 1980 года) сформирована полная база информации о каждом случае инфекционного заболевания с общим количеством 1 миллион 900 тысяч случаев.

Данная технология (инструмент) дает возможность каждому специалисту Свердловской области (эпидемиологу, педиатру, терапевту, инфекционисту) в запросном режиме получить любую оперативную, ретроспективную информацию в пределах существующей базы данных

Программно-аппаратный комплекс отличается от предыдущей версии: сетевые решения, высокое быстродействие, широкий спектр применения, широкий диапазон настройки, возможность регистрации большого объема информации, наличие логического контроля и контроля целостности информации, возможность формирования произвольных параметризованных запросов, наличие настроек для формирования отчетных форм, совместимость с предыдущими версиями программ, взаимосвязь на уровне передачи данных, дружественный интерфейс.

Таким образом, разработанная и внедренная нами система эпидемиологического надзора с её подсистемами обладает большим объемом информации, позволяющим оценивать существующую эпидемиологическую ситуацию, проводить анализ влияния факторов и строить прогнозы. Единая база данных о состоянии привитости каждого человека и о состоянии популяционного иммунитета всего населения региона является основным элементом системы иммунопрофилактики.

Особую значимость система эпидемиологического надзора приобретает на стадии элиминации инфекционного заболевания.

## Совершенствование регионального календаря профилактических прививок Свердловской области

Одним из важнейших мероприятий по развитию и совершенствованию иммунопрофилактики является расширение календаря профилактических прививок, с включением в него дополнительной иммунизации против: пневмококковой, гемофильной и папилломавирусной инфекций, второй ревакцинации против коклюша в 6 лет, ветряной оспы, клещевого вирусного энцефалита, гепатита А, ротавирусного гастроэнтерита (рис. 45). Представляется целесообразным по иммунопрофилактике каждой из этих инфекций разрабатывать и реализовывать программы, включающие в себя ряд обязательных мероприятий, обеспечивающую эпидемиологическую эффективность.

### РЕГИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ

	ГЕПАТИТ В	ТУБЕРКУЛЕЗ	ПНЕВМОКОККОВАЯ инфекция	ДИФТЕРИЯ	КОКЛЮШ	СТОЛБНЯК	ПОЛИОМИЕЛИТ	РОТАВИРУСНАЯ инфекция	ГЕМОФИЛЬНАЯ (ХИВ) инфекция	КОРЬ	КРАСНУХА	Эпидемический ПАРОТИТ	ВЕТРЯНАЯ ОСПА	ГЕПАТИТ А	РАК ШЕЙКИ МАТКИ	КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ	ГРИПП	
НОВОРОЖДЕННЫЕ первые 24 часа	ВАКЦИНАЦИЯ 1																	
НОВОРОЖДЕННЫЕ первые 3-7 дней		ВАКЦИНАЦИЯ 1																
1 МЕСЯЦ	ВАКЦИНАЦИЯ 2																	
2 МЕСЯЦА	ВАКЦИНАЦИЯ 3		ВАКЦИНАЦИЯ 4															
3 МЕСЯЦА				ВАКЦИНАЦИЯ 1	ВАКЦИНАЦИЯ 1	ВАКЦИНАЦИЯ 1	ВАКЦИНАЦИЯ 6	ВАКЦИНАЦИЯ 7	ВАКЦИНАЦИЯ 8									
4,5 МЕСЯЦА			ВАКЦИНАЦИЯ 4	ВАКЦИНАЦИЯ 2	ВАКЦИНАЦИЯ 2	ВАКЦИНАЦИЯ 2	ВАКЦИНАЦИЯ 6	ВАКЦИНАЦИЯ 2	ВАКЦИНАЦИЯ 2									
6 МЕСЯЦЕВ	ВАКЦИНАЦИЯ 3			ВАКЦИНАЦИЯ 3	ВАКЦИНАЦИЯ 3	ВАКЦИНАЦИЯ 3	ВАКЦИНАЦИЯ 6		ВАКЦИНАЦИЯ 3									
7 МЕСЯЦЕВ			ВАКЦИНАЦИЯ 4															
8 МЕСЯЦЕВ																		
12 МЕСЯЦЕВ	ВАКЦИНАЦИЯ 4									ВАКЦИНАЦИЯ	ВАКЦИНАЦИЯ	ВАКЦИНАЦИЯ	ВАКЦИНАЦИЯ 9					
15 МЕСЯЦЕВ			РЕВАКЦИНАЦИЯ 4														ВАКЦИНАЦИЯ 11	
18 МЕСЯЦЕВ				РЕВАКЦИНАЦИЯ 1	РЕВАКЦИНАЦИЯ 1	РЕВАКЦИНАЦИЯ 1	РЕВАКЦИНАЦИЯ 6		РЕВАКЦИНАЦИЯ								ВАКЦИНАЦИЯ 12	
20 МЕСЯЦЕВ							РЕВАКЦИНАЦИЯ 6							ВАКЦИНАЦИЯ 1				
26 МЕСЯЦЕВ														ВАКЦИНАЦИЯ 2				
6 ЛЕТ				РЕВАКЦИНАЦИЯ 5	РЕВАКЦИНАЦИЯ 5	РЕВАКЦИНАЦИЯ 5				РЕВАКЦИНАЦИЯ	РЕВАКЦИНАЦИЯ	РЕВАКЦИНАЦИЯ						
7 ЛЕТ		201 ревакцинация Манту РЕВАКЦИНАЦИЯ 1																ВАКЦИНАЦИЯ ЕЖЕОДНО
13 ЛЕТ девочки																		ВАКЦИНАЦИЯ 10
14 ЛЕТ		201 ревакцинация Манту РЕВАКЦИНАЦИЯ 2		РЕВАКЦИНАЦИЯ 2		РЕВАКЦИНАЦИЯ 2	РЕВАКЦИНАЦИЯ 6											ВАКЦИНАЦИЯ 11
1 год – 17 лет не болевшие, не привитые, в т.ч. ранее привитые однократно										ВАКЦИНАЦИЯ по схеме	ВАКЦИНАЦИЯ по схеме							ВАКЦИНАЦИЯ 10
ВЗРОСЛЫЕ старше 18 лет не болевшие, не привитые, в т.ч. ранее привитые однократно	ВАКЦИНАЦИЯ			РЕВАКЦИНАЦИЯ раз в 10 лет		РЕВАКЦИНАЦИЯ раз в 10 лет				ВАКЦИНАЦИЯ однократно	ВАКЦИНАЦИЯ				ВАКЦИНАЦИЯ 10	ВАКЦИНАЦИЯ 11	ВАКЦИНАЦИЯ 12	

Рисунок 45 – Региональный календарь профилактических прививок Свердловской области.

Календарь профилактических прививок регламентирует проведение профилактически прививок против конкретных инфекций в строго установленные сроки, определяет тактику и стратегию иммунопрофилактики. Без данного регламента прививок невозможна организация и реализация универсальной (рутинной) иммунизации. Первая редакция регионального календаря профилактических прививок была утверждена приказом Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по 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»; вторая редакция утверждена также приказом Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области в 2011 году от 17. 11. 2011 г. № 1265-п, № 01-01-01-01/620 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок Свердловской области».

### **6.5. Медико-социальная и экономическая эффективность иммунопрофилактики**

#### *Медико-социальная эффективность*

На фоне повышения общей заболеваемости детей до 14 лет и подростков до 17 лет в Свердловской области наблюдается сокращение инфекционных болезней. Наибольшее снижение происходит за счет инфекций, управляемых средствами специфической профилактики. В области ликвидированы не только натуральная оспа и полиомиелит, но и корь, краснуха, эпидемический паротит. В 2010 году у детей в возрасте до 17 лет зарегистрирован всего 1 случай заболеваний ГВ, 24 случая заболевания ГА, 20 случаев заболевания КВЭ.

Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в действительности позволяет управлять не только здоровьем детей, но и влиять на снижение заболеваемости всего населения. За весь период с начала иммунизации в Свердловской области предотвращено 1285889 случаев заболеваний: полиомиелитом, корью, коклюшем, краснухой, эпидемическим паротитом, КВЭ, ГА, ГВ, гриппом. Расчет проведен в соответствии с предложенной нами формулой:

Общее количество предотвращенных случаев смерти (заболевания):

$$N = \sum_j N_j ;$$

Количество предотвращенных случаев смерти (заболевания) в j-ой возрастной группе населения (рассчитывается как для всего населения в целом, так и для отдельных возрастных групп):  $N_j = N_j^{do} - N_j^{po}$

$N_j^{do}$  – количество случаев смерти, заболевания в j-ой возрастной группе населения в период с низким процентом привитости (в допрививочный период);

$N_j^{po}$  – количество случаев смерти, заболевания в j-ой возрастной группе населения в период с более высоким периодом привитости (в прививочный период).

Только иммунопрофилактика ГВ предупредила 14225 случаев заболевания, 66 летальных исходов, при КВЭ предотвращено 58 летальных исходов, 356 очаговых форм, приводящих к инвалидности, около 400 случаев смертей.

Характеризуя социальную эффективность иммунопрофилактики инфекционных болезней, следует подчеркнуть, что предотвращены не только случаи заболевания, но и случаи смерти, инвалидности от этих инфекций.

Снижение заболеваемости влечет за собой и снижение количества ограничительных и карантинных мероприятий: в дошкольных образовательных учреждениях, школах, летних оздоровительных

учреждениях, что, несомненно, сказалось на качестве жизни и состоянии здоровья всего населения.

Социальный эффект от проводимой вакцинопрофилактики можно также проследить и по сокращению количества коек в инфекционных стационарах в целом и, в том числе, в детских. Так, в допрививочный период в Свердловской области функционировало 1708 коек в инфекционных стационарах для взрослых и 3519 – в детских инфекционных стационарах, то к 2010 году их количество сократилось до 1002 и 1054, соответственно. Не функционируют санатории по реабилитации детей – инвалидов с нарушением двигательной функции в результате перенесенного заболевания полиомиелитом.

Социальную эффективность иммунопрофилактики можно продемонстрировать – количеством лет жизни, сохраненных населению области. Данные расчеты проведены в соответствии с методикой, предложенной нами:

$$\text{Общее количество недожитых лет: } G = \sum_j n_j \cdot L_j$$

$n_j$  – количество случаев смерти в  $j$ -ой возрастной группе населения рассматриваемой территории, человек;

$L_j$  – «среднее» (в среднем) количество недожитых лет в  $j$ -ой возрастной группе, лет;  
 $L_j = L_0 - L_{0j}$ ; ( $L_0$  – средняя продолжительность жизни человека, лет;  $L_{0j}$  – средний возраст умерших в  $j$ -ой возрастной группе, лет).

$G^{do}$ ,  $G^{po}$  – общее количество недожитых лет в период с низким процентом привитости и в период с более высоким периодом привитости,

$$\text{соответственно: } G^{do} = \sum_j n_j^{do} \cdot L_j^{do}, \quad G^{po} = \sum_j n_j^{po} \cdot L_j^{po}$$

$n_j^{do}$ ,  $n_j^{po}$  – количество случаев смерти в  $j$ -ой возрастной группе населения в период с низким процентом привитости и в период с более высоким периодом привитости, соответственно, челлвек;

$L_j^{do}$ ,  $L_j^{po}$  – «среднее» (в среднем) количество недожитых лет в j-ой возрастной группе населения в период с низким процентом привитости и в период с более высоким периодом привитости, соответственно.

Общее количество лет жизни, сохраненных с помощью вакцинации:  
 $G = G^{do} - G^{po}$

На примере 2-х инфекций мы просчитали общее количество лет, сохраненных населению области, при иммунизации детей против ГВ, составило 1911 лет, при КВЭ – 6107 лет.

*Результаты исследования по экономической эффективности программы вакцинопрофилактики ветряной оспы в Свердловской области*

В условиях ограниченного количества средств бюджета, выделяемых на программы вакцинопрофилактики, возникает необходимость оценки их экономической эффективности (а именно, соотнесение затрат на проведение программы вакцинопрофилактики со временем до выхода на самоокупаемость и размером предотвращенного экономического ущерба), а также выбор оптимальной стратегии вакцинопрофилактики (выделение когорт, вакцинация которых наиболее целесообразна) с учетом региональных особенностей.

В целях обоснования включения в региональный календарь профилактических прививок вакцинацию детей против ветряной оспы в возрасте 12 месяцев с последующей ревакцинацией в 6 лет, нами проведена оценка экономической эффективности областной программы иммунопрофилактики ветряной оспы.

Для проведения экономической оценки был разработан алгоритм вычислений, который заложен в программную оболочку на базе MS Excel для того, чтобы получать результат при изменении исходных региональных данных.

Детально алгоритм представлен на рис. 46, при этом можно выделить его основные (базисные) составляющие:

1. расчет стоимости программы вакцинации;
2. оценка стоимости случая ВО (ущерба на один случай ВО) в различных возрастных группах;
3. определение количества предотвращенных случаев ВО в зависимости от выбранной схемы программы вакцинации;
4. анализ предотвращенного ущерба в зависимости от выбранной схемы программы вакцинации;
5. расчет разницы и соотношения затрат на вакцинацию и предотвращенного ущерба.

#### *Расчет стоимости программы вакцинации*

Расчет стоимости программы вакцинации состоял из двух основных действий:

1. Определение количества человек, на которых следует направлять программу вакцинации (восприимчивых к вирусу ветряной оспы; не переболевших ветрянкой) по формуле:  $N_a = N_{a-1} - n_a$

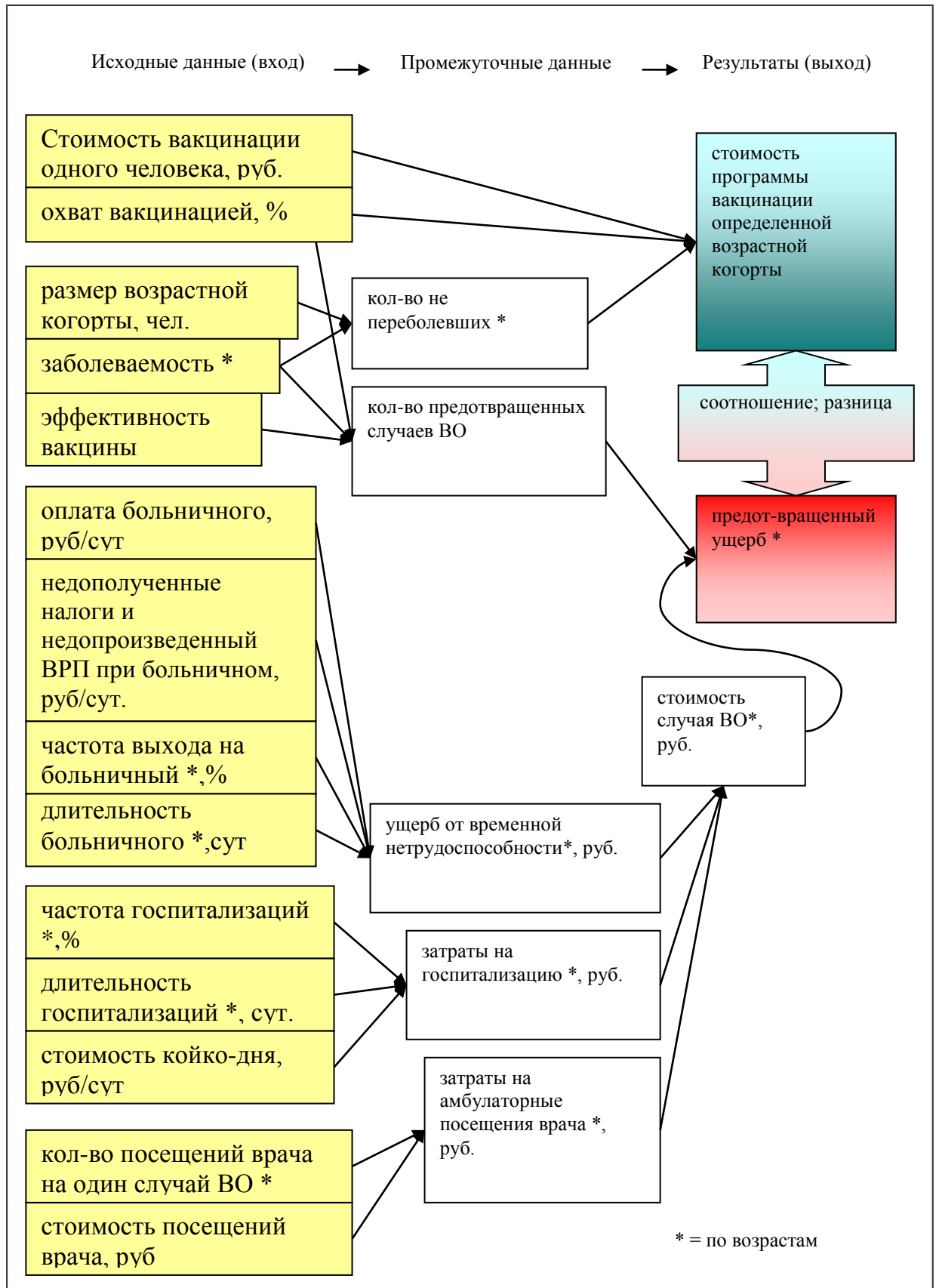
$N_a$  – количество восприимчивых (не переболевших) человек в возрасте  $a$ ;

$N_{a-1}$  – количество восприимчивых человек в возрасте  $a-1$ ;

$n_a$  – количество случаев ВО в возрасте  $a$ .

Количество восприимчивых человек при рождении принимали равным размеру одной возрастной когорты в возрасте 1-го полного года жизни, которая в Свердловской области в 2012 году составит ориентировочно 56 000 человек.

На основании данных о заболеваемости ВО детей до года в Свердловской области (1526,5 на 100 000 детей соответствующего возраста в 2010 году), определили количество не переболевших ВО человек в возрасте 1 полного года жизни, которое составило 55 145.



Рисунке 46 - Блок-схема алгоритма экономической оценки вакцинации против ветряной оспы.



## 2 Определение стоимости программы вакцинации:

$$C(nв)_a = N_a \cdot p \cdot w$$

$C(пв)_a$  - стоимость программы когортной вакцинации детей в возрасте  $a$ ,

$N_a$  - количество не переболевших ВО человек в возрасте  $a$ ,

$p$  - стоимость вакцинации одного человека,

$w$  - выбранный охват вакцинацией.

Стоимость вакцинации одного ребенка, которая включает стоимость дозы вакцины Варилрикс (1300 руб.) и стоимость процедуры вакцинации ребенка (50 руб.), принимали равной 2700 рублей (при схеме вакцинации: по одной дозе, двукратно). Стоимость предвакцинального осмотра в исследовании не учитывалась, поскольку предполагали, что вакцинация против ветряной оспы осуществляется одновременно с вакцинацией против кори, краснухи и эпидемического паротита и, следовательно, не требует дополнительного предвакцинального осмотра педиатром.

В качестве базового случая рассматривали программу двукратной когортной вакцинации детей с введением первой дозы вакцины в возрасте 12 месяцев в 2012 году и второй дозы в возрасте 6 лет в 2017 году, перед поступлением в школу. Затраты на программу вакцинации, исходя из количества не переболевших в возрасте 12 месяцев (55 145 чел.), при 95% охвате составили 141 447 335 руб.

### **Оценка стоимости случая ВО (ущерб на один случай ВО) в различных возрастных группах**

Считали, что стоимость случая ВО складывается из трех основных составляющих:

1. ущерб от временной нетрудоспособности;
2. затраты на госпитализацию;
3. затраты на амбулаторные посещения врача.

Таким образом, пренебрегали другими составляющими экономического ущерба от ВО, что неизбежно приводит к возникновению систематического сдвига в сторону занижения ущерба от ВО. Это допущение принимали во внимание при формировании выводов.

Стоимость случая ВО рассчитывали по формуле:

$$C(BO)_a = \sum C_{(z/vn/ap)} = \sum w \cdot p \cdot t_a$$

$C(BO)$  – Стоимость случая ВО в возрастной группе  $a$ ;

$C$  (г/вн/ап) – Затраты, связанные с госпитализацией / временной нетрудоспособностью / амбулаторными посещениями в определенной возрастной группе на один средний случай ВО;

$w$  – Частота госпитализаций / временной нетрудоспособности при ВО / кол-во амбулаторных посещений на один случай ВО в возрастной группе  $a$ ;

$p$  – Средняя стоимость одного койко-дня / дня временной нетрудоспособности / амбулаторного посещения;

$t$  – Продолжительность госпитализаций / временной нетрудоспособности при ВО в возрастной группе  $a$ .

«Стоимость» дня временной нетрудоспособности складывается из оплаты больничного листа, недополученных налогов взимаемых с заработной платы и недопроизведенного регионального продукта.

Средний размер оплаты больничного листа в Свердловской области составляет 16 181 руб. в месяц (соответственно в день – 735,5 руб.).

Недополученные налоги в день (ЕСН – 34% и подоходный налог - 13%) взимаемые со средней заработной платы в Свердловской области (17 979 руб. в месяц - средняя начисленная заработная плата в 2009 году по данным Росстата) составляют 384,1 руб. в день.

Недопроизведенный за время больничного региональный продукт рассчитывали исходя из значения валового регионального продукта на душу населения в год в Свердловской области (валовой региональный продукт в

Свердловской области в 2009 году по данным Росстата 187 481 руб. в год; или 808,1 руб. в день).

«Стоимость» дня временной нетрудоспособности в Свердловской области, таким образом, составила 1 927,7 руб.

Для расчета среднего ущерба от временной нетрудоспособности по возрастным группам оценивали ориентировочную частоту выхода на больничный лист (% случаев ВО, требующих выхода работающего человека на больничный) и длительность временной нетрудоспособности.

Допускали, что в возрасте 1-2 года ВО у ребенка является причиной выхода на больничный 30% родителей т.к. часть родителей находится в декретном отпуске; в возрасте 3-14 лет – 80%; с 15 до 17 лет – 40%, т.к. часть детей в этом возрасте не требуют выхода родителя на больничный; взрослые (старше 18 лет) при возникновении ВО выходят на больничный в 80%.

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при ВО составляют 9-15 дней, использовали значение 12 календарных (10 рабочих) дней при возникновении заболевания у ребенка от 1 до 14 лет. Ущерб от временной нетрудоспособности на один случай ВО составил 5 783,2 руб. – в возрастных группах 1-2 года, 15 421,8 руб. – в возрасте 3-14 лет.

Затраты, связанные с госпитализациями, рассчитывали по формуле 3 исходя из стоимости одного койко-дня, длительности госпитализации и частоты госпитализаций при ВО в различных возрастных группах.

Стоимость медицинской помощи в Свердловской области: стоимость койко-дня = 1480,4 руб., амбулаторного посещения = 191,2 руб.

Ориентировочная длительность и частота госпитализаций в различных возрастных группах определена экспертно (табл. 55).

С учетом описанных исходных данных были рассчитаны затраты, связанные с госпитализациями, на один случай ВО (табл. 56).

Таблица 55 - Исходные данные о частоте и длительности госпитализаций по возрастным группам

Контингенты	% госпитализаций	длительность одной госпитализации, дней
1-2 лет	0,1%	7
3-6 лет	0,5%	10
7-14 лет	1%	14

Затраты, связанные с амбулаторными посещениями врача, определяли посредством умножения стоимости одного амбулаторного посещения (191,2 руб.) на количество посещений, которое приходится на один случай ВО (3 раза; допущение); они составили 573,6 руб.

Суммируя затраты, связанные с госпитализациями и амбулаторными посещениями, а также ущерб от временной нетрудоспособности получили общий ущерб на один случай ВО («стоимость» случая ВО; табл. 56).

Таблица 56 - Результаты оценки «стоимости» случая (ущерба на один случай) ВО в различных возрастных группах

Контингенты	затраты на госпитализации на один случай ВО	ущерб от временной нетрудоспособности на один случай ВО	затраты на амбулаторные посещения на один случай ВО	общий ущерб на один случай ВО
1-2 лет	10,4	5783,2	573,6	6367,2
3-6 лет	74,0	15421,8	573,6	16069,4
7-14 лет	207,2	15421,8	573,6	16202,6

Затратами, связанными с эпидемиологическими мероприятиями по борьбе с очагами ветряной оспы, затратами, связанными с лекарственной терапией ветряной оспы, а также другими возможными затратами пренебрегали ввиду сложности их учета. Данное допущение может приводить к систематическому занижению экономического ущерба от ветряной оспы.

**Определение количества предотвращенных случаев ВО и оценка изменения показателя заболеваемости ВО в зависимости от выбранной схемы программы когортной вакцинации**

С учетом данных о заболеваемости ВО в Свердловской области в 2008-2009 г.г. (заболеваемость до начала массовой иммунизации; табл. 57), было рассчитано количество случаев ВО, которое следует ожидать в анализируемой когорте при её взрослении (рис. 47).

Таблица 57 - Заболеваемость ВО детского контингента в Свердловской области до начала массовой иммунизации (средние значения за 2008-2009 г.г.)

Контингенты	Показатель заболеваемости на 100тыс. возрастной группы
до 1 года	1781,7
1-2 лет	4211,8
3-6 лет	8504,4
7-14 лет	1956,0



Рисунок 47 - Количество случаев ВО в анализируемой когорте при её взрослении.

Количество предотвращенных случаев ВО определяли на основании данных о заболеваемости в когорте, эффективности вакцины и выбранного охвата когорты вакцинацией по формуле:  $n_i = \cdot N_i \cdot Eff \cdot Cov$

$n_i$  – количество предотвращенных случаев ВО в  $i$ -том году.

$N_i$  – кол-во случаев ВО в  $i$ -том году.

$Eff$  – эффективность вакцины.

$Cov$  – охват вакцинацией.

Таким образом, количество предотвращенных случаев в когорте напрямую связано с количеством ожидаемых случаев ВО в анализируемой когорте (рис. 48) и отличается от неё на величину эффективности вакцины и охвата когорты программой вакцинации. В случае 100% эффективности и 100% охвата, полностью соответствует количеству случаев ВО в анализируемой когорте. Исключение составляют случаи, развивающиеся до того, как когорта будет провакцинирована.

Для базового случая (вакцинация в возрасте 12 месяцев и 6 лет, 99% эффективность, 95% охват вакцинопрофилактикой) (рис. 48).

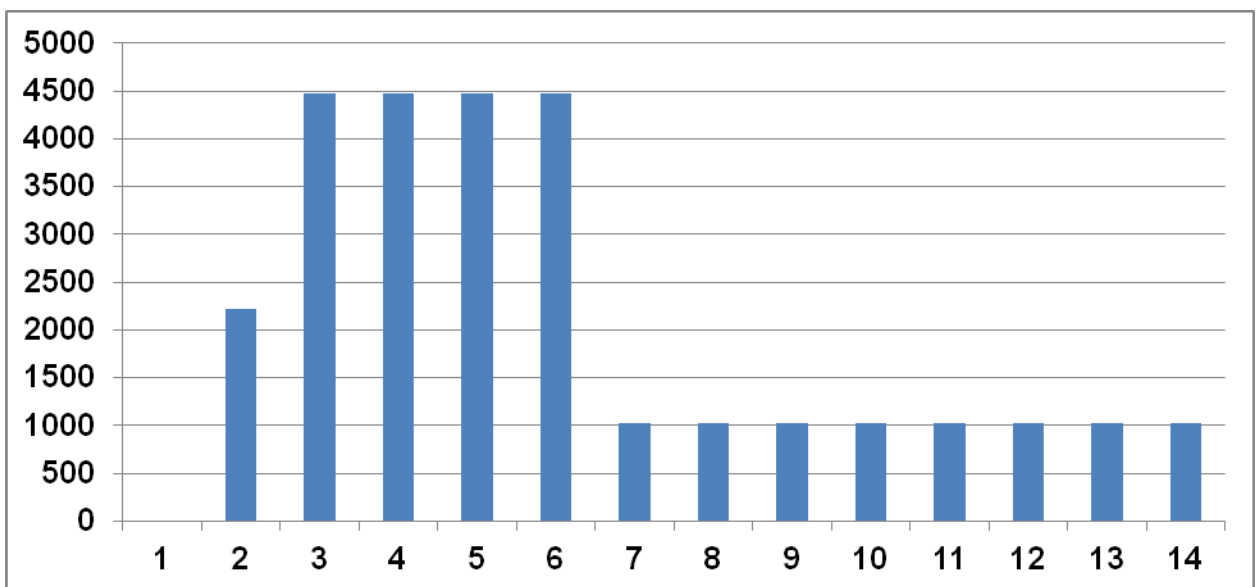


Рисунок 48 - Количество предотвращенных случаев ВО в анализируемой когорте при её взрослении.

Представленная на рис. 48 диаграмма демонстрирует, также, отсутствие учета в ходе анализа, случаев ВО, предотвращенных в течение второго года жизни.

Для оценки изменения показателя заболеваемости, в качестве наиболее представительного в краткосрочной перспективе, использовали показатель на

100 тыс. детей в возрасте до 14 лет: 
$$M_i = \frac{(N - n_i)}{V} \cdot 100000$$

$M_i$  – показатель заболеваемости на 10000 человек в возрасте до 14 лет;

$n_i$  – количество предотвращенных случаев ВО в возрасте до 14 лет в  $i$ -том году.

$N$  – кол-во случаев ВО возрасте до 14 лет;

$V$  – кол-во человек в возрасте до 14 лет.

### **Анализ предотвращенного ущерба в зависимости от выбранной стратегии (схемы) программы вакцинации**

Оценка предотвращенного экономического ущерба базируется на данных, полученных на предыдущих этапах анализа, проводилась в

соответствии с формулой: 
$$E_i = \sum E_{ix} = \sum n_{aix} \cdot C(BO)_{aix}$$

$E_i$  – Предотвращенный экономический ущерб в году « $i$ »;

$E_{ix}$  – Предотвращенный экономический ущерб в году « $i$ » в когорте « $x$ »;

$n_{aix}$  – количество предотвращенных случаев ВО в возрасте « $a$ » в году « $i$ » в когорте « $x$ »;

$C(BO)_{aix}$  – экономический ущерб от одного случая ветряной оспы в возрасте « $a$ » в году « $i$ » в когорте « $x$ ».

Изменение предотвращенного ущерба и стоимость вакцинации представлены на рис. 49.

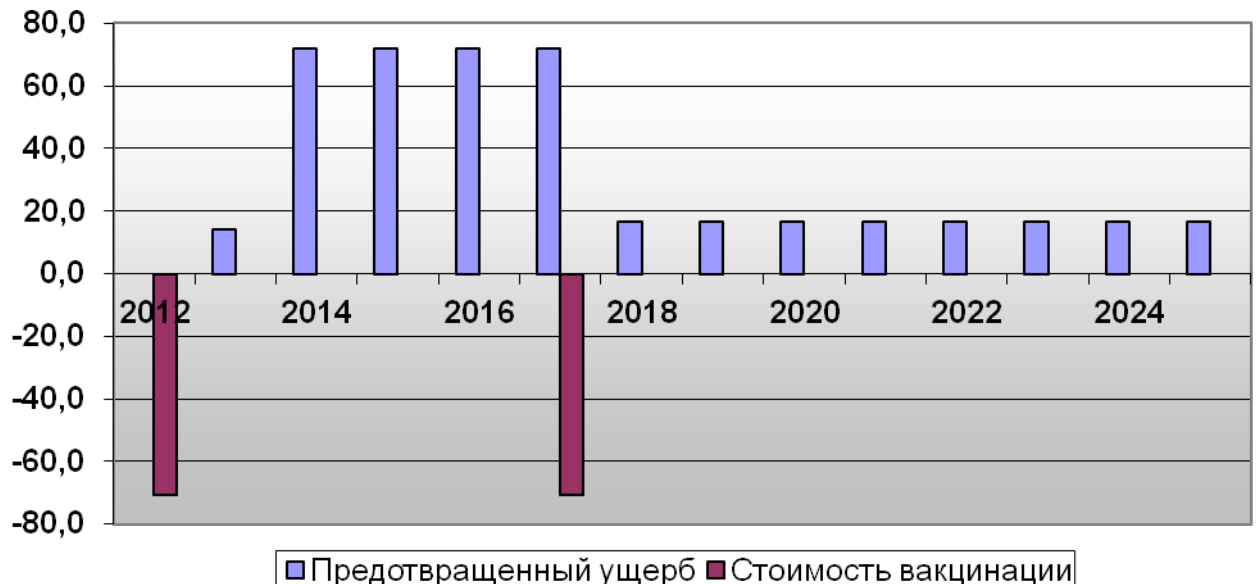


Рисунок 49- Демонстрационная диаграмма затрат (инвестиций) на вакцинацию и предотвращенного экономического ущерба в каждый год после первой вакцинации когорты детей в возрасте 12 месяцев в 2012 г. и второй вакцинации в возрасте 6 лет в 2017 г. в Свердловской области.

В развитие полученных результатов, для оценки времени до самоокупаемости вложений, а также для определения собственно экономической эффективности вакцинопрофилактики ВО, рассчитывали сумму затрат на вакцинацию и сумму предотвращенного экономического ущерба (рис. 62):  $E_i^{total} = E_{i-1}^{total} + E_i$

$E_i$  (total) – сумма предотвращенного ущерба через  $i$  лет после вакцинации;

$E_{i-1}$  (total) - сумма предотвращенного ущерба через  $i-1$  лет после вакцинации;

$E_i$  - предотвращенный экономический ущерб в  $i$  году после вакцинации.

Как видно из представленного на рис. 50 графика, самоокупаемость первой вакцинации когорты детей 1 года жизни против ВО наступит в конце второго года после её внедрения (точка пересечения кумулятивных кривых на графике), а в дальнейшем экономия (предотвращенный ущерб) будет неуклонно возрастать.



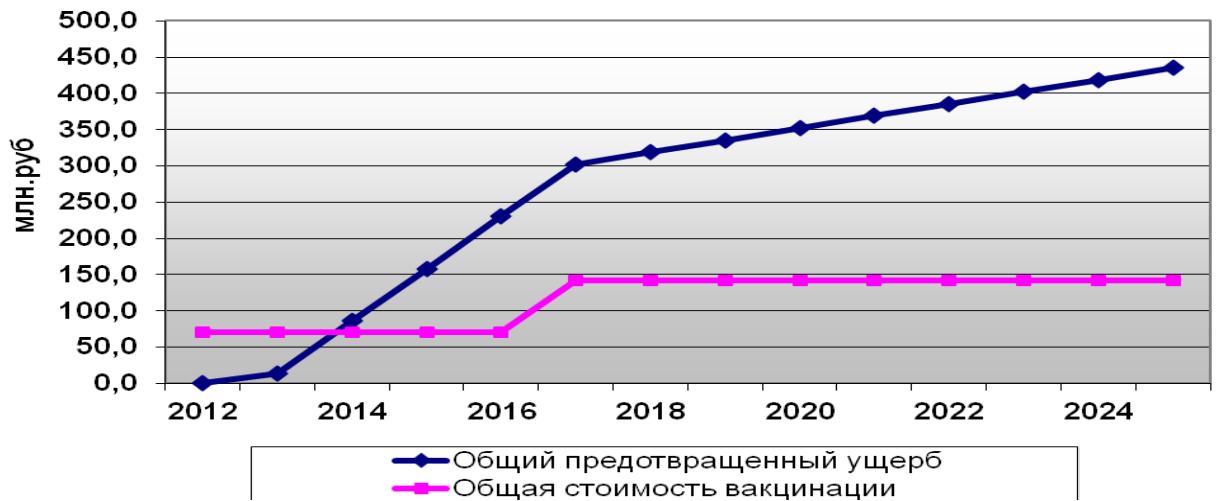


Рисунок 50 - Кумулятивные кривые суммы затрат на вакцинацию и суммы предотвращенного экономического ущерба Свердловской области.

### Расчет разницы и соотношения затрат на вакцинацию и предотвращенного ущерба

Заложенный в MS Excel алгоритм позволяет определять экономическую эффективность (разницу и соотношение затрат) и величину снижения показателя заболеваемости на любой год с момента внедрения

программы (в пределах 10 лет):  $BCD = E - C$  ;  $BCR = \frac{E}{C}$

BCD - разница «выгода-стоимость»;

BCR - соотношение «выгода/стоимость»;

C – стоимость программы вакцинации;

E – предотвращенный ущерб.

Так, например, для обозначенного выше варианта (вакцинация когорты детей с охватом 95% в возрасте 12 месяцев в 2012 г. и в возрасте 6 лет в 2017 г.), уже к 2018 году «чистая экономическая выгода» (разница «выгоды-стоимость») составит порядка 177 млн. руб., а предотвращенный ущерб превысит затраты на вакцинацию когорты в 2,3 раза.

Таким образом, в данном конкретном случае, вакцинация против ветряной оспы вакциной «Варилрикс» является экономически высоко

эффективной наряду с перспективно высокой социальной эффективностью, выражаемой в улучшении качества жизни населения ввиду уменьшения заболеваемости ВО.

В результате проведенных расчетов выявлено, что вакцинация против ВО в Свердловской области (при показателе заболеваемости выше среднего по России в целом и значительном ущербе, связанном с ВО, в частности с временной нетрудоспособностью) является высоко рентабельным вложением, не смотря на сделанные допущения, приводящие к систематическому занижению предотвращаемого ущерба от ветряной оспы. Самоокупаемость первой вакцинации когорты детей в возрасте 1 года в 2012 г. можно получить уже в конце второго года после внедрения программы, а к 2018-му году чистая экономическая выгода составит порядка 177 миллионов рублей.

### ***Экономическая эффективность иммунопрофилактики инфекционных болезней в Свердловской области***

Несмотря на успехи в снижении инфекционных заболеваний детского населения их бремя по-прежнему велико. Достаточно сказать, что экономический ущерб, причиненный инфекционными болезнями в Свердловской области (расчеты проведены только по медицинским затратам на диагностику и лечение, а также по социальным выплатам по больничным листам за вычетом затрат на вакцинопрофилактику), ежегодно составляет более 4 миллиардов рублей (рис. 51).

Наибольший и наименьший ущерб составляли потери от ОКИ установленной этиологии (157.8 млн. руб.) и коклюша (0,6 млн. руб.), соответственно.

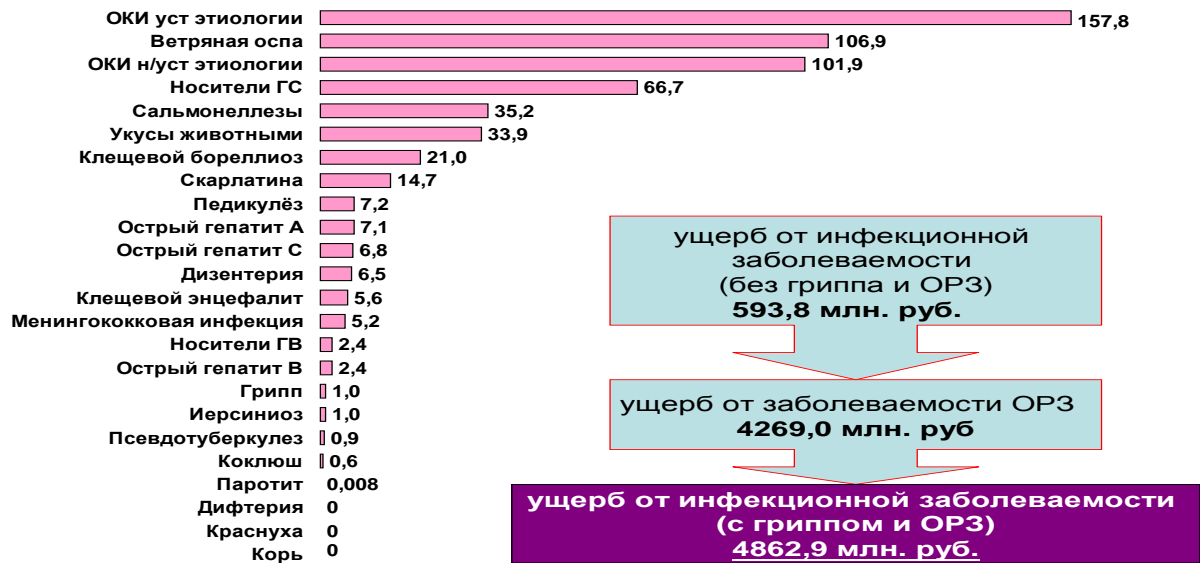


Рисунок 51 - Экономические потери от некоторых инфекционных заболеваний, зарегистрированных в Свердловской области в 2010 г. (млн. руб.).

При расчете экономической эффективности ущерба программы иммунопрофилактики от инфекционных заболеваний к ущербу, нанесенному инфекциями, следует прибавлять и затраты на иммунизацию. Консолидированный бюджет вакцинопрофилактики в Свердловской области за период с 1998 по 2010 г.г. увеличился с 32,3 млн. (1998 год) до 596,6 млн. рублей (2010 год) (рис. 52).

Ежегодный мониторинг расходования средств на реализацию иммунопрофилактики из различных источников в разрезе муниципальных образований дает наглядное представление об активности участия в реализации вакцинопрофилактики различных бюджетов: средства федерального, областного бюджетов, средства муниципальных бюджетов, работодателей и граждан. Обобщенная и проанализированная информация по финансированию программы «Вакцинопрофилактика» доводится до сведения заинтересованных ведомств: Правительства Свердловской области,

управляющих управленческими округами и глав муниципальных образований.

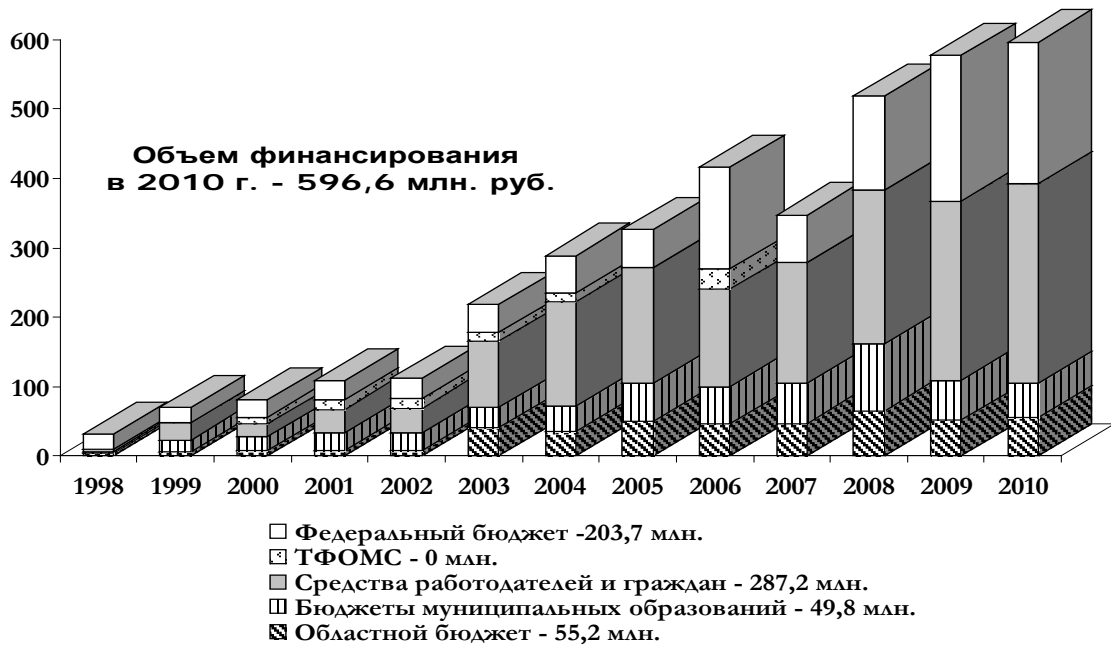


Рисунок 52 - Финансирование закупок вакцин на субъектовом и муниципальном уровнях.

Финансирование мероприятий по вакцинопрофилактике в Свердловской области происходит за счет средств федерального, областного бюджетов, бюджета муниципальных образований, средств работодателей и граждан. Консолидированный бюджет Свердловской области в 2010 году составил 596,4 миллиона рублей (в 2009 году – 578,0 миллиона рублей), из них: 48,1% - средства работодателей и личные средства граждан; 34,1% - средства федерального бюджета; 9,4% - средства областного бюджета; 8,4% - средства бюджетов муниципальных образований.

Экономическая эффективность иммунопрофилактики оценивалась нами по предотвращенному экономическому ущербу, который рассчитывался в соответствии с МР 5.1.0029-11 «Методические рекомендации к экономической оценке рисков для здоровья населения при воздействии факторов среды обитания».

*Предотвращенный ущерб от предотвращенных случаев смерти*

Поскольку рассчитывался предотвращенный ущерб за весь период, а не за 1 год, то использовались предотвращенные случаи смерти и сохраненные года жизни (общее количество лет жизни, сохраненных с помощью вакцинации).

$$\text{Предотвращенный ущерб: } Y_1 = G \cdot \beta,$$

$\beta$  – усредненная цена риска потери одной человеческой жизни, руб./случай смерти,

$G$  – общее количество лет жизни, сохраненных с помощью вакцинации,

$G = N \cdot L$  ( $N$  – количество предотвращенных случаев смертности,  $L$  – «среднее» (в среднем) количество недожитых лет).

Предотвращенный ущерб от предотвращенных случаев заболевания:

$$Y_2 = N \cdot \alpha$$

$N$  – количество предотвращенных случаев заболевания,

$\alpha$  – стоимость 1 случая заболевания (Суммарный расход на лечение 1 человека)

В соответствии с проведенными расчетами иммунопрофилактика инфекционных болезней в Свердловской области позволила сократить затраты (предотвращенный экономический ущерб) на сумму в 36 215 708 000 рублей.

Предотвращенный экономический ущерб при снижении заболеваемости позволил сократить затраты с учетом расходов на вакцинацию – 36215708,0 тыс. рублей: полиомиелитом - 312960,8 тыс. руб., коклюшем – 63475,0 тыс. руб., корью – 13123801,6 тыс. руб., краснухой – 531761,2 тыс. руб., эпидемическим паротитом – 1307854,8 тыс. руб., ВГА – 1 948165,2 тыс. руб. КВЭ – 13854876,9 тыс. руб., ГВ – 5072812,5 тыс. руб. (табл. 58).

Таблица 58 - Предотвращенный экономический ущерб, рассчитанный в соответствии с МР 5.1.0029-11

	Предотвращено случаев	Стоимость 1 случая	Предотвращенный экономический ущерб
ВГА	43101	45 200	1 948 165 200
Полиомиелит	4360	71 780	312 960 800
Коклюш	5078	12 500	63 475 000
Корь	986752	13 300	13 123 801 600
Краснуха	72844	7 300	531 761 200
Эпидемический паротит	155697	8 400	1 307 854 800
КВЭ	3832		13 854 876 900
ГВ	14225	51100	5 072 812 500
Итого	1 285 889		36 215708000

Таким образом, в Свердловской области создана и апробирована система иммунопрофилактики инфекционных заболеваний детского населения региона, составляющая основу системы управления здоровьем детского населения, представляет собой совокупность информационно-технологических, лабораторно-диагностических, научно-исследовательских и обучающих средств, обеспечивающих комплекс организационных, профилактических, противоэпидемических и лечебно-диагностических мероприятий, стратегической целью которой является снижение заболеваемости до спорадического уровня, и, как следствие, уменьшение числа тяжелых форм, летальных исходов и снижения показателей инвалидности. Конечной целью реализации всего комплекса мероприятий следует считать элиминацию инфекций.

**Основопологающим** элементом данной системы является эпидемиологический надзор, состоящий из 2-х подсистем: информационной и диагностической. На основании результатов эпидемиологического, вирусологического, иммунологического мониторинга, мониторинга популяционного и постпрививочного иммунитета, а также мониторинга поствакцинальных реакций и осложнений, проводится анализ с постановкой эпидемиологического диагноза и принимается управленческое решение по

реализации комплекса стратегических и тактических мероприятий иммунопрофилактики. **Вторым элементом** иммунопрофилактики является формирование многоуровневой системы финансирования. Ежегодный мониторинг расходования средств демонстрирует вклад различных бюджетов в реализацию программ иммунопрофилактики. Следует подчеркнуть, что доля федерального бюджета составляет только 34,0%, что кардинально отличает Свердловскую область от других субъектов. Благодаря системным мероприятиям по организации и формированию многоуровневого бюджета в 2010 г. консолидированный бюджет составил 596,6 млн. руб. и позволил реализовать программу иммунопрофилактики регионального календаря профилактических прививок. Наличие региональной нормативно-правовой базы иммунопрофилактики является **третьим обязательным условием** её успешной реализации.

Основным инструментом реализации программ иммунопрофилактики инфекционных заболеваний детского населения Свердловской области является региональный календарь профилактических прививок, который, в отличие от Национального календаря, включает иммунизацию против пневмококковой и папилломавирусной инфекций, ветряной оспы, гепатита А, клещевого вирусного энцефалита и вторую ревакцинацию против коклюша.

Результатами исследований, представленных в настоящей главе, доказана высокая медико–социальная и экономическая эффективность иммунопрофилактики инфекционных заболеваний у детей: предотвращенный экономический ущерб составил 36 млрд. 215 млн. 708 тыс. рублей, предупреждено 1 млн. 285 тыс. 889 случаев заболеваний (полиомиелитом, корью, коклюшем, краснухой, эпидемическим паротитом, клещевым вирусным энцефалитом, гепатитом А, гепатитом В, гриппом), сохранено 8018 лет жизни населению Свердловской области.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ

Современное развитие иммунопрофилактики в мире, в стране и в Свердловской области продемонстрировало фантастические успехи в снижении заболеваемости, смертности детского населения от прививаемых инфекций. Если бы в масштабах всего мира широко использовались вакцины против детских инфекций и охват прививками составил в среднем 90%, то к 2015 году стало бы возможным предотвращать смерть ещё двух миллионов детей в возрасте до пяти лет [380].

С появлением инновационных вакцин в практике появилась возможность расширения календаря профилактических прививок. Однако недостаточно изучена эффективность различных тактик и стратегий иммунизации, не определен оптимальный возраст вакцинации детей. Актуальность для Свердловской области таких инфекционных заболеваний, как гемофильная, пневмококковая, папилломавирусная инфекции, ГВ, ГА и КВЭ, ветряной оспы, коклюша (ревакцинация в 6 лет) потребовала разработки и расширения регионального календаря профилактических прививок.

Не вызывает сомнения экономическая эффективность иммунопрофилактики – в работах целого ряда зарубежных и отечественных авторов по отдельным инфекциям она продемонстрирована [R.N.Henderson, 1988; Н.В Медуницын, 2004; Т.Э. Ильченко, 2005; ВОЗ, 2010]. Тем не менее, исследования по медико-социальной и экономической эффективности (количество предотвращенных случаев смерти (заболевания), предотвращенный экономический ущерб, общее количество лет жизни, сохраненных с помощью вакцинации) иммунопрофилактики всех инфекционных болезней регионального календаря профилактических прививок в рамках крупного промышленного региона не проводились.



В связи с актуальностью проблемы была поставлена цель исследования: разработать и внедрить региональный календарь профилактических прививок, обосновать медико-социальную и экономическую значимость иммунопрофилактики в системе управления здоровьем детского населения.

В связи с поставленной целью в работе показано, что иммунопрофилактика инфекционных заболеваний является структурно - функциональной организованной системой управления здоровьем детского населения. Результатами исследования подтверждено, что иммунопрофилактика – является основой борьбы с инфекционными болезнями у детей на современном этапе. В диссертационной работе проведено исследование и оценка системы эпидемиологического надзора – как основополагающего элемента системы иммунопрофилактики инфекционных болезней у детей. Проведено многостороннее изучение эпидемиологической и иммунологической эффективности различных тактик иммунопрофилактики детского населения против ВГВ, ВГА, КВЭ. Выполнение исследования подтвердили высокий профиль безопасности и эффективности инновационных вакцин против КВЭ, гриппа, ротавирусного гастроэнтерита, пневмококковой инфекции, ветряной оспы. Доказана медико-социальная и экономическая эффективность иммунопрофилактики инфекционных болезней у детей в решении государственной задачи – сохранения и укрепления здоровья детского населения.

Анализ многолетней заболеваемости инфекциями, управляемых средствами специфической профилактики, проведенный как в допрививочный, так и постпрививочный период показали, что успехи иммунопрофилактики позволили значительно сократить бремя инфекционных болезней у детей, общее количество предотвращенных случаев заболевания корью, краснухой, эпидемическим паротитом,

полиомиелитом, гепатитом А, коклюшем, ГВ, КВЭ, составило 127089 случаев.

Несмотря на достигнутые успехи перед здравоохранением сохраняется актуальность снижения заболеваемости детского населения ветряной оспой, пневмококковой, папилломавирусной, гемофильной инфекций, коклюшем у детей в 6 лет, клещевым вирусным энцефалитом. Первым этапом этой работы явилось обоснование по расширению регионального календаря профилактических прививок с включением в него дополнительно к национальному календарю, вакцинации против 7-ми инфекций: пневмококковой инфекции у детей с 2-х месячного возраста, второй ревакцинации против коклюша в 6 лет, гемофильной инфекции у детей с 3-месячного возраста, ветряной оспы в 12 месяцев, гепатита А - иммунизация в детей в 20 месяцев, папилломавирусной инфекции – девочки в 13 лет, клещевого вирусного энцефалита у детей 15- месячного возраста.

Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний, как система управления здоровьем детского населения включает подсистему эпидемиологического надзора с информационной, диагностической, управленческой и контрольной составляющей.

ВОЗ, предлагая программы иммунизации 1974 года, рекомендовала уделять особое внимание разработке и совершенствованию системы эпидемиологического надзора. Проведенные нами исследования по изучению роли и места системы эпидемиологического надзора в системе иммунопрофилактики дают основания утверждать, что последняя, действительно, как утверждает ВОЗ, является основным элементом системы иммунопрофилактики. Сформированная база информации о каждом случае инфекционного заболевания в Свердловской области, начиная с 1980 года, содержит 1456733 экстренных извещений, переданных на случаи регистрации инфекционных заболеваний у детей (21851005,5 Кб). Данная технология (инструмент) дает возможность каждому специалисту

Свердловской области (эпидемиологу, педиатру, терапевту, инфекционисту) своевременно получать любую оперативную, ретроспективную информацию. Это в свою очередь позволяет в ежемесячном и годовом режиме оценивать эффективность программ иммунопрофилактики за всеми прививаемыми инфекциями, как на муниципальном, так и на региональном уровне, в оперативном порядке корректировать профилактические мероприятия – управлять иммунопрофилактикой инфекционных болезней.

Задачи эпидемиологического надзора за прививаемыми инфекциями: изучение основных характеристик эпидемического процесса инфекции и популяционного иммунитета; оценка риска возникновения и распространения инфекционной болезни; планирование, оценка эффективности и коррекция противоэпидемических и профилактических мероприятий, а также тактики и стратегии иммунизации.

Для принятия управленческих решений необходимо обеспечить сбор информации по следующим направлениям: о случае заболевания; об охвате прививками; о результатах лабораторных исследований; о качестве вакцин; о поствакцинальных реакциях и осложнениях.

Анализ поступающей информации («эпидемиологическая диагностика») проводится на всех уровнях организации эпидемиологического надзора: муниципальном, региональном.

Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний детского населения как система регулируется нормативно-правовыми актами федерального уровня (федеральные законы, приказы Минздравсоцразвития, санитарные правила, методические указания и рекомендации). Нами изучено правовое регулирование системы иммунопрофилактики не только на федеральном уровне, но и на региональном. Созданная система иммунопрофилактики в конкретном регионе (Свердловской области) с успехом может функционировать на территории любого субъекта и муниципалитета. В целях дальнейшего развития и совершенствования данной системы на

современном этапе необходимо ввести изменения в Федеральный закон об иммунопрофилактике инфекционных болезней № 157-ФЗ (изменить его жесткую структуру, как в части национального календаря, вакцинации по эпидемическим показаниям и дополнительной вакцинации, так и в части альтернативных источников финансирования); определить периодичность и сроки пересмотра национального календаря, рассматривая его как минимальный гарантируемый государством календарь прививок, определяемый Правительством РФ; ввести понятие регионального календаря, в том числе для применения по эпидемиологическим показаниям, а также при наличии других источников финансирования; уточнить регулирование вакцинации вне государственных и муниципальных учреждений.

В ходе оценки эффективности иммунопрофилактики инфекционных болезней, нами были детально изучены особенности КВЭ – как природно-очагового заболевания, ГА – инфекции с фекально-оральным механизмом передачи, ГВ - инфекции с парентеральным механизмом передачи.

Территория Свердловской области является активным природным очагом клещевого вирусного энцефалита (КВЭ), который характеризуется постоянным расширением ареала, за счет формирования множества антропоургических очагов, в результате хозяйственно-бытовой деятельности человека. 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 инсодовые клещи, инфицированные вирусом клещевого энцефалита.

Для заболеваемости КВЭ в Свердловской области характерна трех-, четырехгодичная цикличность и периодичность. Отмечается равномерное распределение заболеваемости КВЭ на территории области. Основным путем заражения КВЭ остается трансмиссивный, на долю которого в среднем

приходится  $81,0 \pm 0,69\%$ , среди детского населения, структура основных факторов передачи повторяет структуру всего населения.

Наиболее высокий уровень заболеваемости КВЭ регистрируется в старших возрастных группах (50 лет и старше). Среди детского населения заболеваемость КВЭ увеличивается пропорционально возрасту, исключением является возрастная группа 0-2 года и 3-6 лет, где были зарегистрированы высокие показатели заболеваемости КВЭ (среднемноголетний показатель  $5,69 \pm 1,98$  на 100 тыс. контингента), которые сопоставимы с показателями заболеваемости среди детей в возрасте 7-14 лет (среднемноголетний уровень  $4,5 \pm 1,08$  на 100 тыс. контингента) и 15-17 лет ( $5,23 \pm 1,59$  на 100 тыс. контингента),  $p > 0,05$ .

При рассмотрении многолетней динамики заболеваемости КВЭ в трех возрастных группах детского населения – 0-2 года, 3-6 лет, 7-17 лет, были выявлены следующие эпидемиологические особенности:

- в возрастной группе детей 0 до 2 лет за изучаемый период зафиксирован подъем заболеваемости КВЭ, со среднегодовым приростом 1,6%, при этом в отдельные годы в этой группе наблюдались подъемы заболеваемости, которые были на фоне снижения заболеваемости в других возрастных группах,

- среди детей в возрасте с 3-6 лет многолетняя динамика заболеваемости имеет более выраженный волнообразный характер с двух-, трех-, четырехгодичными подъемами заболеваемости, а тенденция заболеваемости имеет незначительное снижение и находится практически на среднемноголетнем уровне.

- в многолетней динамике заболеваемости КВЭ, среди детей в возрасте 7-17 лет, до 2000 года основные подъемы заболеваемости КВЭ совпадали с подъемами заболеваемости взрослого населения, однако, начиная с 2002 года, в этой возрастной группе отмечается устойчивая тенденция к снижению заболеваемости.

В структуре клинических форм КВЭ преобладают лихорадочные формы, на долю которых в среднем приходится  $69,6 \pm 2,7\%$ , менингеальные формы занимают  $23,5 \pm 2,5\%$ , а очаговые –  $7,6 \pm 1,5\%$ . Клиническая картина КВЭ у детей, по сравнению с взрослыми, имеет свои особенности. Так, по данным многолетнего анализа, было выявлено, что дети более подвержены развитию лихорадочных и менингеальных форм КВЭ, доли которых в отдельные годы практически равны и разность между ними не достоверна ( $p > 0,05$ ) (2001 г., 2002 г., 2010 г.), в то время как случаи развития очаговых форм КВЭ у детей единичны. Следует также обратить внимание на то, что в 2010 году половина детей, заболевших КВЭ, перенесла менингеальную форму. Стало быть, и сегодня, КВЭ является типичной нейроинфекцией.

С целью снижения уровня заболеваемости КВЭ на территории Свердловской области была внедрена программа «Вакцинопрофилактика КВЭ», которая прошла стадий развития – от селективной иммунизации против КВЭ профессиональных групп риска, через этап массовой иммунизации населения, до универсальной плановой иммунизации детей в сочетании с массовой иммунизацией взрослых. Для реализации этой Программы на территории области были разработаны и внедрены в практику нормативные документы по вакцинопрофилактике КВЭ (санитарно – эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-07 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» - Москва, 2008 г.).

В процессе реализации программы «Вакцинопрофилактика КВЭ» мы изучали эпидемиологические особенности КВЭ в разных возрастных группах, определяя влияние вакцинопрофилактики КВЭ, на уровень заболеваемости, изменение клинической картины, ежегодно оценивая экономическую эффективность проводимых профилактических мероприятий.

В результате нами было установлено, что в условиях реализации программы «Вакцинопрофилактика КВЭ», при достижении 80% охвата

профилактическими прививками против КВЭ, произошло существенное снижение заболеваемости КВЭ и среднемноголетний уровень за последние 14 лет (1997-2010 г.г.) составил  $9,04 \pm 1,22$  на 100 тыс. населения, что ниже среднемноголетнего показателя заболеваемости КВЭ в «допрививочный» период ( $16,9 \pm 4,6$  на 100 тыс. населения) на 46,5%,  $p < 0,05$ . Также существенна и разница между среднемноголетними показателями заболеваемости КВЭ среди привитых и непривитых, которые составили  $2,3 \pm 0,3$  на 100 тыс. контингента и  $17,2 \pm 1,1$  на 100 тыс. контингента соответственно,  $p < 0,05$ , что подтверждается динамикой показателя эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики КВЭ, который, за период проведения универсальной плановой иммунизации детей увеличился с 62,3% (в 2000 г.) до 97,6% (в 2010 г.).

Благодаря внедрению на территории Свердловской области календаря профилактических прививок школьника в 2001 г. и регионального календаря профилактических прививок Свердловской области в 2008 году, удалось увеличить уровень охвата прививками против КВЭ во всех возрастных группах, особенно, среди детей старше 7 лет, где в среднем уровень охвата составил 95%, среди детей дошкольного возраста охват вырос с 0 до 19,5%, обеспечило снижение заболеваемости КВЭ. Так, в 2010 г., по сравнению с 2000 г., показатели заболеваемости КВЭ снизились в 3 и более раза, а в возрастной группе 15-17 лет – в 7 раз.

Вакцинация детей против КВЭ обеспечила снижение заболеваемости тяжелыми клиническими формами КВЭ. Так, за последние 11 лет, лица, имеющие в анамнезе профилактические прививки против КВЭ, болели преимущественно лихорадочными формами, на долю которых пришлось  $87,6 \pm 4,5\%$  от числа всех заболевших, больные менингеальными формами составили  $10,7 \pm 4,2\%$ , очаговыми –  $1,9 \pm 1,9\%$ , разница между этими показателями существенна ( $p < 0,05$ ), в то время как клиническое течение КВЭ у непривитых характеризуется большей тяжестью, среди этой группы лиц,

регистрируется до  $26,6 \pm 2,8\%$  менингеальных форм,  $7,9 \pm 1,7\%$  очаговых форм.

Среди детского населения, непривитого от КВЭ, основная доля в структуре клинических форм приходится на лихорадочные и менингеальные формы –  $55,8 \pm 9,5\%$  и  $42,2 \pm 9,4\%$  соответственно,  $p > 0,05$ .

С целью изучения иммунологической эффективности используемых на территории области вакцин, проведено исследование образования специфических антител к вирусу КВЭ. В результате которого установлено, что все противоклещевые вакцины, зарегистрированные на территории Российской Федерации и используемые в Свердловской области, обладают высокой иммунологической активностью. После применения трех доз вакцин средний уровень сероконверсии достигает 97%, а титр IgG в 73,4% достигает значений 1/1600-1/6400.

Вакцинопрофилактика, проводимая в течение последних 16 лет (1995 – 2010 г.г.) экономически эффективна: в результате произведенных затрат на вакцинопрофилактику КВЭ (828 млн. руб.) предотвращено 3832, в том числе 414 летальных исходов и 356 случаев инвалидности, что в денежном выражении составило 11 879 952 600 руб., а за вычетом затрат на вакцинопрофилактику и лечение всех зарегистрированных за изучаемый период случаев КВЭ – 10 488 303 800 рублей.

Свердловская область традиционно характеризовалась, как регион высоко эндемичный по заболеваемости ВГА населения во всех возрастных группах. Эпидемический процесс заболеваемости ГА носил циклический характер с подъемами заболеваемости через каждые 4-6 лет.

При этом прослеживалась ярко выраженная осенне-зимняя сезонность. В течение сентября-декабря регистрировалось 50-60% годовой заболеваемости.

С 2000 года – года внедрения в практику здравоохранения профилактических прививок против ВГА – многолетняя динамика



заболеваемости разделилась на 2 периода – допрививочный и прививочный с характерными для каждого из них эпидемиологическими особенностями.

В допрививочный период заболеваемость ГА определяла заболеваемость детского населения, которая в 2-5 раз превышала заболеваемость взрослого населения. Периоды эпидемиологического благополучия/неблагополучия, как в годовой, так и ежемесячной заболеваемости населения Свердловской области в этот период напрямую зависели от заболеваемости детского населения. Наибольшая пораженность детского населения ВГА отмечалась в возрастных группах 3-6 и 7-17 лет.

По результатам изучения иммунологической структуры населения г. Екатеринбурга до 2000 года – до начала реализации программы иммунизации ГА – выявление у населения антител к ВГА класса G свидетельствовало лишь о том, что человек встретился с диким вирусом ГА и перенес заболевание в желтушной или безжелтушной форме (тяжелой, средней, легкой или инапарантной форм) и что такой человек имеет пожизненную невосприимчивость к данному возбудителю. Чем больше населения в течение «неблагополучного» периода приобретало анти-ВГА-антитела, тем благоприятнее был последующий период и, наоборот, чем меньше иммунная прослойка, тем больше популяция восприимчива к вирусу ГА, и как следствие, возрастает уровень заболеваемости.

В 2000 году при изучении иммунологической структуры проведено исследование 594 сывороток крови у детей до 17 лет г. Екатеринбурга. Результат этого исследования показал, что популяционный иммунитет у жителей г. Екатеринбурга достаточно высокий –  $29,3 \pm 1,9\%$  участников имели антитела к вирусу ГА. Но наименее защищенными оказались дети 1-2, 3-6 и 7-14 лет, в этих возрастных группах антитела выявлялись в  $14,9 \pm 3,5\%$ ,  $18,4 \pm 3,6\%$  и  $21,9 \pm 2,9\%$ , соответственно. Этим и только этим объясняется высокий уровень заболеваемости ГА в данных возрастных группах.

Естественное желание – создать искусственную защиту у неимунных лиц - могло реализоваться только с появлением вакцины.

Как известно, первая вакцина против ВГА – вакцина «Хаврикс», была зарегистрирована в России в 1999 году, а уже в 2000 году в Свердловской области был разработан и начал внедряться первый этап программы иммунизации против ВГА. Иммунизации подлежали декретированные группы населения, дети ДООУ и школ.

В целях успешной реализации программы иммунизации был разработан и внедрен пакет нормативно-методических документов, проведен комплекс мероприятий по подготовке медицинских работников, просветительской работе среди работодателей и населения, а также ряд исследований по изучению безопасности и эффективности применяемых вакцин.

За период с 2000 по 2003 г.г. было привито 52,0 тысячи человек, как из декретированных групп, так и организованных детей 3-14 лет, в плановом порядке и по эпидпоказаниям. Но такой малый объем вакцинированных и низкий процент охвата (1,2% от всего населения области) не обеспечил популяционный защиты. Тем не менее, этот первый этап предотвратил очередной циклический подъем заболеваемости ВГА, удерживая ее на стабильном уровне (даже с небольшим снижением с 2000 года к 2003 году с показателя 51,4 до показателя 47,03 на 100 тысяч населения).

На основе полученных результатов исследования иммунитета к ВГА у детей, проведенных в 2000 году (процент серонегативных составил 80%) и, высокого уровня заболеваемости детского населения в 2003 году (наиболее высокий уровень заболеваемости в группе детей 6-летнего возраста), было принято решение ввести иммунизацию в рамках регионального календаря прививок у детей 6-летнего возраста.

Таким образом, в области с 2004 года начинается третий этап реализации программы иммунизации – массовой, универсальной

иммунизации населения против ВГА, продолжающийся до 2008 года. В этот период проводятся прививки детям 6-летнего возраста, декретированным лицам, контактными из очага инфекции, а также населению по эпидемическим показаниям, проживающим на эпидемиологически неблагополучных территориях. В результате 5-летней работы, 9,1% населения области к 2009 году было охвачено профилактическими прививками, а в отдельных муниципальных образованиях этот процент был ещё выше: Асбестовский городской округ (13,8%), г. Екатеринбург (15,7%), городской округ Первоуральск (15,4%). По области дети в возрасте 3-6 лет к 2008 году были охвачены прививками на 39,6%, а дети 7-17 на 34,5%.

Следует отметить, что в этот же период с увеличением охвата прививками против ВГА заболеваемость ГА продолжает снижаться. И к 2008 году уровень заболеваемости достиг рекордно низкого уровня за всю историю регистрации ГА в Свердловской области. Сравнивая заболеваемость ГА в 2008 году с заболеваемостью в 1995 году (годом максимально высокого уровня заболеваемости), нами установлено, что заболеваемость у детей 1-2 лет снизилась более, чем в 100 раз, детей 3-6 лет – 85 раз, 7-17 лет – 71 раз, тогда как снижение уровня заболеваемости среди взрослого населения было менее интенсивным (в 46 раз). Изучая многолетнюю динамику заболеваемости ГА прививочного периода нас, прежде всего, интересовало сравнение заболеваемости 2000 с 2008 г.г., т.к. именно в эти годы проводилось аналогичное исследование популяционного иммунитета. Данные, полученные в ходе исследования, а также изучение особенностей эпидемического процесса в эти годы с оценкой эффективности программы вакцинопрофилактики, позволили сделать вывод о правильно выбранной тактике иммунизации.

Итак, нами было отмечено, что в этот период (с 2000 по 2008 г.г.) значительно вырос охват прививками, особенно среди детей 6-17 лет и, как следствие, снизилась заболеваемость ВГА.

Результаты исследования сывороток крови жителей г. Екатеринбурга на определение анти-ВГА-антител, свидетельствуют о значительных изменениях иммуноструктуры населения к ВГА за время, прошедшее с момента предыдущего аналогичного исследования (2000 г.). Уровень анти-ВГА-ат среди непривитых в 2008 году (прививочный период) сравнился с уровнем анти-ВГА у непривитых детей в 2000 году (допрививочный период). В результате установлено, что доля серопозитивных детей среди непривитых снизилась.

Важно подчеркнуть, что наиболее значимо иммунная прослойка к ВГА сократилась в возрастной группе детей 1-6 и 7-14 лет (составила 6,6%-8,0%, соответственно) – снижение в 2,7 раза, тогда как в остальных группах снижение произошло в 1,2-1,6 раза. Это объясняется снижением заболеваемости ВГА и, как следствие, снижением уровня «проэпидемичивания».

Известно, что коллективный иммунитет на уровне 30-40% не может сдерживать эпидемический процесс при осложнении эпидемиологической ситуации. Изменения возрастной структуры коллективного иммунитета к ВГА за 7 лет в меньшей степени коснулись лиц 40 лет и старше, что говорит о продолжительности скрытой активной циркуляции ВГА среди взрослого населения. Подтверждением этому является сдвиг удельного веса острых форм ГА в сторону взрослого населения. Сопоставление иммунологической структуры к ВГА и показателей заболеваемости этой инфекцией позволяет сделать важное заключение о необходимости проведения плановой иммунизации, в первую очередь, детского населения, т.к. естественная защита у детей в возрасте 1-6 лет составила 6,6%, что делает эту группу населения особенно уязвимой.

Подводя итог выше сказанному, можно сделать вывод о том, что тактика плановой иммунизации детей 6-летнего возраста эпидемиологически эффективна и оправдана. Однако, в связи с низким уровнем защиты у детей с

1 года до 6 лет и, в первую очередь, у детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения, разработан и внедрен региональный календарь профилактических прививок Свердловской области, в соответствии с которым вакцинация против гепатита А введена с возраста 20 месяцев, с последующей прививкой в 26 месяцев. Таким образом, с 2009 года в области начался четвертый этап профилактики ВГА, и было достигнуто снижение заболеваемости ВГА в возрастной группе с 3-х до 6-ти лет, продолжалось снижение заболеваемости в остальных возрастных группах, а уровень популяционного иммунитета стал выше, чем в допрививочный период, особенно у детей до 17-ти лет (29,3% и 48,0%, соответственно). Таким образом, нами доказано, что наилучшая стратегия по эффективности является стратегия универсальной иммунизации (4 периода), т.е. когда прививки начинают проводиться в возрасте 20 месяцев – до поступления в дошкольное образовательное учреждение, в совокупности с подчищающей иммунизацией в возрастных группах 3-17 лет, ранее не привитых и не болевших ГА. Данные исследований послужили обоснованием расширения регионального календаря профилактических прививок Свердловской области и включения прививки против ВГА в 20 месяцев.

Ключевым фактором для принятия решения об использовании новой вакцины в практике здравоохранения является соотношение «вред и польза», «риск и выгода» от применения вакцины в конкретной стране для определенной группы населения.

В связи с появлением новых вакцин появляется особая значимость в проведении изучения реакции детского организма на введение инновационных вакцин. С этой целью нами проведены исследования по изучению профиля безопасности и иммунологической эффективности против КВЭ, гриппа, ветряной оспы, ротавирусного гастроэнтерита, пневмококковой инфекции.

Проведено исследование иммуногенности и реактогенности «Вакцины клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сорбированной» («Клещ-Э-Вак») при введении детям с 1 года до 16 лет дозы 0,25 мл с интервалом между прививками 30 и 14 дней. В качестве препарата сравнения использовалась зарегистрированная жидкая вакцина против КВЭ «ФСМЕ ИММУН Джуниор». Общее количество участников - 212 детей.

В ходе проведенного исследования получены убедительные данные свидетельствующие, что вакцина «Клещ-Э-Вак» является иммунологически активной, оказывает протективное действие, обладает способностью индуцировать противовирусные антитела, не уступая по свойствам препаратам сравнения.

Вакцина «Клещ-Э-Вак» является безопасной и может быть рекомендована для вакцинации и ревакцинации детского населения в возрасте с 1-го года до 16 лет в детской дозировке 0,25 мл.

Нами была проведена оценка иммуногенности вакцины против ротавируса человека «Ротарикс», по показателю сероконверсии через 2,5 месяца после завершения первичной иммунизации против ротавирусной инфекции по двудозовой схеме, при совместном назначении с другими педиатрическими вакцинами (АКДС, ВГВ и ОПВ), назначаемых в соответствии с национальным календарем профилактических прививок РФ.

В рамках данного клинического исследования вакцина «Ротарикс» при назначении по двудозовой схеме через 2,5 месяца после завершения иммунизации у исходно серонегативных участников продемонстрировала уровень сероконверсии по IgA к ротавирусу, равный 71,2% (95%ДИ 54,00 – 80,35), что соответствует данным, полученным в рамках других клинических исследований (Vesikari с соавт., 2004; Vesikari с соавт., 2006). При этом СГТ IgA к ротавирусам в группе привитых вакциной «Ротарикс» через 2,5 месяца после завершения иммунизации составил 95,75 Ед/ мл, в то время как в

группе Плацебо – 10 Ед/ мл. На основании полученных данных, можно заключить, что «Ротарикс» – иммуногенная вакцина по сравнению с плацебо.

На территории Свердловской области нами проведены исследования реактогенности и безопасности для расширения показаний - иммунизации у детей 3-6 лет, 7-11 лет, 12-17 лет новой субъединичной адьювантной вакциной, производимой с использованием клеточной технологии выращивания вируса («Гриппол НЕО»). В качестве препарата сравнения была взята отечественная коммерческая полимер-субъединичная «аллантаисная» гриппозная вакцина без консерванта в шприц-дозе, используемая в рамках национального проекта «Здоровье» для иммунизации детей.

Результат оценки общих и местных реакций, а также соматической и инфекционной заболеваемости показал, что вакцина Гриппол® Нео обладает низкой реактогенностью и безвредна при вакцинации детей 3-17 лет включительно. Серьезных нежелательных и неожиданных явлений, а также поствакцинальных осложнений не выявлено.

Полученные результаты свидетельствуют, что все три показателя иммуногенности: серопротекция, сероконверсия и кратность нарастания титров антител, соответствуют международным критериям СРМР. Разница между соответствующими показателями при сравнении с референс-препаратом вакциной Гриппол® плюс статистически не достоверна ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты позволяют рекомендовать вакцину Гриппол® Нео для применения в практике здравоохранения с целью специфической профилактики сезонного гриппа у детей с 3 лет.

Было проведено пострегистрационное исследование по безопасности препарата «Превенар». Результат оценки общих и местных реакций показал, что вакцина «Превенар» при введении в другие препараты Национального и регионального календаря профилактических прививок безвредна при вакцинации детей 3-23 месяцев включительно. Серьезных

нежелательных и неожиданных явлений, а также поствакцинальных осложнений не выявлено.

В результате проведенного рандомизированного, контролируемого, многоцентрового исследования по оценке клинической эффективности в отношении заболевания ветряной оспой, живой ослабленной вакцины против ветряной оспы. Дети трёх групп прививались по схеме:

- двукратно - вакциной «Приорикс-Тетра» с интервалом 42 дня;
- двукратно - вакциной «Приорикс» и через 42 дня вакциной «Варилрикс»;
- однократно - вакциной «Варилрикс».

Особого внимания заслуживают данные об иммунокомпетентности детского организма, ответившего выработкой протективного титра антител одновременно к четырём антигенам («Приорикс-Тетра» - корь, эпидемический паротит, краснуха, ветряная оспа).

Все три режима вакцинации были безопасны для назначения здоровым детям на втором году жизни. Реактогенность и безопасность исследуемых вакцин соответствовала результатам, полученными другими авторами.

Таким образом, показатели реактивности детского организма на введение инновационных вакцин против клещевого вирусного энцефалита, гриппа, ротавирусного гастроэнтерита, ветряной оспы, пневмококковой инфекции, доказали высокую безопасность и иммунологическую эффективность, что дает основание рекомендовать их в педиатрическую практику.

Проведенный анализ социально-экономической эффективности иммунопрофилактики инфекционных болезней показал, что иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в действительности позволяет управлять не только здоровьем детей, но и влиять на снижение заболеваемости всего населения. За весь период с начала иммунизации в Свердловской области предотвращено 1285889 случаев



заболеваний: полиомиелитом, корью, коклюшем, краснухой, эпидемическим паротитом, КВЭ, ГА, ГВ, гриппом.

Целенаправленная, плановая работа по вакцинации населения области против клещевого энцефалита позволила предотвратить более 6,5 тыс. случаев заболевания, около 400 случаев смертей, средняя продолжительность жизни населения области увеличена на 0,35 года, предотвращенный экономический ущерб составил 1,8 млрд. рублей.

Только иммунопрофилактика ГВ предупредила 14225 случаев заболевания, 66 летальных исходов, при КВЭ предотвращено более 6,5 тыс. случаев заболевания, около 400 случаев смертей.

Характеризуя медико-социальную эффективность иммунопрофилактики инфекционных болезней, следует подчеркнуть, что предотвращены не только случаи заболевания, но и случаи смерти, инвалидности от этих инфекций.

Снижение заболеваемости влечет за собой и снижение количества ограничительных и карантинных мероприятий: в дошкольных образовательных учреждениях, школах, летних оздоровительных учреждениях, что, несомненно, сказалось на качестве жизни и состоянии здоровья всего населения.

Социальный эффект от проводимой вакцинопрофилактики можно также проследить и по сокращению количества коек в инфекционных стационарах в целом и, в том числе, в детских. Так, в допрививочный период в Свердловской области функционировало 1708 коек в инфекционных стационарах для взрослых и 3519 – в детских инфекционных стационарах, то к 2010 году их количество сократилось до 1002 и 1054, соответственно. Не функционируют санатории по реабилитации детей – инвалидов с нарушением двигательной функции в результате перенесенного заболевания полиомиелитом.

Медико-социальную эффективность иммунопрофилактики можно продемонстрировать количеством лет жизни, сохраненных населению области.

На примере 2-х инфекций мы просчитали общее количество лет, сохраненных населению области, при иммунизации детей против ГВ, составило 1911 лет, при КВЭ – 6107 лет.

Несмотря на успехи в снижении инфекционной заболеваемости детского населения их бремя по-прежнему велико. Достаточно сказать, что экономический ущерб, причиненный инфекционными болезнями в Свердловской области, по далеко неполным данным (расчеты проведены только по медицинским затратам на диагностику и лечение, а также по социальным выплатам по больничным листам за вычетом затрат на вакцинопрофилактику) ежегодно составляет более 4 миллиардов рублей.

Наибольший и наименьший ущерб составляли потери от ОКИ установленной этиологии (157,8 млн. руб.) и коклюша (0,6 млн. руб.), соответственно.

При расчете экономической эффективности ущерба программы иммунопрофилактики от инфекционных заболеваний к ущербу, нанесенному инфекциями, следует прибавлять и затраты на иммунизацию. Консолидированный бюджет вакцинопрофилактики в Свердловской области за период с 1998 по 2010 год вырос с 32,3 млн. (1998 год) до 596,6 млн. рублей (2010 год).

Ежегодный мониторинг расходования средств на реализацию иммунопрофилактики из различных источников в разрезе муниципальных образований дает наглядное представление об активности участия в реализации вакцинопрофилактики различных бюджетов: средства федерального, областного бюджетов, средства муниципальных бюджетов, работодателей и граждан. Обобщенная и проанализированная информация по финансированию программы «Вакцинопрофилактика» доводится до

сведения заинтересованных ведомств: Правительства Свердловской области, управляющих управленческими округами и глав муниципальных образований.

Финансирование мероприятий по вакцинопрофилактике в Свердловской области за счет средств федерального, областного бюджетов, бюджета муниципальных образований, средств работодателей и граждан. Консолидированный бюджет Свердловской области в 2010 году составил 596,4 миллиона рублей (в 2009 году – 578,0 миллиона рублей), из них: 48,1% - средства работодателей и личные средства граждан; 34,1% - средства федерального бюджета; 9,4% - средства областного бюджета; 8,4% - средства бюджетов муниципальных образований.

Экономическая эффективность иммунопрофилактики Свердловской области оценивалась нами по предотвращенному экономическому ущербу, который рассчитывался в соответствии с МР 5.1.0029-11 «Методические рекомендации к экономической оценке рисков для здоровья населения при воздействии факторов среды обитания». Поскольку рассчитывался предотвращенный ущерб за весь период, а не за 1 год, то использовались предотвращенные случаи смерти и сохраненные годы жизни (общее количество лет жизни, сохраненных с помощью вакцинации).

Таким образом, иммунопрофилактика инфекционных заболеваний детского населения Свердловской области позволила предупредить 1285889 случаев заболеваний: полиомиелитом, корью, коклюшем, краснухой, эпидемическим паротитом, КВЭ, ГА, ГВ, гриппом, сохранить населению области 8018 лет жизни и предотвратить экономический ущерб от этих заболеваний на сумму 36,2 млрд. рублей.

На основании результатов 10-летнего периода эпидемиолого-клинического исследования доказано, что иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у детей является системой управления здоровьем

детского населения и характеризуется высокой социальной и экономической эффективностью.

Эпидемиологический надзор с его информационной и диагностической подсистемами явился основой управления иммунопрофилактикой, обеспечивающей научное обоснование выбора наиболее эффективной тактики и стратегии иммунизации детского населения против инфекционных заболеваний детского населения. Что, в свою очередь, повышает охват прививками детского населения и, как следствие, снижает показатели тяжести заболеваний, инвалидности, смертности, снижает заболеваемость вплоть до полной элиминации.

Основным инструментом иммунопрофилактики, определяющим её дальнейшее развитие и совершенствование, несомненно, является региональный календарь профилактических прививок, изменяющийся по мере появления инновационных вакцин, стратегий и тактик иммунизации.

На современном этапе развития науки и практики иммунопрофилактика признана самой эффективной из всех широкомасштабных профилактических мероприятий, направленных на сохранение здоровья детского населения, и должна занять достойное место в комплексе мероприятий по медико-демографической безопасности региона.

## ВЫВОДЫ

1. Иммунопрофилактика является основным методом снижения инфекционных заболеваний детского населения, благодаря чему ликвидирован в Свердловской области полиомиелит, достигнут уровень элиминации кори, эпидемического паротита, краснухи, дифтерии, в 157,5 раз снижена заболеваемость гепатитом А; в 425 раз – гепатитом В; в 22,3 раза – коклюшем; в 12,3 раз - клещевым вирусным энцефалитом.

2. основополагающим элементом иммунопрофилактики в системе управления здоровьем детского населения региона является система эпидемиологического надзора с её информационной, диагностической и управленческой подсистемами, обладающая единой базой данных о состоянии прививочного анамнеза каждого ребенка и всей популяции с общим объёмом информации в 38,9 Гб.

3. На основании анализа эпидемиологической, иммунологической и экономической эффективности установлено, что основой борьбы с инфекционными заболеваниями с различными механизмами передачи является иммунопрофилактика. Разработана наиболее эффективная универсальная тактика иммунизации детей против гепатита А, гепатита В, клещевого вирусного энцефалита в календарные сроки: ГА - двукратная иммунизация детей в возрасте 20 и 26 мес.; ГВ - в первые 3 суток после рождения с подчищающей иммунизацией в 13 лет трехкратно по схеме 0-1-6 мес.; КВЭ - двукратная иммунизация детей в 15 и 17 мес., первая ревакцинация в 28 мес. и далее отдаленные ревакцинации каждые 3 года.

4. Инновационные вакцины против клещевого вирусного энцефалита, гриппа, ротавирусного гастроэнтерита, ветряной оспы, пневмококковой инфекции доказали высокую безопасность и иммунологическую эффективность. Стойкий поствакцинальный иммунитет

формировали 76,4% - 99,8% детей, что позволяет рекомендовать эти вакцины в педиатрическую практику.

5. Даны научные обоснования региональному календарю профилактических прививок и рекомендаций по расширению Национального календаря с включением вакцинации против пневмококковой и папилломавирусной инфекций, второй ревакцинации против коклюша, ветряной оспы, гепатита А, клещевого вирусного энцефалита (на эндемичных территориях), ротавирусного гастроэнтерита.

6. Установлена высокая медико–социальная и экономическая эффективность иммунопрофилактики инфекционных заболеваний у детей: предотвращенный экономический ущерб составил 36 млрд. 215 млн. 708 тыс. рублей, предупреждено 1 млн. 285 тыс. 889 случаев заболеваний (полиомиелитом, корью, коклюшем, краснухой, эпидемическим паротитом, клещевым вирусным энцефалитом, гепатитом А, гепатитом В, гриппом), сохранено 8018 лет жизни населению Свердловской области.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Внедрить в педиатрическую практику многокомпонентные поливалентные инновационные вакцины, что позволит резко уменьшить количество необходимых инъекций и улучшить охват и привитость детского населения.

2. Рекомендовать введение иммунизации против пневмококковой инфекции у детей с 2 мес. до 5 лет конъюгированными вакцинами; КВЭ у детей с 15 мес. и ГА - с 20 мес. вакцинами в детской дозировке; второй ревакцинации против коклюша в 6 лет; папилломавирусной инфекции у девочек в 13 лет.

3. Ввести в календарь профилактических прививок двукратную схему иммунизации против ветряной оспы в двенадцать месяцев и шесть лет.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ада Г. Вакцины, вакцинация и иммунный ответ. М., 2011.
2. Адельшин Р.В., Злобин В.И., Беликов и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы //Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2006 - №2 – С.27-34.
3. Акимкин В.Г. Вирусный гепатит В как профессиональное заболевание персонала// Terra medica – 1997 г. – N 3 – С. 8-9.
4. Акимкин В.Г., Лыцарь Б.Н., Скворцов С.В., Самоходская Л.М., Аристархова И.В., Сымакова И.А., Дьячук Е.К. Эпидемиологическая оценка частоты выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С в крови медицинского персонала крупного многопрофильного лечебного учреждения. //ЖМЭИ - 1997г.- №3 - С.36-39.
5. Алейник М.Д., Рябикова Т.Ф., Работаев Е.Ф. и др. Успех комплексного подхода в борьбе с вирусным гепатитом В //Уральское медицинское обозрение – май 1998 г. – С.16-18.
6. Алейник М.Д., Рябикова Т.Ф., Першев В.Е. и др. Отдаленные результаты вакцинопрофилактики гепатита В в Республике Чувашия// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.5-7.
7. Александров Ю.В., Ягодинский В.Н. Об эпидемиологическом значении самцов *Ixodes persulcatus* P.Sch. при клещевом весенне-летнем энцефалите //Журнал гигиены, эпидемиологии и иммунологии – 1966 - Т.10 - №1 – С.107-110.
8. Алексеев А.Н. Новые аспекты эпидемиологии клещевого энцефалита // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 1990 - №5 – С. 37-40.



9. Алексеев А.Н. Современное состояние знаний о переносчике клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии – 2007 - №5 – С.21-26.
10. Алфеев Н.И. К вопросу о применении наездника *Hunterellus hookeri* How. Для борьбы с клещами *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus* в связи с особенностями их метаморфоза в условиях Ленинградской области //Тезисы докладов 2-го совещ. по паразитол. пробл. – М.; Л. – 1940 – С.23-25.
11. Арипходжаева Ф.А., Акалаева Р.Н. Вирусные гепатиты В, С и Д у больных, находящихся на программном гемодиализе// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 1997 – №3 – С.106-107.
12. Арумова Е.А., Рубина М.А. Первое проявление активности (активация) клещей *Ixodes persulcatus* P.Sch. и продолжительность их жизни в Западных Саянах //Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1974 - №2 – С.179-186.
- 13.Асратян А. А., Исаева О. В., Михайлов М. И. тенденция и анализ эпидемиологической ситуации по парентеральным вирусным гепатитам В и С в Российской Федерации и отдельных регионах // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии.2005. №4 С. 40
- 14.Асратян А.А., Иванова М.Ю., Казарян А.М. Пути и факторы риска инфицирования вирусом гепатита В медицинского персонала// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.14.
- 15.Асратян А.А., Рейзис А.Р., Доронина А.К. Внутрисемейное распространение гепатита В// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.15.
16. Балашов Ю.С. Паразито-хозяйинные отношения членистоногих с наземными позвоночными - Л., 1982 – 320с.

- 17.Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь – вирусные гепатит//Изд. 2-ое переработанное и дополненное – Москва, Амипресс, 1999 г. -304с.
- 18.Батрак Н.И. Вирусные гепатиты В, С и D как внутрибольничные инфекции в терапевтических стационарах// ВМЖ – 1994 - N 5 – С. 37-39.
- 19.Бахлыкова Н.Ю. Широта распространения маркеров гепатитов В и С среди населения и отдельных групп риска в среднем Приобье: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 1998. – 18 с.
- 20.Баширова Д.К., Трифонов В.А., Юлизбаева Л.Р. Состояние заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Республике Татарстан// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.22.
- 21.Беклемишев В.Н. О принципах сравнительной паразитологии в применении к кровососущим членистоногим // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1945 - №1 – С. 3-11.
- 22.Беклемишев В.Н. Паразитизм членистоногих на наземных позвоночных. Основные направления его развития // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1954 - №1 – С. 3-20.
23. Бектемиров Т.А. Побочное действие вакцин //Вакцинация - 2000 - №2(8).
24. Белошицкий Г.В., Королева И.С., Тарасова А.А. и др. Пневмококковые менингиты в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. №1(44). С. 5-8.
- 25.Беляков В.Д. Вакцинология и эпидемиология в их историческом развитии// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 1996 - N 5 – С. 114-117.
- 26.Беляков В.Д., Яфаев Р.Х. Эпидемиология – М.: «Медицина», 1989.

- 27.Билалова Г.П. Вакцина клещевого энцефалита «ЭнцеВир»: Иммунобиологические и клинические испытания // Автореф. дис. канд. мед. наук. – Уфа - 2003 - 25с.
- 28.Билалова Г.П., Быстрицкий Л.Д., Воробьева М.С., Красильников И.В. и др. История производства вакцин для профилактики клещевого энцефалита в г.Томске: от мозговой вакцины до вакцины ЭнцеВир // Бюлл. Сиб. отд. РАМН - 2007 - №4 - С.105-110.
- 29.Благовещенский Д.И. Клещи сем. Ixodidae и кровососущие двукрылые низовья Амура // Паразитологический сборник – 1948 – Т.9 – С.83-113.
- 30.Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Вирусные гепатиты – Рига: Звайгзне, 1988 г.
- 31.Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. – Рига: Звайгзне, 1984. – 414 с.
- 32.Большев Л.Н., Смирнов Н.В. Таблицы математической статистики М.: Наука, 1983. – 416 с.
- 33.Бондаренко А.Л. Хронический гепатит В у подростков// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.27.
- 34.Бородулина Е. А., Амосова Е. А., Бородулин Б. Е., Галилей М. В. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики – эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России // Вопросы современной педиатрии 2010/ том 9/ № 1 С. 62-70.
- 35.Ботвиньева В.В., Галицкая М.Г., Родионова Т.В., Ткаченко Н.Е., Намазова-Баранова Л.С. Современные организационные и методические принципы вакцинации детей против гепатита В // Педиатрическая фармакология - том 8 - 2011.- С. 6-12.
- 36.Бочкова Н.Г., Левина Л.С. Новое в диагностике клещевого энцефалита // Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами. Тез.докл.международ.научн.конф. – Иркутск - 1996 – С.55-56.

- 37.Бочкова Н.Г., Левина Л.С., Погодина В.В. Серонегативные формы клещевого энцефалита: возможные механизмы и методы диагностики //Актуальные проблемы природноочаговых инфекций - Ижевск, 1988 – С.227.
- 38.Буркин В.С., Салько В.Н., Ковтунов А.И. Эпидемиологические особенности гепатита В на современном этапе в Астраханской области// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.33.
- 39.Быстрова Т.Н., Алейник М.Д., Блохин К.В. Эволюция этиологической структуры острых вирусных гепатитов// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.35.
- 40.Ван Дамм П., Кане М., Мехеус А. Включение прививки против гепатита В в национальные программы иммунизации// Британский медицинский журнал (перевод) – 1997 г. – Т. 314 – С. 1333-1336.
- 41.Ван Дамм П., Лиевенс М., Стоффель М. Показатели быстрой сероконверсии после первой дозы инактивированной вакцины против гепатита А (Хаврикс – 1440): Результаты ретроспективного анализа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2002. № 3-4 С. 21-23.
- 42.Верхозина М.М., Злобин В.И. Экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири // Бюллетень сибирской медицины – Томск - 2006 – Т. 5 - Приложение 1. – С.28-35.
- 43.Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор / Под ред. А.Б. Жебруна. – СПб.: НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 2000. – вып.3. – 256 с.
- 44.Волегова Г.М., Михайлов М.И., Хромова Г.В. и др. Динамика напряженности поствакцинального иммунитета у лиц, привитых вакциной Engerix B// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции

- «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.41.
45. Волкова Л.И. Патоморфоз острого клещевого энцефалита в Свердловской области // Автореф. дис. ... канд. мед.наук – Пермь - 2001 – 34с.
46. Волкова Л.И., Образцова Р.Г. Эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Свердловской области // Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН, 9-10 декабря 2003 г. – М. - 2003 – С. 31-32.
47. Волкова Л.И., Романенко В.В., Сруин Н.Л. и др. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита. Методические указания – Екатеринбург, 2004 – 57с.
48. Воробьева М. С. Современная стратегия вакцинопрофилактики клещевого энцефалита // Сборник тезисов научно- практической конференции «Актуальные проблемы медицинской вирусологии» Москва, 2009 г. С. 73-75.
49. Воробьева М.С. Современное состояние вакцинопрофилактики клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит - Владивосток, 2002 - С. 166 – 169.
50. Воробьева М.С., Расщепкина М.Н., Ладыжская И.П. Вакцины, иммуноглобулины и тест-системы для профилактики и диагностики клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии – 2007 - №6 – С.30-36.
51. Воробьева М.С., Эльберт Л.Б., Грачев В.П. и др. Реактогенность и иммунологическая эффективность концентрированной, очищенной вакцины против клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии – 1983 - №5 – С.622 – 626.
52. Ворович М.Ф., Хапчаев Ю. Х., Прилукова Н.С., Нагириева Л.И., Грачев В.П. Российская инактивированная сухая вакцина против клещевого энцефалита // Биопрепараты – 2004 - №2(14) - С.17 – 20.

53. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии – Новосибирск: Наука, 2002 – 438 с.
54. Галкин Р.А. Целищев Г.Г., Быков А.А. Особенности эпидемического процесса гепатита В в Самарской области// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.46.
55. Галкин Р.А., Быков А.А., Болотова В.И. Результаты вакцинопрофилактики гепатита В среди медицинских работников Самарской области// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.45.
56. Гапоненко Г.Е. Особенности эпидемического процесса гепатита В среди наркоманов// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.246.
57. Глиненко В.М., Кучук Т.Э., Усманов Р.К. гепатиты В, С, и Д в Киргизской Республике// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.49.
58. Глинских Н.П., Кокорев В.С., Пацук Н.В., Кучкова Е.В., Гоголева О.Ю. Клещевой энцефалит: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2006 – 164 с.
59. Гниель Д., Броекер М. Ситуация по клещевому энцефалиту в мире. Вирус – возбудитель – заболевание и профилактика // Клещевой энцефалит (к 65-летию открытия)- Владивосток, 2002 - С. 180 – 186.
60. Голубкова А.А. Теоретические и практические аспекты контроля заболеваемости гепатитом А в современных условиях // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2011. №5(60). С. 64-69.

61. Горбунов М.А., Павлова Л.И., Носкова А.В. и др. Сравнительная оценка иммуногенности и реактогенности рекомбинантной вакцины против гепатита В/ Вопросы вирусологии – 1993 – N 5 – С. 216-218.
62. Горбунов М.А., Павлова Л.И., Титов И.А. Результаты изучения эффективности рекомбинантных вакцин против гепатита В и их применение в рамках календаря профилактических прививок// Тез. докл. VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов – Москва, 1997 г. – С.212.
63. Гранитов В.М., Орлов В.И., Земченко Е.А. Острые вирусные гепатиты В и С у лиц с наркотической зависимостью// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.55.
64. Грошейде П., Ван Дамм П. Борьба с гепатитом В и его профилактика// Серия «Инфекционные болезни» ВОЗ – 1996 г.
65. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Злобин В.И. и др. Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная зараженность возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций // Бюллетень сибирской медицины - Томск, 2006 – Т. 5 - Приложение 1. – С. 137-143.
66. Добрикова Е.Ю., Плетнев А.Г., Шаманин В.А. Обнаружение вируса клещевого энцефалита в крови людей и индивидуальных клещах методом молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот // Вопросы вирусологии – 1986 - №6 – С.739 – 742.
67. Довгалюк Т.И., Чернобравый В.Ф., Федоровых Л.П. и др. Сравнительная характеристика парентеральных вирусных гепатитов у лиц молодого возраста// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.65.
68. Должанская Н.А., Бузина Т.С. Риск распространения парентеральных

- инфекций у лиц, употребляющих наркотические вещества// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.66.
69. Дроздов С.Г. Молочная двухволновая лихорадка в Московской области (материалы этиологического и эпидемиологического изменения очага) // Дис. канд. мед. наук – М. - 1956.
70. Дроздов С.Г., Погодина В.В., Лашкевич Л.А. Академик М.П. Чумаков - борец с вирусными инфекциями (К 100 летию со дня рождения) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика №6 (49). 2009. С. 4-7.
71. Дроздова О.М., Лившиц М.Л. Новые закономерности в распространении манифестных форм острого гепатита В// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.67-68.
72. Дьяченко С.С., Синяк К.М., Дьяченко Н.С. Патогенные вирусы человека - Киев: «Здоров, я», 1980.
73. Ерман Б.А., Дроздова Л.И., Зайцева Л.Н., Тулакина Л.Г. Патологическая анатомия современного клещевого энцефалита на Урале – Екатеринбург, 1999.
74. Еровиченков А.А. Клинико-патогенетические аспекты вирусного гепатита А // Сб. тез. Всерос. конф. «Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита А». Москва, 2010. С. 8.
75. Ершова О.Н., Окунева Г.Н., Кириллова И.Л. и др. Эпидемиологическая характеристика гепатита В и стратегия вакцинопрофилактики НВ-вирусной инфекции в г. Череповце Вологодской обл. // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. IV Российской научно-практической конференции. – М., 2001. – С.112-114.
76. Ефимов Г.Е., Шляхтенко Л.И., Карпина и др. Особенности иммунного реагирования населения экологически неблагополучных территорий при



- скрыто протекающем эпидемическом процессе вирусного гепатита В// Уральское медицинское обозрение – май 1998 г. – С.21-23.
77. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М. Вирусные гепатиты. – М.: Медицина, 1986. – 256 с.
78. Жибурт Е.В., Бельгесов Н.В. и др. Значимость обследования доноров крови в профилактике гепатита С. // ЖМЭИ, №6, 1995г. - с.35.
79. Жирбут Е.Б. Сидоркевич С.В., Бондарчук Ю.В и др. Оптимальная организация вакцинации против гепатита В в лечебном учреждении// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.74.
80. Жукова Л.И. Костюм для механической одновременной защиты тела человека от иксодовых клещей и гнуса // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1975 - №1 – С. 45-49.
81. Жукова Л.И. Методика лабораторного испытания репеллентов против клещей *Ixodes persulcatus* // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1959 - №5 – С. 621-622.
82. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение) - Томск, 2002 - 255с.
83. Заболотная Г.А., Борисова Е.В., Санеев Ю.А. Комплексный подход к профилактике вирусных гепатитов// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.76.
84. Зверев В.В. Профилактика первичного рака печени с помощью вакцины против гепатита В // Вакцинация. -2001. -№3 (15). – С.11.
85. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит // Архив биологических наук – 1939 – Т.56 – Вып.2 - С. 9-37.

86. Зильбер Л.А. К истории изучения дальневосточного энцефалита // Вопросы вирусологии – 1957 - №6 – С.323-331.
87. Злобин В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с КЭ в Российской Федерации // Бюлл. сиб. мед. - 2006 - Т.5, - Приложение 1 - С.16-23.
88. Злобин В.И., Беликов С.И., Джюев Ю.П., Демина Т.В., Козлова И.В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2002 – 272 с.
89. Злобин В.И., Горин О.З. Клещевой энцефалит: Этиология, эпидемиология и профилактика в Сибири - Новосибирск: Наука, 1996 – 177 с.
90. Злобин В.И., Демина Т.М., Мамаев Л.В. и др. Анализ генетической variability штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре гена белка оболочки Е // Вопросы вирусологии – 2001 - №1 – С. 13-16.
91. Злобин В.И., Мамаев Л.В., Джюев Ю.П., Козлова И.В. Генетические типы вируса клещевого энцефалита // Журнал инфекционной патологии – 1996 - №4 – С.10-12.
92. Ивашкин В.Т., Калчин А.В., Ивнев А.С. и др. Распространение гепатитов В и С среди доноров крови, больных и медицинского персонала // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии – 1993 г. – N 2 - С. 34-39.
93. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И. и др. Вирусы гепатитов В и С: эпидемиология, роль в патогенезе острых и хронических заболеваний печени. // Российский журнал гастроэнтерологии и гепатол., 1994г., 3 (2), с.12-15.
94. Игнатъев М.Б., Вильгельм В.Д. Вакцинопрофилактика вирусного гепатита В в Ханте-Мансийском автономном округе // Уральское медицинское обозрение – май 1998 г. – С.42-44.

95. Ильенко В.И., Горожанкина Т.С., Смородинцев А.А. Основные закономерности трансвариальной передачи вируса клещевого энцефалита клещами-переносчиками // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1970 - №3 – С. 263-269.
96. Инструкция по применению вакцины против клещевого энцефалита культуральной сорбированной инактивированной жидкой производства НПО «Вирион» г. Томск от 14 марта 1989г.
97. Каган К.В. Экспериментальные материалы к активной иммунизации мышей против весенне-летнего (клещевого) энцефалита препаратами живого и убитого вируса // Архив биол. наук - 1939 - Т.56 - Вып. 2 - С. 97-111.
98. Каганов Б.С. Вирусный гепатит: достижения и проблемы// Российский педиатрический журн. – 1998 г. – N1 – С. 50-60.
99. Каира А. Н., Г. В. Ющенко Вакцинация как противоэпидемическое мероприятие при вирусном гепатите А // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2003 № 2(9) С. 33-34
100. Караванов А.С., Пиванова Г.П., Баннова Г.Г., Бычкова М.В. и др. Эффективность твердофазной иммуоферментной системы для диагностики клещевого энцефалита // Вестник вирусологии – 1990 - №15 – С. 429(77)-431(79).
101. Кареткина Г.Н., Ющук Н.Д., Климова Е.А. и др. Парентеральные вирусные гепатиты с летальным исходом // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез.докл. IV Российской научно-практической конференции. – М., 2001. – С.162-163.
102. Килячина А.С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения // Дис. канд. мед. наук – М. – 2008 г.
103. Кириллова Л.Д., Филатов А.Н., Коростин М.И. и др. Влияние социальных и поведенческих факторов на эпидемический процесс

- вирусного гепатита С в г. Липецке // Гепатит С (Российский консенсус): Тез. Докл. Научно-практической конференции, 26-27 сентября 2000 г. – М., 2000. – С.62-64.
104. Кириллова Л.И., Соболев А.В. Эпидемиологическая характеристика гепатита В в Иркутской области // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез.докл. III Российской научно-практической конференции с международным участием, 22-24 июня 1999 г. – М., 1999. – С.104.
105. Козлова И.В., Злобин В.И., Верховина М.М. и др. Дифференциальная экспресс-диагностика и экстренная специфическая профилактика трансмиссивных клещевых инфекций в городе Иркутске // Бюллетень сибирской медицины – Томск - 2006. – Т. 5 - Приложение 1 – С. 154-160.
106. Козлова И.В., Злобин В.И., Верховина М.М. и др. Современные подходы к экстренной специфической профилактике клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии – 2007 - №6 – С.25 – 30.
107. Коломиец Н.Д., Хотько Н.И. Эпидемиологическая характеристика гепатита В в г. Саратове// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.102.
108. Кондрашева З.Н. Материалы к экологии вируса клещевого энцефалита (экспериментальное исследование клещей *Ixodes persulcatus* P.Sch. как среды обитания вируса) // Автореф. дис. ... докт. мед.наук – М. – 1975.
109. Конституция Российской Федерации. Принята всенародным голосованием. 1993.
110. Коренберг Э.И. Что такое природный очаг - М., 1983 - 64 с.
111. Коренберг Э.И., Лихачева Т.В. Клещевой энцефалит: ретроспективная оценка показателей заболеваемости в России // Биопрепараты - 2004 - С. 13-16.

112. Коренберг Э.И. «Иксодовые клещевые боррелиозы основные итоги изучения и профилактики в России/ Коренберг Э.И.//Материалы научно-практической конференции «Клещевые боррелиозы» г. Ижевск, 19-21 ноября 2002 г. – г.Ижевск – Изд.-во Ижтехносервис, 2002 г. – с.167-173.
113. Коршунова Г.С. Гепатиты В и С в лечебно-профилактических учреждениях// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.107.
114. Коршунова Г.С. Садовникова В.Н. Эпидемиологические особенности вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез.докл. IV Российской научно-практической конференции. – М., 2001. – С.178-179.
115. Костинов М. П., Тарасова А.А. Напряженность поствакцинального иммунитета у детей с сахарным диабетом 1 типа, вакцинированных против гепатита В // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2008. № 5. С. 61-65.
116. Костинов М.П., Лукачев И.В., Тарасова А.А. и др. Профилактическая эффективность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей с хроническими заболеваниями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2009. №2(45). С. 57-62.
117. Котова Е.А. Эпидемиологическая обстановка в Российской Федерации в 1995 г.// Эпидемиология и инфекционные болезни – 1996 г. - N 1 – С.20-22.
118. Кузин С.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и других странах СНГ// Автореферат диссертации доктора мед. наук – Москва, 1998 г.
119. Кузнецова И.О. Оценка влияния вакцинации против гепатита В подростков, новорожденных детей и лиц из групп риска на активность

- эпидемического процесса НВ-вирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 25 с.
120. Кузьяев Р.З. Совершенствование иммунных методов исследования и их применение в клинико – лабораторной и эпидемиологической диагностике клещевого энцефалита // Автореф. дис. докт. мед.наук – Челябинск - 1997 – 33с.
121. Кулакова Н.В., Беликов С.И., Леонова Г.А., Борисевич В.Г. Определение генотипа штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных от больных людей с различной степенью тяжести инфекции // Клещевой энцефалит – Владивосток, 2002 – С. 60-71.
122. Куренков В.Б., Чунихин С.П., Кочетова Г.А., Решетников И.А., Рыльцева Е.В. Экспериментальная характеристика таежного клеща (*Ixodes persulcatus* Schulze, 1930) в качестве переносчика вируса клещевого энцефалита // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1981 - №1 – С. 53-58.
123. Кучерук В.В. Антропогенная трансформация окружающей среды и природно-очаговые болезни. // Вестн. АМН СССР. – 1980 – С. 24-32.
124. Кучерук В.В., Жмаева З.М., Шилов М.Н. Зависимость заклещевления птиц от характера их питания //Вопросы краевой паразитологии – 1953 – Т.8 – С.108-111.
125. Лазикова Г.Ф., Наркевич М. И., Онищенко Г.Г. Опыт по реализации Федерального Закона РФ « Об иммунопрофилактике инфекционных болезней » // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии.2000. № 6 С. 88-90.
126. Левкович Е.Н., Засухина Г.Д. Тканевые культуральные вакцины против клещевого энцефалита // Вестн. АМН СССР – 1960 - №1 - С.53-57.
127. Левкович Е.Н., Засухина Г.Д., Чумаков и др. Тканевая культуральная вакцина против клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии – 1960 - №2 – С.233 – 236.

128. Левкович Е.Н., Погодина В.В. Об алиментарном заражении при клещевом энцефалите // Вопросы вирусологии – 1958 - №3 – С.145-150.
129. Левкович Е.Н., Погодина В.В., Засухина Г.Д., Карпович Л.Г. Вирусы комплекса клещевого энцефалита - Ленинград: Медицина, 1967 – 149 с.
130. Леонова Г. Н. , Павленко Е. В., Майстровская О. С., Ковальчук Н. В., Крылова Н. В. Динамика специфического иммунного ответа у жителей Дальневосточного региона, привитые вакциной против клещевого энцефалита «Энцепур Взрослый» // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2006. № 3 С. 91-95.
131. Леонова Г. Н., Беликов С. И., Кондратов И. Г., Романова Е. В., Павленко Е. В. Современные достижения в проблеме клещевого энцефалита, вакцинопрофилактика // Сборник тезисов научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицинской вирусологии» Москва, 2009 г. С. 107-109.
132. Леонова Г.Н., Крылова Н.В., Павленко Е.В., Майстровская О.С. Влияние реактогенности вакцин против клещевого энцефалита на иммунный ответ у вакцинированных людей // Бюлл. Сиб. мед. – 2006 - Т.5 - Приложение 1 - С. 72-78.
133. Леонова Г.Н., Мизеров К.С., Крылова Н.В. и др. Клинико-иммунологическая эффективность вакцины «Энцепур» при вакцинации против клещевого энцефалита жителей Приморского края // Биопрепараты – 2004 - №2(14) - С.24-28.
134. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Н.В. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита – Владивосток: ОАО «Приморский полиграфический комбинат», 2006.
135. Литвин В.Ю., Коренберг Э.И. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века // Паразитология – 1993 - №3 - С.179-191.

136. Локтев А.В., Кувшинов В.Н., Меламед Н.В. и др. Локализация антигенной детерминанты белка Е вируса клещевого энцефалита, узнаваемой антигемагглютинирующими антителами, с помощью пептидной фаговой библиотеки // Вопросы вирусологии – 2002 -№2 - С.31-34.
137. Лошкарева В.Н., Семериков В.В., Сафронова Л.В. с соавт. Эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики гепатита А у детей с хроническими гепатитами //Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2011. №5 (60). С. 93-97.
138. Лошкарева В.Н., Семериков В.В., Сафронова Л.В. Сравнительная оценка эпидемиологической и экономической эффективности разных стратегий вакцинопрофилактики гепатита А // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2011. №5(60). С. 81-87.
139. Лузин П.М., Гусманова А.Г., Наволокин О.В. и др. Материалы по совершенствованию серопрфилактики клещевого энцефалита на основании индикации вируса в организме присосавшегося переносчика // Эпидемиология, клиника и профилактика вирусных инфекций: Сборник научных трудов – Екатеринбург, 1992 – С.132-136.
140. Лысанов Ю.И., Короткевич Л.Н. Опыт специфической профилактики гепатита в условиях чрезвычайной эпидемической ситуации в крупном городе // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез.докл. III Российской научно-практической конференции с международным участием, 22-24 июня 1999 г. – М., 1999. – С.134-135.
141. Лысанов Ю.И., Потапова Е.А., Харитоновна А.С. Высокая эффективность специфической профилактики гепатита В в условиях крайне неблагоприятной эпидобстановки // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез.докл. IV Российской научно-практической конференции. – М., 2001. – С.203-205.



142. Лыткина И.Н., Филатов Н.Н., Храпунова И.А. и др. Эпидемиологическая характеристика гепатитов В и С в Москве и совершенствование специфической профилактики НВ-вирусной инфекции // Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез.докл. IV Российской научно-практической конференции. – М., 2001. – С.205-207.
143. Львов Д.К. Иммунопрофилактика клещевого энцефалита // Дис. докт. мед. наук – М., 1965.
144. Львов Д.К. Вирусные гепатиты от А до G// 1997 - N 1 – С.70-77.
145. Львов Д.К., Заклинская В.А., Засухина Г.Д. Иммунологическая эффективность ревакцинации культуральной вакциной против клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит и другие арбовирусные инфекции – Минск, 1962 – С. 213-214.
146. Ляпустин В.П., Свиткин Ю.В., Лашкевич В.А. Синтез вирусспецифических белков в клетках почки эмбриона свиньи, зараженных вирусом клещевого энцефалита // Acta Virol – 1980 – Т.24 – С.305-310.
147. Малышева Т.В. Фитофеноиндикаторы периодов активации иксодовых клещей *Ixodes persulcatus* P.Sch. // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1967 - №4 – С. 469-474.
148. Мариковский П.И. Материалы наблюдений над поведением взрослых иксодовых клещей в естественной обстановке // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1945 - № 6 – С. 60-66.
149. Мац А.Н. Врачам об антипрививочном движении и его вымыслах в СМИ //Педиатрическая фармакология, М.: 2009/т. 6/№4
150. Медуницын Н.В. Побочное действие вакцин // Биопрепараты - 2001 - №3 - С. 10-12.
151. Медуницын Н.В. «Вакцинология», М., «Триада-Х», 1999 г.

152. Мельникова О.В., Ботвинская А.Д., Данчинова Г.А. Сравнительные данные о зараженности клещевым энцефалитом голодных и питавшихся таежных клещей (по результатам иммуноферментного анализа) // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 1997 - № 1 - С.44-48.
153. Методические рекомендации. Клещевой энцефалит у детей - Екатеринбург, 1997.
154. Методические указания по клинике диагностике и лечению клещевого энцефалита. Приложение №1 к приказу МЗ СССР №141 от 9 апреля 1990. -С.5-26.
155. Михайленко А.А., Базанов Г.А., Покровский В.И., Коненков В.И. Профилактическая иммунология - М., 2004.
156. Михайлов М.И. Внимание: гепатит В// Медицина для всех - №2 (13) - 1999г. - С.4-6.
157. Михайлов М.И. Гепатит G - проблемы изучения// Инф.бюллетень "Вирусные гепатиты: достижения и перспективы" - №1 - 1997г. - С.3-11.
158. Михайлов М.И. Гепатит В – аспекты изучения// Вопросы вирусологии – 1980 – N 4 – С. 268-279.
159. Михайлов М.И. Продолжительность поствакцинального иммунитета против гепатита В// Мир вирусных гепатитов - №3 (ноябрь) - 1999г. - С.3-5.
160. Михайлов М.И. Региональная программа "Анти-Гепатит" (Задачи и принципы организации)// ВНиСО – 1995 - N11.
161. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В. и др. Гепатит В и наркотики// JAMA Russia - том 2, №6,июнь - 1999г. -С.11-14.
162. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, диагностика, профилактика). – М.: ФГОУ ВУНМИЦ Росздрава, 2007. С.77.

163. Мишин А.В. Агрессивность клеща *Ixodes persulcatus* и методика ее изучения // Зоологический журнал – 1956 – Т. 45 – Вып. 7 – С.978-985.
164. Мукомолов С.Л., Сталевская А.В., Железнова Н.В., Синайская Е.В., Левакова И.А., Васильева В.А. Сероэпидемиология вирусного гепатита А в Санкт-Петербурге в 2009 г. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2010. №5. С. 15-20.
165. Мукомолов С.Л., Шляхтенко Л.И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации (аналитический обзор) – С.-Петербург, 1997 г. – С.60-88.
166. Намазова Л. С., Галицкая М. Г., Федосеенко М. В. Пневмококковые инфекции и вакцинация- можно ли с помощью профилактики уменьшить бремя болезни ? // Педиатрическая фармакология 2007/ том 4/ № 6
167. Наумов Р.Л., Гутова В.П., Чунихин С.П. Иксодовые клещи и возбудитель клещевого энцефалита. Сообщ. 1. Взаимоотношения вируса с клещами рода *Ixodes* // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 1980 - №2 – С.17-23.
168. Наумов Р.Л., Гутова В.П., Чунихин С.П. Экспериментальное взаимоотношение позвоночных с вирусом клещевого энцефалита. Сообщ. 1. Крупные и средние млекопитающие // Медицинская паразитология – 1983 - №3 – С.78-83.
169. Нельзина Е.Н. Сезонный ход заклещевления домашних животных в эндемическом очаге весенне-летнего энцефалита в Приморском крае // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1945 - №6 – С. 55-60.
170. Никитина Н.А., Жмаева З.М. Факторы, определяющие пораженность клещами разных видов прокормителей // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1963 - №1 – С. 39-43.
171. Новолокин О.В. Иммуноферментный метод при изучении клещевого энцефалита // Автореф. дис. канд.мед.наук – Томск. – 1987 – 16с.

172. О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 51н от 31 января 2011.
173. О реализации «Программы ликвидации кори в Российской Федерации к 2010 году» в 2003 году. Роспотребнадзора. Письмо № 01/13123-9-23 019.09.2009 г.
174. О санитарно-эпидемическом благополучии населения в РФ: Федеральный закон от 30 марта 1999 года № 52-ФЗ.
175. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней в РФ: Федеральный закон от 17 сентября 1998 года N 157-ФЗ // В редакции от 29 декабря 2004 года.
176. Овчаров В.К. Современные социально-экономические условия и здоровье населения// Вестник Российской Академии Медицинских наук - 1997 - N 1 – С. 51-59.
177. Онищенко Г. Г. Иммунопрофилактика - достижения и задачи по дальнейшему совершенствованию // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2006. № 3 С. 58-63
178. Онищенко Г.Г. Заболеваемость вирусными инфекциями в Российской Федерации// Вопросы вирусологии – 1997 – N 4 – С.148-152.
179. Онищенко Г.Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости вирусными гепатитами // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - №3. – С.4-8.
180. Онищенко Г.Г. Эпидемиологическая обстановка и основные направления борьбы с инфекционными болезнями в Российской Федерации за период 1991-1996 гг.// Эпидемиология и инфекционные болезни – 1997 – N3 – С.3-13.
181. Онищенко Г.Г., Ежлова Е.Б., Лазикова Г.Ф., Мельникова А.А., Демина Ю.В., Ватолина А.А. Пандемия гриппа А/Н1N1/09 в мире и Российской

- Федерации в 2009-2010 гг. и прогноз на 2010-2011 гг. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, 2010, № 6.
182. Осипов А.Г., Софьянов К.Н., Веряскин В.В. и др. Опыт использования вакцины ФСМЕ-ИММУН Инжект (Австрия) для профилактики клещевого энцефалита в условиях Западно-Сибирского региона // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2004 - №5 (18) - С.41-43.
183. Павловский Е.Н. О природной очаговости инфекционных и паразитарных болезней // Вестник АН СССР – 1939 - №10 – С. 98-108.
184. Павловский Е.Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов - М.: Наука – 1964 – 211 с.
185. Панов А.Г. Клещевой энцефалит – Л.: Медгиз, Ленингр.отд. - 1956–284с.
186. Патлусова В.В. Современные эпидемиологические особенности заболеваемости острым и хроническим гепатитом В в крупном промышленном регионе в условиях многолетней массовой иммунизации против НВ-вирусной инфекции // Дис. Канд.мед.наук - М.-2007 г.
187. Платонов А.Е., Харит С.М., Платонова О.В. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции в мире и в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2009. №5(48). С. 32-47.
188. Плетнев А.Г. Структура, организация и детекция генома вируса клещевого энцефалита // Автореф. дис. докт.хим.наук – М., 1990 - 48с.
189. Плетнев А.Г., Ямщиков В.Ф., Блинов В.М. Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита // Биоорг. химия – 1989 – Т.15 - №11 – С. 1504-1521.
190. Погодина В. В. 70-летие открытия клещевого энцефалита. Путь к достоверной истории // Вопросы вирусологии – 2007 - №5 – С.5-8.

191. Погодина В.В. «Воспоминания о Елизавете Николаевне Левкович» - М., 2001- 201с.
192. Погодина В.В. Мониторинг популяций вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период // Вопросы вирусологии – 2005 - №3 – С.7-13.
193. Погодина В.В. Структура популяций вируса клещевого энцефалита в Свердловской области на современном этапе и вопросы вакцинопрофилактики // Медицинская вирусология: Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН – М., 2006- С.110-115.
194. Погодина В.В. Эпидемиология и профилактика алиментарных заражений клещевым энцефалитом // Журнал гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунобиологии – 1965 - №5 – С. 65-68.
195. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Левина Л.С. Изменение структуры популяции вируса клещевого энцефалита, иммунологические и диагностические аспекты проблемы // Материалы VIII съезда Всерос. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов – М., 2002 – С.377-378.
196. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Левина Л.С., Маленко Г.В., Гамова Е.Г., Лесникова М.В., Килячина А.С., Есюнина М.С., Бочкова Н.Г., Шопенская Т.А., Фролова Т.В., Андаев Е.И., Трухина А.Г. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопросы вирусологии – 2007 - №5 – С.16-21.
197. Погодина В.В., Трухина А.Г., Шаманин В.А. Дезоксиолигонуклеотидные зонды, дифференцирующие антигенные и патогенетические варианты вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии – 1992 - №1 - С.53-56.
198. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей// Изд. 3-е переработанное и дополненное – Москва, «Медицина», 1998 г.

199. Полибин Р.В., Миндалина А.Я., Мачуленко Н.Н., Герасимов А.Н. Эпидемиологическая эффективность и экономическая целесообразность иммунопрофилактики гепатита А // Эпидемиология и инфекционные болезни 2009. №1 С. 14-18.
200. Польшковский М.Г. Клиника и течение кожевниковской эпилепсии // Нейроинфекции на Урале – Свердловск., 1948 – С.131-178.
201. Польшковский М.Г. Полиомиелиты взрослых на Урале – весенне-летний энцефалит // Нейроинфекции на Урале – Свердловск., 1940 – С.36-56.
202. Польшковский М.Г., Ларина Л.Н. Атипические формы полиомиелита у взрослых // Советская неврология и психиатрия – 1935 - №5.
203. Померанцев Б.И., Сердюкова Г.В. Экологические наблюдения над клещами сем. Ixodidae – переносчиками весенне-летнего энцефалита на Дальнем Востоке // Паразитол. сб. – 1948 – Т.9 – С.47-67.
204. Приказ МЗ СССР №139 от 02.03.1989г.
205. Приказ от 13.08.1996 г. №8 «О состоянии заболеваемости вирусными гепатитами В и С» - ВНИСО – 1996г.
206. Протопопова Е.В., Хусаинова А.Д., Коновалова С.Н., Локтев В.Б. Получение и изучение свойств антиидиотипических антител, несущих на своей поверхности гемагглютинирующие паратопы вируса клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии - 1996 - №2 - С.50-53.
207. Рейзис А.Р., Никитина Т.С., Дрондина А.К. Изучение вирусных гепатитов в клиническом отделении детей. // Эпидемиология и инфекционные болезни - №2 - 1999г. - С.46-48.
208. Романенко В.В. Эпидемиологические особенности гепатитов В и С и региональная тактика вакцинопрофилактики НВ-вирусной инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 31 с.
209. Романенко В.В., Прохорова О.Г., Злобин В.И. Новая стратегия специфической профилактики клещевого энцефалита: опыт организации

- массовой вакцинации населения Свердловской области // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2005 - №3 - С.24-27.
210. Романенко В.В., Прохорова О.Г., Струин Н.Л. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Свердловской области в условиях проведения массовой иммунизации населения // Биопрепараты – 2004 – №2 – С. 61-62.
211. Романенко В.В., Юровских А.И., Смирнова С.С. и др. Роль стоматологических клиник в возникновении и распространении внутрибольничных инфекций в свердловской области // Внутрибольничные инфекции: Материалы секции по внутрибольничным инфекциям VIII Всероссийского съезда эпидемиологов. Микробиологов. Паразитологов, 27 марта 2002 г. – М.: Изд-во НЦССХ им. Бакулева, 2002. – С.50-53.
212. Рябикова Т.Ф., Алейник М.Д. Макарова Т.Г. Особенности эпидемического процесса гепатита В в Н-Новгороде в связи с наркоманией// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 1995 г. – N 6 – С. 25-26.
213. Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Астафьев В.А., Жданова С.Н. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе – М., 2004.
214. Саилов М.Д., Мамедов М.К. Антитела к вирусу гепатита С в Азербайджане.// ЖМЭИ - №6- 1995г. - С.37.
215. Сафронов П.Ф., Нетесов С.В., Микрюкова Т.П. и др. Нуклеотидная последовательность генов и полная аминокислотная последовательность белков вируса клещевого энцефалита штамма 205 // Молек. генет. микробиол. вирусол. – 1991 - №4 – С. 23-29.
216. Селезнева Т.С., Заргарьянц А.И., Состояние заболеваемости корью на территории Российской Федерации в современных условиях // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2009. №2(45). С. 8-16.]



217. Семененко Т. А. Гуморальный и клеточный иммунный ответ при иммунизации инактивированными вакцинами против гепатита А // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2006 № 5 С. 25-29
218. Семенов Б.Ф. Расширенная программа иммунизации: итоги, перспективы, новые проблемы// Журнал Микробиологии - 1996 - N 5 – С.110-113.
219. Семенова В.Н. Клещевой энцефалит в Свердловской области // Вопросы вирусных нейроинфекций – М – 1960 – С.58-60.
220. Слонов В.М. Вертикальное (популяционное) распределение возрастных фаз некоторых видов иксодовых клещей в травяном покрове лесов Южного Приморья в разные моменты сезона // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1963 - №5 – С. 526-533.
221. Смородинцев А.А. Дробышевская А.И., Ильенко В.И. и др. Этиология и эпидемиология новой нейровирусной инфекции – двухволнового вирусного менингоэнцефалита // Нейровирусные инфекции: Медгиз, 1954 – С. 6-34.
222. Смородинцев А.А., Дубов А.В. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика – Л.: Медицина, 1986 – 232с.
223. Смородинцев А.А., Левкович Е.Н., Данковский Н.Л. Эпидемиологическая эффективность активной иммунизации против клещевого энцефалита//ЖМЭИ – 1941- №4 – С.12.
224. Снегова Н.Ф., Харит С.М., Таточенко В.К, Костинов М.П. Прогнозирование эффективности вакцинации // Педиатрическая фармакология. – 2010 – т. 7(2).- с.36-40.
225. Солодовников Ю. П., Волкова Н. А., Тибекин А. Т., Берглезова Л. Н., Филатов Н.Н., Лыткина И. Н., Зайцев Б. Е. Современный взгляд на эпидемиологию вирусного гепатита А в Москве // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии.2000. №6 С. 120.
226. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. Изд. 2-ое – С.-Петербург, 1998г.

227. Сухомлинова О.И. К экологии иксодовых клещей мелких млекопитающих Ленинградской области //Паразитология – 1977 – Т.11 – Вып.5 – С.436-441.
228. Таёжный клещ *Ixodes persulcatus* Schulze (Acarina, Ixodidae): Морфология, систематика, экология, медицинское значение - Л.: Наука, 1985 – 416с.
229. Тайц А.Б., Платошина О.В., Зуева Л.П. и др. Опыт вакцинации против гепатита В в г. Санкт-Петербурге// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.211.
230. Таточенко В.К. Перспективы развития иммунопрофилактики в России //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2010 г., № 5, стр. 90-98.
231. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А Иммунопрофилактика-2009. (ред.). М.,Контент-пресс, 2009.
232. Тез. докл. IV Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, и Д – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 2001.
233. Тез. докл. VI Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусный гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики (к 40-летию открытия HBsAg» – Москва, 2005.
234. Тез. докл. VI Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусный гепатиты – проблемы эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 2007.
235. Тез. докл. Российской научно-практической конференции с международным участием «Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика (к 40-летию открытия HBsAg» – Москва, 2004.

236. Ткачев С.Е., Митрофанова Е.Э., Максимова Т.Г., Бахвалова В.Н., Морозова О.В., Власов В.В. Сравнительный анализ защитного эффекта ДНК-вакцин с различными генами клещевого энцефалита // Иммунология – 2000 - №3 - С.26-29.
237. Токарева О.В. Риск инфицирования вирусами гепатитов В и С лиц, оказывающих платные сексуальные услуги. // Мир вирусных гепатитов, 1999г., №4 (декабрь).
238. Туполева Т.А. Посттранфузионный вирусный гепатит С и болезни гемофилией. // Мир вирусных гепатитов, 1999г., №4.
239. Уварова Е.В. Кумыкова З.Х. Актуальные вопросы профилактики папилломавирусной инфекции // Педиатрическая фармакология - том 8 - 2011.- С. 17-22.
240. Уральщина Н.П. Ковалевская Л.А., Лучинина С.В. Результаты диспансеризации детей, рожденных от матерей-носителей вирусов парентеральных гепатитов// Уральское медицинское обозрение – май 1998 г. – С.41-42.
241. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М., 1975.
242. Учайкин В.Ф., Каганов Б.С. Гепатит В: Руководство по инфекционным болезням у детей. – М.: ГЭОТАР-Медицина, 1998. – С.106-132.
243. Учайкин В.Ф., Щавелева Г.В. Этиологическая структура вирусных гепатитов в г. Хабаровске// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.222.
244. Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.В. Вирусные гепатиты у беременных – Москва, «Медицина», 1990 г.
245. Фельдблюм И.В., Лузин П.М., Осташова В.Л. и др. Мониторинг распространения наркомании – приоритетное направление профилактики гепатита В // Гепатит С (Российский консенсус): Тез. Докл. Научно-

- практической конференции, 26-27 сентября 2000 г. – М., 2000. – С.158-159.
246. Хейсин Е.М. Поведение взрослых *Ixodes persulcatus* в зависимости от температуры и влажности окружающей среды // Зоологический журнал – 1953 – Т.32 – Вып.1 – С.77-87.
247. Холдман Х., Воробьева М.С., Ладыженская И.П. и др. Молекулярная эпидемиология вируса клещевого энцефалита: перекрестная защита между европейскими и дальневосточными субтипами // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2003 – 2(9) – С.37-41.
248. Хухлович П.А., Шахгильдян И.В., Наркевич М.И. Вакцинопрофилактика среди детей родившихся от матерей с персистирующей HBs-антигемией// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 1996 - N 2 – С. 55-59.
249. Царькова С.А., Кузнецов П.В., Купреева Н.Г. Пневмонии у детей: старые проблемы и новые возможности // Педиатрическая фармакология - том 8 - 2011.- С. 12-17.
250. Цвиркун О.В., Дедков В.В., Математическое обоснование возможности элиминации кори в России // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. №1(44). С. 30-36.
251. Цвиркун О.В., Тихонова Н.Т. Аналитический обзор ситуации с коревой инфекцией в России и Европейском регионе ВОЗ в 2000-2008 годах // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. №3(46). С. 12-176.
252. Чумаков М.П. Клещевой весенне-летний энцефалит в европейской части СССР и Западной Сибири // Зоолог. Журнал – 1940 – Т. 19 - №2 – С. 335.
253. Чумаков М.П., Львов Д.К., Сарманова Е.С. и др. Сравнительное изучение эпидемиологической эффективности прививок культуральной и мозговой вакциной против клещевого энцефалита // Вопросы вирусологии – 1963 - №3 – С.307 – 315.

254. Чумаков М.П., Найденова А.Г. Клещ *I. ricinus* как переносчик клещевого (весенне-летнего) энцефалита // Мед. паразитол. – 1944 – Т. 13 - №4 – С. 376-379.
255. Чунихин С.П. Клещевой энцефалит. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 1991 - №3 – С. 52-54.
256. Чунихин С.П. Куренков В.Б., Дживанян Т.И., Рыльцева Е.В. Изучение особенностей трансфазовой и трансмиссивной передачи штаммов вируса клещевого энцефалита с разной степенью патогенности для мышей // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1979 - №2 – С. 61-65.
257. Чунихин С.П., Алексеев А.Н., Решетников И.А. Экспериментальное изучение роли самцов иксодовых клещей в циркуляции вируса клещевого энцефалита // Медицинская паразитология и паразитарные болезни – 1989 - №3 - С.86-87
258. Чунихин С.П., Стефуткина Л.Ф., Королев М.Б., Решетников И.А., Хознинская Г.А. Половая передача вируса клещевого энцефалита у иксодовых клещей (*Ixodidae*) // Паразитология - 1983 - Т.7 - Вып.3 - С.214-217.
259. Шагинян В.Р., Гураль А.Л., Мариевский В.Ф. К вопросу о перинатальной передачи вируса гепатита В// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.244.
260. Шаповал А.Н. Клещевой энцефалит – болезнь нашего века //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 1993 - №1 - С.92-98.
261. Шаповалова С.В., Басова Л.С., Боровский И.В. Современные проявления эпидемического процесса гепатита В в условиях крупного промышленного центра// Тез. докл. II Российской научно-практической конференции «Гепатиты В, С, Д и G – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики» – Москва, 1997- С.245.
262. Шаханина И.Л. Инфекционная патология в России: эпидемическая и

- экономическая значимость// Эпидемиология и инфекционные болезни – 1996 - N1 - С.15-22.
263. Шаханина И.Л., Осипова Л.А. Экономические потери от инфекционной заболеваемости в России: величины и тенденции // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. №4. С. 19-21.
264. Шаханина И.Л., Радута О.И. Вирусные гепатиты в 2000 году: распространенность и экономические потери // Материалы VIII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, Микробиологов и паразитологов. – М., 2002. – Т.3. – С.85-86.
265. Шахгильдян И. В. Результаты применения вакцины «Наргix» для профилактики и купирования вспышек гепатита А // Гепатит info 2002. №5 С. 12-16.
266. Шахгильдян И. В., Михайлов М. И., Попова О.Е. с соавт. Современные эпидемиологические закономерности и эффективность вакцинации против гепатита А в Российской Федерации // Инфекционные болезни 2005. № 3 С. 4-10
267. Шахгильдян И.В. Гепатиты как внутрибольничная инфекция //Вестник Российской Академии наук – 1996 – N 3 – С. 50-55.
268. Шахгильдян И.В. Особенности эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов.// Тез. докл. Второй Международной конференции «Вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция (эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение)» – Минск, 12-14 мая 1999 г. – С.21-22.
269. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н. и др. Эффективность вакцинации против гепатита А для профилактики и купирования вспышек в Российской Федерации // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. №2. С.63,64.
270. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Ершова О.Н. соавторами др. Современные эпидемиологические особенности гепатита А в Российской Федерации

- Федерации. // Сб. тез. Всерос. конф. «Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита А». Москва, 2010. С. 5 – 7.
271. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2003. – 384 с.
272. Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Счастный Э.И., Хухлович П.А., Дорошенко Н.В., Стаханова В.М. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики энтеральных вирусных гепатитов в России.// ЖМЭИ - №5 - 1994г.- С.20-25.
273. Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г., Хухлович П.А. и др. Итоги изучения и нерешенные вопросы эпидемиологии и профилактики парентеральных вирусных гепатитов в России// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии – 1994 – N 5 - С. 26-32.
274. Шахгильдян И.В., Пакторис Е.А., Хухлович П.А., Жукова Л.Д. Гепатит В как внутрибольничная инфекция // Вестник Российской академии мед. наук . – 1996. - №3. – С.50-55.
275. Шахгильдян И.В., Фарбер Н.А., Кузин С.Н. и др. Перинатальное инфицирование вирусом гепатита В и вопросы специфической профилактики// Вест. АМН СССР – 1990 г. – N7 - С.29-32.
276. Шахгильдян И.В., Хухлович П.А., Савин Е.А. и др. Риск инфицирования вирусом гепатита В медицинских работников, больных отделений гемодиализа и вакцинопрофилактика у них НВ-вирусной инфекции//Вопросы вирусологии – 1994 г. – N 5 - С.226-229.
277. Шашина Н.И. Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита и других клещевых инфекций в современных условиях // Вопросы вирусологии – 2007 - №6 – С.36 – 39.
278. Шевченко Ю.Л. Значение национального здравоохранения в профилактике и лечении инфекционных болезней // Журн. микробиол. – 2000. - №6. – С.3-6.

279. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей.//М., ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999г.
280. Шипова А.А. Пастбищный клещ *Ixodes persulcatus* и опыт борьбы с ним // Мед. паразитология и паразитарные болезни – 1953 - №6 – С.532-536.
281. Шляхтенко Л.И., Мукомолов С. Л., Нечаев В.В., Крыга Л. Н. теоретические основы эпидемиологии вирусного гепатита В // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 1998. № 4 С. 25-29.
282. Шляхтенко Л.И., Левакова А.И., Мукомолов С.Л. и др. Место острых и хронических форм инфекции сочетанной этиологии в эпидемиологическом процессе вирусных гепатитов В и С// Материалы научно-практической конференции «Вирусные инфекции на пороге XXI века: эпидемиология и профилактика» – С.-Петербург, 1999 г. – С. 70-71.
283. Шляхтенко Л.И., Мукомолов С.Л., Крыга Л.Н. Структура вирусных гепатитов и эпидемиологические особенности гепатитов сочетанной этиологии// Тез. докл. VII съезда Всероссийского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов – Москва, 1997 г. – С.245.
284. Шульга С.В., Тихонова Н.Т., Наумова М.А. с соавт. Изменение спектра циркулирующих генотипов вируса как показатель элиминации индигенной кори в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. №4(47). С. 4-8.
285. Шульдяков А.А., Лефтерова О. А., Кожевникова Г. М. К вопросу о специфической профилактики гепатита А // Эпидемиология и вакцинопрофилактика С. 55-57
286. Эльберт Л.Б., Красильников И.В., Первиков Ю.В. и др. Материалы по усовершенствованию вакцины против клещевого энцефалита // Вирусы и вирусные инфекции человека — М.,1981. – С.54-58.
287. Эпидемиологический анализ (методические рекомендации) // Свердловск, 1987 – 92с.



288. Эпидемическая обстановка по клещевому энцефалиту в РФ, МЗ РФ, Департамент Санэпиднадзора России, 19.12.96 г.
289. Яковлева Т.В. Вакцинопрофилактика: достижения и проблемы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2009. №6(49). С. 36-39.
290. Яшина Т.Л., Фаворов М.О., Шахгильдян И.В. и др. Распространение маркеров гепатита В и дельта среди населения регионов, контрастных по уровню заболеваемости // Вопр. вирусол. -1992. - №4. –С.194-196.
291. Alter MJ, Hadler SC, Margoiiis HS, et al. The changing epidemiology' of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies// JAMA – 1990 - N230 – P.1218-1222.
292. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Universal hepatitis B immunization// Pediatrics – 1992 – N8 – P. 74-78.
293. Andre F. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine// Vaccine – 1990 – N8 – P 74-78.
294. Andre F. The way forward combined vaccines: Hepatitis B extended abstract from the IX I.SV and LD Congress – Rome, 1996 – P. 9-11.
295. Aristegui J., Muniz J. Perez A. Newborn universal immunization against hepatitis B: immunogenicity and reactogenicity of simultaneous administration of diphtheria , tetanus, pertussis (DTP) and oral polio vaccines with hepatitis B vaccine at 0, 2 and 6 months of age// Vaccine – 1995 – Vol.13, N 11 - P. 973-977.
296. Barret A.D.T., Monath T.P., Cropp C.B. et al. Attenuation of wild-type yellow fever virus by passage in HeLa cells // J. Gen. Virol. – 1990 – V.71 – P.2757-2764.
297. Barret P.N., Schober-Bendixen S., Ehrlich H.J. History of TBE vaccines // Vaccine - 2003 - V. 21 - Suppl. 1 - P. 41-49. [132]
298. Bell A. Universal hepatitis B immunization: the British Columbia experience// Vaccine – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.77-81.

299. Beran J., Dauda P., Gniel D., Zent Olaf Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with EncepurT using rapide vaccination schedule // *J. Med. Microbiol.* – 2004 - V. 293 - №37 - P. 130-133.
300. Bonanni P. Implementation in Italy of a universal vaccination programm against hepatitis B// *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.68-71.
301. Brinton M. Replication of flaviviruses // *The Togaviridae and Flaviviridae / Ed. By S.Schlesinger, M.J. Schlesinger.* – N.Y.: Plenum Press, 1986 – P.327 – 374.
302. Brinton M., Dispoto J.H. Sequence and secondary structure analysis of 5-terminal region of flavivirus genome RNA // *Virology* – 1988 – V.153 – P.290 – 299.
303. Buhlmann U. National infrastructures for delivery of hepatitis B vaccination to different age groups// *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.52-53.
304. Cameron J.C, Allan G., Johnston F. et al. Severe complications of chickenpox in hospitalized children in the UK and Ireland. *Arch. Dis. Child.* 2007, 92: 1062-1066.
305. Cao J.X., Ni H., Wills M.R. et al. Passage of Japanese encephalitis virus in HeLa cells result in attenuation of virulence in mice // *J. Gen. Virol.* – 1995 – V. 76 - № 11 – P.2757-2764.
306. Castle E. & Wengler G. Nucleotide sequence of the 5'-terminal untranslated part of the genome of the flavivirus West Nile virus // *Arch. Virol.* – 1987 – V. 92 – P. 309-313.
307. Chahg M.H., Chen C-I? Lai M. set al. Universal hepatitis B vaccinatn in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma by children// *New England Journal of medicine* – 1997 – Vol.336, N26 – P. 1855-1859/.
308. Chambers T.J., Hahn C.S., Galler R., Rice C.M. Flavivirus genome organization, expression, and replication. // *Annu. Rev. Microbiol.* – 1990 – V. 44 – P. 649 – 688.

309. Davis M.M., Patel M.S., Gebremariam A. Decline in varicella-related hospitalisations and expenditures for children and adults after introduction of varicella vaccine in the United States. *Pediatrics*. 2004, 114: 786-792.
310. De Villa G., Sepe A. Immunization program against hepatitis B virus infection in Italy: cost-effectiveness // *Vaccine* – 1999 – N17(13-14) – P. 1734-1738/.
311. Duma R. Establishing a national universal vaccination programme // *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.58-60.
312. Dunster L.M., Gibson C.A., Stephenson J.R. Attenuation of virulence of flaviviruses following passage on Hela cells // *J. Gen. Virol.* – 1990 – V. 71 – P. 601 – 607.
313. Eder G, Kollaritsch H. Antigenic dependent adverse reactions and seroconversion of a tick-borne encephalitis vaccine children // *Vaccine* - 2003 - №21 - P. 3575-3583.
314. Esteban R. Risk of hepatitis B in infancy and childhood // *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.35-36.
315. Evaluating clinical trial data and guiding future research for rotavirus vaccines. *WHO Weekly Epidemiol. Rec.* 2008, 43 (83): 385-392.
316. Foppa I.M., Karmaus W., Ehiken B. et al. Health care-associated rotavirus illness in pediatric inpatients in Germany, Austria, and Switzerland, *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2006, 27: 633-635.
317. Gatcheva N., Vladimirova N., Kourtchatova A. Implementing universal vaccination programmes: Bulgaria // *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.82-83.
318. Goudeau A. Epidemiology and eradication strategy for hepatitis B in Europe // *Vaccine* – 1990 – Vol.8 (Suppl) – P.113-116.
319. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I. et al. Characterization of a Siberian Virus Isolated from a Patient with Progressive Chronic tick-borne encephalitis // *J. Virol.* - 2003 - V. 77 - P. 25-36.

320. Gritsun T.S., Lashkevich V.A., Could E.A. Tick-borne encephalitis // *J. Antiviral. Res.* – 2003 – V.57 – 129-146.
321. Gully P. Select risk group in North America// *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.41-43.
322. Hadler SC, Margolis HS. Epidemiology of hepatitis B virus infection. In: Ellis R (ed). *Hepatitis B vaccines in clinical practice*. Marcel Dekker Inc. - New York, 1993 – P.141-157.
323. Hahn C.S., Dalrimple J.M., Strauss J.H., Rice C.M. Comparison of the virulent Asibi strain of yellow fever virus with the 17 D vaccine strain derived from it // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* – 1987 – V. 84 – P. 2019-2023.
324. Hayasaka D., Ivanov L., Leonova G.N. et al. Distribution and characterization of tick-borne encephalitis viruses from Siberia and far-eastern Asia // *J.Gen. Virol.* – 2001 - V. 82 - P.1319-1328.
325. Heinz F., Kunz C. Characterization of tick-born encephalitis virus and immunogenicity of components in mice // *Acta Virol.* – 1976 – V. 21. – P. 308-316.
326. Heinz F., Kunz C. Homogeneity of the structural glycoprotein from European isolates of tick-borne encephalitis virus: Comparison with other flaviviruses // *J.Gen. Virol.* – 1981 - V 57. - C. 263.
327. Heinz F., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination // *Arch. Virol.* – 2004 - V.18 – P. 201-205.
328. Heinz F.X., Berger F.L., Tuma. W. and Kunz C. A topological and functional model of epitopes on the structural glycoprotein of tick-borne encephalitis virus defined by monoclonal antibodies // *Virology* – 1983 – P.126 - 125.
329. Heinz F.X., Collet M.S., Puteel R.H. et al. 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.
330. Holzmann H., Stiasny K., Ecker M., Kunz C., Heinz F.X. Characterization of monoclonal antibody-escape mutants of tick-borne encephalitis virus with reduced neuroinvasiveness in mice // *J. Gen. Virol.* – 1997 - V. 78 – P.31-37.
331. Holzmann H., Vorobyova M.S., Ladyzhenskaya I. et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and far eastern subtypes // *Vaccine* – 1992 – V. 10 - P.345-349.
332. Iddskeldinen A.E., Tikkakoski T., Uzcotegui N.Y. et al. Siberian subtypes tick-born encephalitis virus, Finland // *Emerg. Infect Dis.* - 2006 – V.12 - №10 – P. 1568-1571.
333. Jilg W. Selective risk group strategies in Europe.// *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.44-46.
334. Jones L.D., Davies C.R., Steel G.M., Nuttall P.A. A novel mode of arbovirus transmission involving a nonviremic host // *Science* – 1987 – V.237 - № 4816 – P. 775 – 777.
335. Jumaan A.O., Yu O., Jackson L.A. et al. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992-2002. *J. Infect. Dis.* 2005, 191 (12): 2002-2007.
336. Kane M. Epidemiology of hepatitis B infection in North America// *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.16-17.
337. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection// *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.47-49.
338. Kitano T., Suzuki K., Yamaguchi T. Morphological, encephalitis virus virion and its hemagglutinin // *J. Virol.* – 1974 – V.14 – P. 631-639.
339. Krahn M, Detsky AS. Should Canada and the United States universally vaccinate infants against hepatitis B// *Medical Decision Making* –1993 - N13(1) – P.4-20.

340. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience // *Vaccine* – 2003 – V.21 – Suppl.1 – P. 50-55.
341. Lee J.M., Crooks A.J., Stephenson J.R. The synthesis and maturation of a non-structural extracellular antigen from tick-born encephalitis virus and its relationship to the intracellular NS1 protein // *J.Gen. Virol.* – 1989 – Vol.70 – P. 335-343.
342. Lemon S., Thomas D. Vaccine to prevent viral hepatitis// *English J. Medicine* – 1997 – N336 – P.178-184.
343. Linhares A.C., Velazquez F.R., Perez-Schael I. et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet*. 2008, 371 (9619): 1181-1189.
344. Mandl C.W., Heinz F.X, Kunz Ch. Sequence of the structural proteins of tick- born encephalitis virus (western subtype) and comparative analysis with other flaviviruses // *Virology* – 1988 – V. 166 – P.197-205.
345. Mandl C.W., Heinz F.X, Stocke E., Kunz Ch. Genomic sequence of tick-born encephalitis virus (western subtype) and analysis nonstructural proteins with other flaviviruses // *Virology* – 1989 – V.173 – P.291-301.
346. Mangtani P, Hall AJ, Normand CEM. Hepatitis B vaccination: the cost-effectiveness of alternative strategies in England and Wales// *J Epidemiol. Comm. Health* – 1995 - N49 – P.238-244.
347. Margois H, Coleman P, Brown R, et al. Prevention of hepatitis B virus transmission by immunization// *JAMA* – 1995 - N274(15) – P.1201-1208.
348. Marth E., Kleinhappl B. Albumin is necessary stabilizer of TBE-vaccine to avoid fever in children after vaccination // *Vaccine* – 2002 - №20 – P.532-537.
349. McMinn P.S., Marshall I.D., Dalgarno L. Neurovirulence and neuroinvasiveness of Murrey Valley encephalitis virus mutants selected by passage in a monkey kidney cell line // *J. Gen. Virol.* – 1995 – V.76 – P. 865-872.

350. Meheus A. Introduction to implementing universal vaccination strategies: experiences to date in North America and Europe// *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.67.
351. Meheus A. Risk of hepatitis B in adolescence and adulthood// *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.31-34.
352. Mohsen A., McKendrick M. Varicella pneumonia in adults. *Eur. Respir. J.* 2003, 21:886-891.
353. Morgan DR (ed.) for the British Medical Association Board of Science and Education. A code of practice for implementation of the UK hepatitis B immunisation guidelines for the protection of patients and staff// *British Medical Association* - London, 1995.
354. Moritsch H., Krausler J. Die epidemische Fruhsommer – Meningo – Encephalitis in Wiener Becken (Schneidersche Krankheit) // *Wien Klin Wochenschrift* – 1957 – 69. – P. 921-926.
355. Nguyen H., Jumaan A.O., Seward J.F. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352: 450-458.
356. Nowak T., Wengler G. Analysis of disulphides present in the membrane proteins of the West Nile flavivirus // *Virology* – 1987 – V. 156– P.127-137. № 5, 2010 г., с.90-98.
357. Pavia M., Bianco A., Nobile G. AC. et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2009, 123 (6): e 1103-e 1110.
358. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polyprotein of tick- born encephalitis virus // *Virology* – 1990 – Vol. 174 - P.250-263.
359. Pletnev A.G., Yamshchikov V.F., Blinov V.M. Tick- born encephalitis virus genome. The nucleotide sequence coding for viral structural proteins // *FEBS Lett.* – 1986 – V. 200 – P. 317-321.

360. Pneumonia hospitalizations among young children before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine: United States, 1997-2006. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2009, 58(1): 1-4.
361. Preplud S.R. Age specific risks of varicella complications. *Pediatrics.*1981, 68: 14-17.
362. Ray T.G. Whitney C.G., Fireman B.H. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal vaccine. Evidence from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effect. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006, 25 (6): 494-501.
363. Rey F.A., Heinz F.X., Mandl C.W. et al. The envelope glycoprotein from tick- born encephalitis virus at 2A resolution // *Nature* – 1995 – V. 375 – P. 291-298.
364. Rice C.M., Lenches E.M., Eddy S.R. et al. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expressions // *Science* – 1985 – V.229 – P.726-733.
365. Roure C. Overview of epidemiology and disease burden of hepatitis B in the European region// *Vaccine* – 1995 – N 13(suppl 1) – P.18-21.
366. Ruiz-Palacios G.M., Perez-Schael I., Velazquez F.R. et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354 (I): 11-22.
367. Russel P.K., Brandt W.E., Dalrimple J.M. Chemical and antigenic structure of Flaviviruses // *The Togaviruses*. Ed. by R.W.Schlesinger. N.Y.: Acad. Press, 1980 – P.503-529.
368. Schlesinger J.J., Brandriss M.W., Walsh E.E. Protection against 17D Yellow Fever encephalitis in mice by passive transfer of monoclonal antibodies to the structural glycoprotein gp48 and by active immunization by gp48 // *J. Immunol.* – 1985 – V. 135 – P.2805-2809.
369. Shakhanina I., Gorelov A., Lytkina I., Tolkushin A, Economic assessment of regional vaccinal prevention program against varicella in Moscow. *Europed.* 2009. R498.



370. Shamanin V.A., Pletnev A.G., Rubin S.G., Zlobin V.I. Differentiation of tick- born encephalitis virus by means of RNA-DNA hybridization // J. Gen. Virol. – 1990 – V.5 – P. 2805-2809.
371. Shapiro CN. Epidemiology of hepatitis B// *Pediatr Infect DisJ* –1993 - N12 – P.443-447.
372. Smith T.J., Brandt W.E., Swanson J.L. et al. Physical and biological properties of Dengue-2 virus and associated antigen // *J. Virol.* – 1970 – V. 5 – P.524 – 532.
373. Sobeslavsky O. Prevalences of markers of hepatitis B virus infection in various countries: A WHO Collaboration study// *Bull. WHO* – 1990 – N58 – P. 621-628.
374. Stephenson J.R., Lee J.M. and Wilton-Smith. P.O. Antigenic variation among members of tick- born encephalitis complex // *J. Gen. Virol.* – 1984 – V.5 - P81.
375. Strauss J.H., Strauss E.G. *Togaviruses* // *The Molecular Biology of Animal Viruses* / Ed. By D.P. Nayak. – N.Y.: Decker, 1977 – P. 111-166.
376. Torre J., Esteban R. Implementing universal vaccination programmes: Spain// *Vaccine* – 1995 Vol 13 (Suppl 1) – P.72-74.
377. Tredvell T., Keeffe E., Lake J. Et. al. Immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines in older individuals// *The American J. Of Medicine* – 1993 – Vol.95 – P.584-588.
378. Vesikari T., Matson B., Dennehy P. et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (wc3) reassortant rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354 (1): 23-33. [31]
379. West D., Calandra G., Ellis R. Vaccination of infants and children against hepatitis B// *Pediatr. Clin. North Amer.* – 1990 – N3 – P. 585-603.
380. WHO, UNICEF. World Bank. *State of the World's Vaccines and immunization*, 3rd ed Geneva. World Health Organization. 2009.
381. WHO: <http://www.euro.who.int/vaccine/safe/>.

382. WHO: <http://www.euro.who.int/vaccine/eiw/>.
383. WHO: <http://www.who.int/immunization/newsroom/en/>
384. Williams J., Nokes D., Anderson R. Target hepatitis B vaccination – a cost effective immunization strategy for the UK// J. Of epidemiology and Community Health – 1990 – P. 1-7.
385. Williams J., Nokes D., Medley G., Anderson R. Assessment of the impact vaccination strategies to control hepatitis B infection – 1996, London – P. 67-85.
386. [www.gavtalliance.org](http://www.gavtalliance.org).
387. Zeman P., Benes C.A. a TBE ceiling in Central Europe has moved upwards during the last 30 years: possible impact of global warming? //VII International Potsdam Symposium on Tick- born Diseases (IPS-VII). Berlin (Germany), 13-14 March 2003.
388. Zent O., Banzhoff A., Hilbert A.K., Meriste S., Sluzewski W., Ch. Wittermann Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric TBE vaccine, free of protein-derived stabilizer // Vaccine. - 2003 - №21 – P.3584-3592.
389. Zent O., Beran J., Jilg W., Mach T., Banzhoff A. Clinical evaluation of a polygeline-free encephalitis vaccine for adolescents and adult // Vaccine – 2003 - №21 – P.738-746.
390. Zent O., Jilg W., Plentz A. et al. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against TBE in adults using the rapid immunization schedule // Vaccine – 2003 – V.21 – P. 4655-4660.
391. Zhou E Impact of varicella vaccination on health care utilization. JAMA. 2005, 352 (2):439-440.