

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

На правах рукописи

Анкудинова
Анна Владимировна

**ТАКТИКА ПЛАНОВОЙ ИММУНИЗАЦИИ И
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДЕТСКИХ
ВАКЦИН ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО
ЭНЦЕФАЛИТА**

14.01.08 - педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Ковтун О.П.

Екатеринбург - 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА	13
1.1. Достижения и проблемы изучения клещевого вирусного энцефалита в историческом аспекте.....	13
1.2. Клинические варианты течения клещевого вирусного энцефалита у детей	17
1.3. Современные методы диагностики заболевания	20
1.4. Профилактика клещевого вирусного энцефалита: достигнутые результаты и нерешенные проблемы	22
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Материалы	31
2.2. Методы	33
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ	42
3.1. Анализ многолетней заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом детского населения	42
3.2. Клинические варианты течения клещевого вирусного энцефалита у детей	48
3.3. Особенности клинической картины у детей, привитых и непривитых против клещевого вирусного энцефалита	58
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТАКТИКИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ С 12-МЕСЯЧНОГО ВОЗРАСТА	62
4.1. Оценка клинической и эпидемиологической эффективности вакцинации детей против клещевого вирусного энцефалита	62
4.2. Профилактическая эффективность тактики вакцинопрофилактики	

клещевого вирусного энцефалита у детей с 12-месячного возраста	65
Глава 5. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИН ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ВИРУСНОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ	72
5.1. Результаты исследования профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Энцепур детский»	74
5.2. Результаты исследования профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ-ИММУН Джуниор»	77
5.2.1. Оценка профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» в группе детей 1-4 лет (стандартная схема иммунизации)....	77
5.2.2. Оценка профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» в группе детей 5-16 лет (стандартная схема иммунизации)...	80
5.3. Оценка профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» в группе детей 1-16 лет (экстренная схема иммунизации)....	83
5.4. Сравнительная характеристика иммунного ответа у детей, привитых противоклещевыми вакцинами в объеме 0,25 мл (детская доза) и 0,5 мл (взрослая доза)	90
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	94
ВЫВОДЫ	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	106

Введение

Клещевой вирусный энцефалит в России остается эпидемиологически значимым природно-очаговым заболеванием на протяжении многих десятков лет [116, 171]. По данным информационных писем, представляемых Федеральной службой Роспотребнадзора, ареал распространения клещевого вирусного энцефалита ежегодно расширяется [107]. Болезнь распространяется за пределы прежних границ, что связано с целым рядом факторов, включая климатические, социальные, экономические и демографические изменения, влияющие на образ жизни населения [36, 80, 85, 212, 247]. Уровень заболеваемости КВЭ в эндемичных районах достигает 12-14 тыс. случаев заболевания ежегодно [75, 142, 185, 235, 273]. Высокий удельный вес летальных исходов, сохраняющийся риск развития хронического течения, разнообразие клинической картины от стертой - до очаговой форм обуславливают актуальность поиска и внедрения на эндемичных территориях эффективных методов профилактики этой инфекции [7, 12, 23, 93, 229].

Особую тревогу вызывает заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом детского населения, где исход болезни часто зависит от возраста, зрелости центральной нервной и иммунной систем ребенка, наличия специфических антител [30, 57, 99, 138]. Исследователями показано, что КВЭ у детей протекает преимущественно в виде лихорадочных и менингеальных форм, на долю которых приходится более 80%, реже – по варианту очаговых форм [45, 108, 122, 161, 226].

Территория Уральского региона, в т.ч. Свердловской области, была и остается напряженным очагом клещевого вирусного энцефалита: показатель заболеваемости всего населения превышает общероссийский уровень в 1,5 и более раз, ежегодно регистрируются летальные исходы [23, 40, 173]. Среди детского населения показатель заболеваемости в Свердловской области превышает общероссийский в два раза, при этом менингеальная форма в общей структуре заболеваемости составляет 40% и более [21, 22, 173]. Каждый 4-й

ребенок, перенесший заболевание в тяжелой форме (с поражением нервной системы), остается инвалидом [161].

До 90-х годов прошлого столетия лидирующие позиции занимала неспецифическая профилактика – активно применялся препарат ДДТ, его использование способствовало уничтожению клещей на длительный период, но наносило экологический вред [20, 40, 105, 158]. В настоящее время используется ряд препаратов, по которым до сих пор не представлена доказательная база в отношении снижения уровня заболеваемости, эффективности предпринимаемых мер [159, 162].

Применение противоклещевого иммуноглобулина с профилактической целью также вызывает много вопросов, особенно у детей. Так, по мнению ряда авторов, введение специфического иммуноглобулина угнетает формирование иммунного ответа ребёнка и, тем самым, препятствует синтезу собственных специфических антител и, как следствие, повышает риск прогрессирования заболевания [81, 140, 161, 182, 186]. Кроме этого, обсуждается вопрос о возможности передачи гемоконтактных инфекций, сенсibilизации организма в связи с введением чужеродного белка [46, 92, 95, 117, 118]. В европейских странах использование противоклещевого иммуноглобулина с профилактической целью не применяется [182, 193, 202, 207, 214].

В настоящее время не существует этиотропного лечения клещевого вирусного энцефалита, именно поэтому особая роль в предупреждении заболеваемости, смертности и инвалидности принадлежит вакцинопрофилактике, которая, по мнению экспертов ВОЗ, является самым эффективным средством профилактики [37, 154, 185, 224, 228, 235, 272].

Членами группы экспертов по вакцинопрофилактике акцентировано внимание специалистов на главной цели вакцинопрофилактики – дать возможность каждому не болеть инфекциями, которые могут быть предотвращены существующими вакцинами (Касабланка, Марокко, 5 – 7 ноября 2012 г.). Вместе с тем, остается недостаточно изученным вопрос о тактике иммунопрофилактики детского населения, проживающего на

эндемичной территории. Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации в редакции от 2011 и 2014 гг. вакцинация против клещевого вирусного энцефалита проводится только по эпидемическим показаниям в группах риска взрослого населения, при этом не определена тактика вакцинации и влияние ее на уровень заболеваемости детского населения.

В научных работах достаточно полно представлены данные об эффективности вакцин против КВЭ в объеме 0,5 мл среди взрослых и детей школьного возраста [6, 18, 49, 110, 113, 190, 195, 220, 225, 267]. Однако материалы, посвященные оценке вакцин против КВЭ в объеме 0,25 мл с уменьшенным содержанием антигена у детей младшего возраста, носят фрагментарный характер и опубликованы зарубежными авторами [187, 226, 233, 271, 275]. Отдельные ученые настаивают на необходимости использовать только те вакцины против КВЭ, которые содержат штаммы вируса КЭ, циркулирующие на данной территории [5, 17, 115, 181, 191]. Существуют также мнения, что вакцинация против КВЭ не эффективна у детей, не влияет на уровень заболеваемости и клиническую картину и должна проводиться только в профессиональных группах риска взрослого населения [14, 34, 82, 162, 261].

Поэтому для педиатрии остаются актуальными исследования, направленные на обоснование тактики вакцинопрофилактики детского населения против клещевого вирусного энцефалита, прежде всего, раннего возраста, подбор оптимальной вакцинной дозы и схемы с оценкой их эффективности.

Все вышеизложенное и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать тактику плановой иммунизации против клещевого вирусного энцефалита для детей раннего возраста и оценить профилактическую эффективность детских вакцин.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Выявить эпидемиологические особенности заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом детского населения, проживающего в эндемичном регионе.

2. Проанализировать клинические варианты течения заболевания у детей, привитых и непривитых против клещевого вирусного энцефалита.

3. Оценить профилактическую эффективность тактики вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита с 12-месячного возраста.

4. Определить безопасность, реактогенность и особенности иммунного ответа у детей на введение вакцин отечественного и импортного производства в объеме 0,25 мл (для детей) и 0,5 мл (для взрослых).

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Установлено, что в современный период в Свердловской области сохраняется высокий риск заболевания клещевым вирусным энцефалитом непривитых детей, преимущественно раннего возраста (СМУ заболеваемости детей 0-2 лет составляет $2,0 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения при среднегодовом темпе роста 9,5%), с развитием тяжелых форм заболевания, протекающих с поражением центральной нервной системы в $42,9 \pm 2,7\%$.

Показано, что тактика иммунизации детского населения против клещевого вирусного энцефалита с 12-месячного возраста в рамках регионального календаря профилактических прививок обеспечивает снижение заболеваемости (СМУ у детей 1-6 лет за период 2009-2014 гг. составил $3,3 \pm 0,1$ на 100 тыс. детского населения, что ниже периода 1993-2000 гг. в 3,9 раза, $p < 0,001$) и частоты тяжелых форм КВЭ у привитых детей (менингеальная форма у привитых детей зарегистрирована в $10,2 \pm 3,9\%$ против $39,6 \pm 2,7\%$ у непривитых, за 14-летний период наблюдения очаговая форма не зарегистрирована ни у одного привитого ребенка).

Проведенное исследование отечественной вакцины «Клещ-Э-Вак», выпускаемой в объеме 0,25 мл, продемонстрировало ее безопасность для детей с возраста один год, иммунологическую эффективность, не уступающую импортным противоклещевым вакцинам («ФСМЕ ИММУН Джуниор», «Энцекур детский»).

Впервые представлено, что оптимальным для педиатрической практики являются противоклещевые вакцины в объеме 0,25 мл (детская дозировка), содержащие уменьшенное количество антигена, которые не уступают по показателям иммуногенности вакцинам в объеме 0,5 мл ($p > 0,05$), но позволившие снизить частоту реакций на первое введение.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Полученные данные об иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита у детей были положены в основу разработки и внедрения регионального календаря профилактических прививок.

Реализация тактики плановой иммунизации детского населения с 12-месячного возраста, проживающего в эндемичном регионе, обеспечила не только снижение заболеваемости КВЭ у детей первых трех лет жизни, но и уменьшение тяжести клинических проявлений заболевания – сокращение доли очаговых и менингеальных форм.

Доказана целесообразность применения у детей противоклещевых вакцин в детской дозировке по стандартной схеме иммунизации.

Выполненные исследования по оценке профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл у детей с 12-месячного возраста и полученные результаты позволили зарегистрировать в Российской Федерации отечественную вакцину в детской дозировке объемом 0,25 мл (регистрационный номер ЛП 001584) и обеспечить защиту детского населения от КВЭ.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Плановая иммунизация против клещевого вирусного энцефалита детей с 12-месячного возраста, регламентированная региональным календарем профилактических прививок, обеспечивает достоверное снижение уровня заболеваемости детского населения, в том числе раннего возраста.

2. Привитые дети реже болеют клещевым вирусным энцефалитом ($p < 0,001$) и заболевание существенно чаще протекает в легкой форме (89,8% у привитых против 57,1% у непривитых, $p < 0,01$), без поражения центральной нервной системы и развития очаговых форм.

3. Детская отечественная вакцина «Клещ-Э-Вак» (0,25 мл) высоко иммуногенна (СП у детей 1-4 лет, привитых по стандартной схеме - 100%, у детей 5-16 лет – 90,9%), не уступает по эффективности импортным вакцинам в детской дозировке («ФСМЕ ИММУН Джуниор», «Энцекур детский»), безопасна для применения у детей с 12-месячного возраста.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА В ПРОВЕДЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Автором лично составлена программа научного исследования, проведен анализ государственных и ведомственных форм статистики заболеваемости КВЭ, первичной медицинской документации (историй болезни детей с различными формами КВЭ, с учетом прививочного анамнеза). При участии автора спланировано проведение клинических исследований по оценке противоклещевых вакцин, разработаны протоколы исследований. Автор лично участвовала при отборе детей для исследований в соответствии с критериями включения/исключения, про- и ретроспективном наблюдении за привитыми детьми при оценке безопасности противоклещевых вакцин.

Все материалы, полученные в ходе проведения исследования и использованные в диссертационной работе, систематизированы, проанализированы, статистически обработаны и обобщены автором: 395 расширенных экстренных извещений на случаи заболевания КВЭ у детей; 1302 статистических форм («Сведения об инфекционных и паразитарных

заболеваниях», «Сведения о профилактических прививках», «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний»); 1480 результатов парных сывороток; 395 историй болезни на случаи заболевания детей КВЭ; 278 индивидуальных регистрационных карт (осуществлялся контроль заполнения в ходе исследования); 352 истории развития ребенка (Ф. 112). При участии автора разработан и внедрен региональный календарь профилактических прививок против клещевого вирусного энцефалита у детей раннего возраста в практику здравоохранения детского населения; нормативно-правовая и методическая база регионального уровня по иммунопрофилактике клещевого вирусного энцефалита у детей.

Автором лично проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследований внедрены в работу муниципального бюджетного учреждения «Детская городская клиническая больница № 11» г. Екатеринбурга, муниципального учреждения «Детская городская больница № 5» (поликлиника № 1 и № 2) г. Екатеринбурга, муниципального учреждения «Детская городская больница № 10» (поликлиника № 3) г. Екатеринбурга, муниципального учреждения здравоохранения «Детская городская больница № 2» г. Каменск-Уральский, государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Ивдельская центральная районная больница», государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Красноуральская городская больница».

Диссертационные материалы использованы при разработке нормативно-методических документов регионального уровня: областного закона, постановления Правительства Свердловской области, приказа Министерства здравоохранения Свердловской области и Управления Роспотребнадзора по Свердловской области, постановления Главного государственного санитарного врача по Свердловской области.

На основании проведенного исследования вакцина «Клещ-Э-Вак» зарегистрирована в Российской Федерации (регистрационный номер ЛП 001584).

Данные, представленные в диссертационной работе, включены в учебно-методическое пособие «Клещевой вирусный энцефалит у детей» для врачей, ординаторов, интернов и студентов.

АПРОБАЦИЯ МАТЕРИАЛОВ ДИССЕРТАЦИИ

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на конференции по КВЭ, посвященной актуальным проблемам медицинской вирусологии – 100-летию со дня открытия института полиомиелита (Москва, 2009 г., 17-18 ноября); IX общероссийском Конгрессе детских инфекционистов (Москва, 2010 г., 8 декабря); 13-й ежегодной встрече, посвященной КВЭ (Вена, 2011 г., 3 февраля); Втором Конгрессе педиатров Урала (Екатеринбург, 2012 г., 19 мая); международной научной конференции «Клещевой энцефалит и другие инфекции, переносимые клещами», посвященной 75-летию открытия вируса клещевого энцефалита (Байкал, 2012 г., 26-29 июня); Уральском медицинском Форуме «Здоровая семья - здоровая Россия» (Екатеринбург, 2012 г., 22 ноября); Евразийском Конгрессе с международным участием «Медицина, фармация и общественное здоровье - 2013» (Екатеринбург, 2013 г., 23 мая); Российской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы клещевого энцефалита» (Москва, 2013 г., 8-10 октября); Третьем Конгрессе педиатров Урала (Екатеринбург, 2014 г., 25 апреля); Третьем Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Екатеринбург, 2014 г., 22 мая); ежегодных региональных конференциях, посвященных проблеме клещевых инфекций (Екатеринбург); региональной конференции, проводимой в рамках Единой недели иммунизации (Екатеринбург, 2013 г.).

ПУБЛИКАЦИИ

Печатных работ – 18, в т.ч. по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 6 - в журналах, входящих в перечень, рекомендованный ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

СТРУКТУРА И ОБЪЕМ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 17 рисунками, 23 таблицами. Работа состоит из введения, главы обзора литературы, главы материалов и методов, трех глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, содержащего 275 источников, в том числе отечественных - 175, зарубежных - 100.

Глава 1

Достижения в изучении клещевого вирусного энцефалита: эпидемиология, клиническая характеристика, диагностика и профилактика

1.1. Достижения и проблемы изучения клещевого вирусного энцефалита в историческом аспекте

Клещевой вирусный энцефалит занимает большую долю в структуре нейроинфекций [3, 8, 10, 101, 169, 176, 242]. Для заболевания характерен длительный реабилитационный период, высокий риск летальных исходов и развития хронической формы [22, 45, 69, 79, 93].

Еще в январе 1894 года Кожевниковым А. Я. было доложено о наблюдении пациентов с локальными неритмичными клоническими гиперкинезами, периодически генерализующимися в общий судорожный припадок, сочетающимися с парезами и мышечными атрофиями, контрактурами [29, 35, 156]. Через три года (1897 г.) Орлеанский Л. М. описал историю заболевания у подростка, начавшегося с тяжелого длительного лихорадочного синдрома (в течение нескольких месяцев) и присоединением клонических судорог, атрофией мышц шейно-плечевого отдела [60, 156]. В 1899 г. Первушиным В. П. был представлен доклад, в котором описывалось заболевание с клиникой прогрессирующих форм неврита плечевого сплетения, а уже в 1901 году им были описаны больные с гемипарезами и синдромом Кожевниковской эпилепсии [29, 40]. Подробно Кожевниковская эпилепсия изучалась Леонидом Ивановичем Омороковым, который предположил, что заболевание может быть связано с климатическими условиями, а также с особенностями местности [60, 89]. Польшковский М. Г. обобщил накопленный за 10 лет наблюдения материал в своей кандидатской работе, высказав предположение, что заболевание является нейроинфекцией неустановленной

этиологии [39, 60, 164]. При изучении полиомиелита у взрослых Маслов М. А. отметил, что у всех пациентов с этой патологией отмечается весенне-летняя сезонность [29, 89, 156].

С 1933 года стали поступать сообщения о регистрации случаев заболевания на Дальнем Востоке с клинической картиной Кожевниковской эпилепсии, заканчивающиеся в большинстве случаев летальными исходами [29, 60, 89]. В 1937 году в преддверии эпидемического сезона Правительством Советского Союза было принято решение сформировать экспедицию для изучения заболевания «на месте», руководителем был назначен профессор Л. А. Зильбер [37, 60, 89]. Таким образом, в 1937 году заболевание было выделено в отдельную нозологическую группу и получило название клещевой вирусный энцефалит [35, 37, 83].

Проведенный анализ закономерностей сохранения ВКЭ в природе явился основой для создания Павловским Е. Н. теории природной очаговости [42, 60, 83, 173]. Вирус клещевого энцефалита был выделен в 1944 г. Чумаковым М. П. при проведении вирусологического исследования участков мозга больных с Кожевниковской эпилепсией [11, 123, 173].

В последующие годы природные очаги были описаны в Центральной Азии (Казахстан, Киргизия), европейской части Советского Союза, на Урале, в Сибири [2, 13, 47, 69, 74, 85, 129, 134, 153, 168, 185, 260, 261].

В Европе заболевание со сходной клинической картиной, но протекающее в более легкой форме, с единичными летальными исходами, было описано в 1931 году [29, 60, 173, 193, 204, 235, 248]. Источником вируса КЭ в Европе являются клещи рода *Ixodes ricinus* [42, 43, 98, 196, 230, 250, 264].

Выделяют 3 подтипа вируса: сибирский (прототипный штамм Васильченко), дальневосточный (прототипный штамм Софьин), европейский (прототипный штамм Neudoerfl) [1, 14, 106, 115, 164, 174, 181, 184, 197, 205, 221]. Вирус клещевого энцефалита является термолабильным, теряет активность при температуре выше 55°C в течение 10-30 минут, в молоке его терморезистентность несколько повышается [14, 42, 173, 205, 239, 242].

Наиболее стабилен он при pH 7,4-8,5, инактивируется вирус под действием эфира, ацетона, формалина и ультрафиолетовых лучей [42, 60, 173, 205].

Активность клещей соответствует началу цветения первоцветов, сходу снежного покрова, установлению среднесуточной температуры 3-6°C, но зависит от глубины снежного покрова, погодных условий, особенностей растительности, рельефа и др. [4, 42, 90, 200, 244]. Клещи, зараженные вирусом, более активны, чаще нападают на человека, животных, таким образом, в сезон с низким уровнем вирусоформности, заболеваемость может оставаться на высоком уровне [4, 98, 153, 191]. Самки и самцы клещей могут нападать на человека практически в любое время суток, однако отмечена определенная закономерность: наиболее активны утром (8-10 часов) и вечером (после 16 часов), менее - днем и в ночные (особенно предутренние) часы [4, 14, 173]. Человек является случайным звеном в цепи циркуляции вируса КЭ в естественных экосистемах или биологическим тупиком [14, 37, 42]. Человек восприимчив к вирусу независимо от возраста и пола, однако существует определенная доля людей, невосприимчивых к вирусу, что обусловлено, скорее всего, генетическими особенностями [26, 59, 98, 106].

Вирус проникает в организм с момента присасывания и до момента удаления клеща вместе с «цементным» конусом, наибольшее количество вируса попадает с первыми порциями слюны клеща [4, 14, 60, 89, 180, 209]. Самцы клещей могут присасываться неоднократно в течение короткого промежутка времени [4, 42].

Возможна передача ВКЭ с молоком коз [14, 126, 258], т.к. концентрация вируса в молоке этих животных выше, чем у крупных позвоночных. Вирус, находящийся в молоке зараженного животного, может инфицировать человека, употребляющего не пастеризованное молоко, а также другие молочные продукты, что способствует латентной иммунизации на эндемичных территориях [42, 201, 258]. Описаны случаи семейных вспышек заболевания; иммунитет при алиментарном заражении по силе не уступает иммунитету при трансмиссивном пути заражения [42, 258].

Описаны также случаи заболеваний в результате раздавливания инфицированных клещей и попадания вируса в организм через поврежденную кожу, слизистые глаз и ротовой полости [4, 14, 228, 258].

У переболевших после заболевания остается стойкий иммунитет [14, 42, 60]. Для территорий эндемичных по заболеваемости КВЭ в результате латентной иммунизации характерно наличие иммунной прослойки среди жителей, показатель которой максимальный в более старших возрастных группах [11, 12, 26, 84, 157, 222, 241, 255].

Если до 70-х годов XX века группой риска считали лиц, связанных по работе с пребыванием в лесных массивах, а также сельских жителей, то с 70-х годов XX века отмечается тенденция к росту доли городских жителей в общей структуре заболевших [8, 16, 61, 82, 104, 119, 125, 141, 212]. В результате формирования в эти годы вторичных антропургических очагов вокруг и непосредственно на территории городов, прокормителями формы имаго стали домашние животные [36, 40, 170, 253]. Данные очаги клещевого вирусного энцефалита стали играть ведущую роль в распространении инфицированных клещей и, как следствие, высокой заболеваемости городского населения [22, 24, 28, 34, 36, 102, 165, 211, 272].

Таким образом, в эволюции заболеваемости КВЭ (со времени открытия вируса) отмечено ее распространение из таежных очагов в большинство субъектов Российской Федерации и стран Западной Европы. Возникновение вторичных антропургических очагов повлияло на изменение структуры заболеваемости с увеличением доли городского и детского населения, если в 30-60-е годы это было заболевание профессиональных групп риска и жителей сельских районов, то с 70-х годов в эпидемический процесс стали активно вовлекаться городские жители и детское население.

1.2. Клинические варианты течения клещевого вирусного энцефалита у детей

Для вируса КЭ характерна способность поражать различные органы, проникать в ЦНС (гематогенным, лимфогенным, невральным путем), где он способствует развитию мезенхимально-воспалительной реакции, усиливающей патогенный эффект самого вируса, репродуцироваться, а далее длительно персистировать в клетках иммунной и нервной систем, паренхиматозных органов [7, 31, 73, 128, 138, 208, 236]. При трансмиссивном пути заражения входными воротами служит кожа, при алиментарном – слизистая оболочка пищеварительного тракта [11, 31, 199].

В течении болезни различают три фазы: начальную (преобладает общетоксический синдром), неврологических расстройств (поражение центральной и периферической нервной системы) и исходов (выздоровление или сохранение остаточных неврологических нарушений, формирование прогрессивных хронических вариантов или смерть пациента) [31, 70, 215, 218].

Клещевой вирусный энцефалит характеризуется многообразием клинических форм - от инанарантных до очаговых с поражением оболочек, белого и серого вещества головного и спинного мозга, периферических нервов [12, 23, 65, 69, 96, 217, 240, 270].

Выделяют острый и хронический КВЭ [57, 64, 121, 156]. По данным Аммосова А. Д., 2006, переход КВЭ из острой фазы в хроническую регистрируется у 3-11% заболевших в период от нескольких месяцев до 3-5 лет, при этом у детей до 15 лет данная форма встречается в 2,5 раза чаще, чем у взрослых [63, 78, 80, 155].

Классифицируя острый клещевой вирусный энцефалит, следует учитывать степень поражения ЦНС, тяжесть и течение (табл. 1) [31, 63, 68, 143, 173]. Для острого течения характерна медленная репарация повреждений и формирование стойкого иммунитета [121, 128, 147, 157, 203].

Таблица 1 - Клиническая классификация клещевого вирусного энцефалита

Формы болезни	Поражение ЦНС	Тяжесть заболевания	Течение заболевания
лихорадочная	без поражения ЦНС	легкая	острое (1 мес.)
			подострое (1,5 мес.)
менингеальная	с поражением ЦНС	среднетяжелая	затяжное (6 мес.)
очаговая: полиомиелитическая энцефалитическая, менингоэнцефалитическая, полиоэнцефаломиелитическая, сочетанные, многоуровневые	с поражением ЦНС	среднетяжелая тяжелая	хроническое (более 6 мес.): -первично-прогредиентное, -вторично-прогредиентное, в т.ч. раннее и позднее

При развитии хронической формы КВЭ (классификация Уманского К.Г.) выделяют гиперкинетический и амиотрофический синдром, редко другие [139, 143, 155]. По времени возникновения процесса: инициальный прогредиентный (продолжение острого периода), ранний, поздний (развивается через год после острого периода и позднее) и спонтанный прогредиентный [31, 139, 155, 156]. Также хронический КВЭ классифицируется по характеру течения (рецидивирующий, непрерывно прогрессирующий, abortивный), стадии заболевания (начальная, нарастания, стабилизации, терминальная), степени тяжести (легкая – трудоспособность сохранена, средняя- инвалидность 3-й группы, тяжелая – инвалидность 2-й и 1-й группы) [45, 152, 155].

На форму и тяжесть заболевания оказывает влияние вид возбудителя, количество вируса, поступившего в организм, наличие/отсутствие специфических антител у пациента и состояния иммунной системы (клеточного звена), путь инфицирования, локализация укуса и количество клещей, присосавшихся одновременно, а также продолжительность инкубационного периода [9, 62, 71, 138, 139, 152, 177, 199, 269, 270].

При алиментарном пути заражения реже регистрируются менингеальные симптомы, дольше сохраняется лихорадка и характерны проявления инфекционно-токсического синдрома (рвота, жидкий стул, головная боль) [31, 45].

При локализации укуса в область головы и шеи, а также вблизи лимфатических узлов заболевание протекает в более тяжелой форме, а вероятность развития летального исхода увеличивается в разы [45, 63, 143, 145, 178]. При множественных укусах клеща вероятность летального исхода также возрастает в разы [45, 63, 72, 126, 143]. Продолжительность инкубационного периода оказывает влияние на форму заболевания: чем короче инкубационный период, тем тяжелее поражена центральная нервная система; в среднем его продолжительность составляет 10-14 дней, с колебаниями по мнению разных авторов от 1 до 21 и даже 32 дней [31, 58, 63, 265].

У детей заболевание, чаще всего, развивается внезапно, с подъема температуры до фебрильных значений и выше, продолжительностью 3-12 дней, что отличает от взрослых, у которых лихорадка более длительна [68, 108, 122, 133, 203, 262, 263]. Кроме этого заболевшие отмечают мучительные головные боли, боль в глазах, снижение активности, аппетита, сонливость, мышечные боли в шее, руках и ногах, которые появляются через несколько часов-дней (обычно три-четыре) от начала заболевания и свидетельствуют о поражении ЦНС [99, 108, 120, 121, 151]. При осмотре ребенка отмечают гиперемии лица и шеи, инъектированность сосудов склер и конъюнктивы, гиперемии слизистой оболочки верхних дыхательных путей, учащенное дыхание [7, 31, 71, 99, 121].

При развитии лихорадочной формы КВЭ требуется проведение дифференциальной диагностики с ОРВИ [31]. Для данной формы характерно отсутствие отклонений со стороны ЦНС и воспалительных изменений в ликворе, благоприятное течение и выздоровление к 5 дню [12, 45, 99, 211].

Доля менингеальной формы, по мнению ряда авторов, в общей структуре клинических форм составляет до 30% [9, 10, 13, 24, 77, 133, 192]. В клинике

доминирует два синдрома: инфекционного токсикоза и поражения ЦНС [9, 56, 58, 77, 78, 122, 128, 135, 136].

Очаговая форма заболевания даже в современный период вызывает тяжелые поражения центральной нервной системы, воспалительные изменения ликвора [246]. Наиболее частым вариантом ее является полиомиелитический вариант (на долю которого приходится до 24%) [111, 122, 229]. Именно при данной форме заболевания неврологические расстройства медленно регрессируют, приводя в большом проценте случаев к инвалидности и даже летальным исходам [77, 78, 111, 157, 166, 229, 251].

По мнению ученых у детей клещевой вирусный энцефалит протекает более тяжело, чаще развиваются менингеальные и очаговые формы с судорожным синдромом и только у половины детей, перенесших заболевание, полностью восстанавливаются все функции [21, 64, 127, 161, 223, 262]. Даже после перенесенной легкой и среднетяжелой форм КВЭ полное выздоровление возможно только через год после острого периода [31, 46, 77, 137, 143, 161].

1.3. Современные методы диагностики заболевания

Диагноз клещевого вирусного энцефалита ставится на основании данных эпидемиологического анамнеза, клиники, результатов лабораторной диагностики [67, 100, 126, 174]. При сборе эпидемиологического анамнеза учитывается факт присасывания клеща, снятие клеща с одежды, употребление некипяченого козьего или коровьего молока, нахождение пациента в лесной зоне в течение 30 предшествующих дней [26, 76, 126].

Лабораторная диагностика является важной составляющей в подтверждении диагноза [32, 37, 130, 174, 202]. В настоящее время активно применяются молекулярно-генетический (ПЦР) (выявлении РНК вируса клещевого энцефалита) и серолого-иммунологический (ИФА) (выявлении Ig M и G) методы диагностики [33, 87, 94, 112, 124, 207].

У детей для постановки диагноза рекомендуется проводить трехкратное исследование сывороток крови методом ИФА: в день поступления в стационар (до начала лечения), последующие 2 сыворотки забираются с интервалом в 10-14 дней [31, 63, 126]. В отдельных случаях требуется проведение четырехкратного исследования [45, 60].

Появление иммуноглобулинов класса М отражает первичный характер иммунного ответа [31, 42, 179]. Одинаковая концентрация в крови и ликворе свидетельствует о начальном периоде болезни, далее концентрация их в крови возрастает в 1,5 – 2 раза [31, 32, 63]. Снижение происходит к 30-50 дню, когда происходит смена иммунного ответа с первичного на вторичный [32, 42, 63]. Наибольшая чувствительность ИФА по диагностике антител класса IgM в первые 10 дней после инфицирования [32, 130].

Кроме иммуноглобулинов класса М проводится исследование антител к вирусу класса G [31, 126, 173]. Клинический диагноз считается лабораторно подтвержденным, если выявлено четырехкратное нарастание или снижение титров антител класса IgG во второй сыворотке методом ИФА, подтверждающее наличие острой первичной инфекции [45, 63, 76, 126].

Только при раннем взятии первой сыворотки крови (на первой неделе заболевания) возможно установление четырехкратного повышения титров антител, в более поздние сроки концентрация титров специфических антител класса G в парных сыворотках может быть одинаковой или даже снижаться [32, 45, 173]. Выявление IgG в первой пробе может быть обусловлено пассивным иммунитетом, если пациенту после укуса клеща вводили специфический противоклещевой иммуноглобулин с профилактической целью [31, 140].

В последнее время все чаще используется метод ПЦР-диагностики, отличающийся от других методов высокой чувствительностью и возможностью проведения исследования в режиме реального времени [32, 42, 75, 100]. Проведение исследования клещей на инфицированность вирусом КЭ в максимально короткие сроки очень важно при определении необходимости в проведении экстренной профилактики путем внутримышечного введения

специфического противоклещевого человеческого иммуноглобулина [112, 124, 174].

В обязательном порядке проводится исследование периферической крови (в остром периоде появляются изменения характерные для острого воспалительного процесса), спинномозговой жидкости (показатели нормализуются к 4-6 неделе) [31, 63, 143]. Из инструментальных методов применяются электрокардиография, функциональная магнитно-резонансная томография, электроэнцефалограмма, компьютерная томограмма (с целью определения топического уровня поражения нервной системы) [31, 143].

1.4. Профилактика клещевого вирусного энцефалита: достигнутые результаты и нерешенные проблемы

В профилактике клещевого вирусного энцефалита выделяют три группы мероприятий: специфическая (вакцинопрофилактика и введение ПИГ с профилактической целью) и неспецифическая профилактика, гигиеническое обучение, рисунок 1 [42, 126, 131, 160].

неспецифическая	специфическая	гигиеническое воспитание
<ul style="list-style-type: none"> • индивидуальная (личная) защита людей; • уничтожение клещей; • экологически безопасное преобразование окружающей среды; • истребление мышевидных грызунов. 	<ul style="list-style-type: none"> • иммунизация (применяются 2 схемы: плановая и экстренная); • введение человеческого противоклещевого иммуноглобулина. 	<ul style="list-style-type: none"> • представление населению подробной информации о КВЭ.

Рисунок 1 - Мероприятия по профилактике клещевого вирусного энцефалита.

Неспецифическая профилактика - для профилактики используются, как меры индивидуальной защиты, так и коллективные меры профилактики [20, 27, 81, 88, 158, 159].

К мерам индивидуальной защиты, относятся использование защитной одежды, само- и взаимоосмотры [27, 60, 92]. Эта группа мероприятий, по мнению ряда ученых, является наиболее эффективной из всех методов неспецифической защиты [20, 27, 28, 30, 34, 172]. Однако применительно к детям, данный метод защиты не может быть достаточно эффективным [30, 39, 114, 163].

Использование акарицидных средств и проведение дератизационных работ активно применяется в России с 30-х годов прошлого века [89, 109, 162]. Со временем было доказано губительное действие ряда используемых препаратов не только на природу, но и на человека [60, 89, 105]. В современных условиях для акарицидных обработок применяются препараты группы фосфорорганических соединений [43, 82, 160, 162]. Важное значение в неспецифической профилактике КВЭ имеет и снижение численности мелких и средних млекопитающих - прокормителей клещей, путем проведения санитарных вырубок, удаления сухостоя, валежника и прошлогодней травы, разреживания кустарника, уничтожения свалок бытового и лесного мусора [158, 160, 163].

Иммуноглобулинопрофилактика – в соответствии с действующими санитарными правилами специфический противоклещевой иммуноглобулин показан: непривитым против КВЭ, получившим неполный курс прививок, имеющим дефекты в вакцинальном курсе, не имеющим документального подтверждения о профилактических прививках. Эффективность иммуноглобулина снижается в зависимости от времени его введения, а после 4-го дня после укуса введение его противопоказано [51, 126].

Отношение ученых и специалистов-практиков в нашей стране к введению противоклещевого иммуноглобулина с профилактической целью неоднозначное. По мнению одних ученых, препарат достаточно эффективен и

безопасен [15, 33, 38, 48, 59, 118], другие же, напротив, показывают, что препарат не только не предупреждает развитие заболевания и не влияет на уровень заболеваемости, но и угнетает выработку специфического иммунитета у детей [41, 99, 140, 161]. Кроме этого уровень антител в препарате не стандартизован [51]. После введения действие его сохраняется в течение месяца, а повторное введение приводит к снижению выработки уровня собственных антител [51, 99, 161].

Вакцинопрофилактика клещевого вирусного энцефалита - по мнению одних ученых является ведущим профилактическим мероприятием [17, 19, 25, 88, 92, 97, 103, 132, 144, 146, 150, 182, 273], по мнению других - не оказывает существенного влияния на уровень заболеваемости [34, 42, 82, 149].

Первая противоклещевая вакцина (вирус был инактивирован формалином) была создана уже в 1938 г. Н. В. Каган, Е. Н. Левкович и А. А. Смородинцевым на основе дальневосточного штамма вируса «Софьин», выделенного из мозга белых мышей [89, 110]. При оценке реактогенности было установлено, что у привитых регистрировались общие и местные реакции в большом проценте случаев, в том числе демиелинизирующие энцефалиты, что способствовало поиску новых технологий производства вакцины вплоть до конца 50-х годов XX века [148]. Хотя ещё в 1949 г. А. К. Шубладзе и О. Г. Анджапаридзе разработали технологию производства «яичной» вакцины, препарат не был внедрен в практику массового использования, т.к. обладал слабой антигенной активностью [35, 86, 148]. Не получила широкого применения, по причине высокой реактогенности, и вакцина, созданная Дубовым А. В., результаты были опубликованы в 1967 г. в диссертационной работе «Эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Западной Сибири в связи с биологическими свойствами возбудителя» [89, 148]. В эти же годы Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР под руководством Львова Д. К. проводились исследования по оценке эпидемиологической эффективности культуральной инактивированной

вакцины, которая была рекомендована для профилактики клещевого вирусного энцефалита у групп риска, работающих в эндемичных районах [25, 60, 89, 173].

Появление технологии производства вакцины на культуре клеток куриных эмбрионов считается значимым событием в производстве противоклещевой вакцины [92, 183]. Но первые такие вакцины не способствовали выработке надежного иммунитета, к тому же схема иммунизации была довольно сложной [86, 92].

С 80-х годов в России стали применяться концентрированные, инактивированные, очищенные и лиофилизированные вакцины, их эффективность и слабая реактогенность была подтверждена проведенными исследованиями [14, 31, 44, 50, 54, 89, 92].

Следующим этапом в создании вакцин стало внедрение в производственный процесс генно-инженерных технологий [18, 183, 267, 274].

Несмотря на совершенствование технологии производства противоклещевых вакцин, вакцин в объеме 0,25 мл (детская дозировка) в России не было вплоть до 2007 года [49, 95, 113]. Их подробная характеристика: состав, назначение, схема иммунизации представлены в таблице 2 [52, 53, 55].

В соответствии с инструкциями по применению противоклещевых вакцин иммунизация проводится круглогодично [52, 53, 55]. Применяются две схемы вакцинации: плановая (проводится в осенне-зимний период) и экстренная (применяется в весенне-летний период) [52, 53, 55, 66].

В настоящее время выделяют четыре тактики иммунизации детского населения: селективная, массовая, рутинная и универсальная [132, 146].

В европейских странах с эндемичными по клещевому вирусному энцефалиту районами риск развития постэнцефалитического синдрома (от нескольких месяцев до нескольких лет после острого периода заболевания), остаточная неврологическая симптоматика и летальный исход у детей считается веским основанием для включения вакцинации против КВЭ в обычный педиатрический график вакцинации ребенка [204, 227, 235, 237, 249,

252, 275]. Сравнение клинических и эпидемиологических характеристик КВЭ у детей и взрослых подтверждает не меньшую, а чаще и большую, степень опасности заболевания для детей [185, 219, 231, 249, 252, 268].

Таблица 2 -Характеристика вакцин, используемых для вакцинации детей в современный период [52, 53, 55]

Наименование вакцины/Показания	Схема иммунизации	Характеристика
Энцепур детский - вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная с адьювантом. Профилактика КВЭ у детей 1-11 лет. Зарегистрирована в РФ в 2004 г.	Плановая: 0-2 мес. -12 мес.- через 3 года – <u>каждые 5 лет (до 49 лет)</u> Экстренная: 0-7 дн.-21 день-12 мес.- <u>каждые 5 лет (до 49 лет)</u>	Действующим началом вакцины является специфический антиген вируса КЭ (штамм К23), размноженный на культуре клеток куриного эмбриона, инактивированный, очищенный – 0,75 мкг . Не содержит консервантов. Форма выпуска (одна прививочная доза для детей от 1 года до 11 лет) составляет 0,25 мл в стерильном одноразовом шприце из прозрачного стекла с иглой
ФСМЕ-ИММУН Джуниор – вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная сорбированная. Профилактика КВЭ у детей 1-16 лет. Зарегистрирована в РФ в 2007 г.	Плановая: 0-2 мес.-12 мес.- через 3 года – <u>каждые 3 года</u> Экстренная: 0-14 дн. -12 мес.- <u>каждые 3 года</u>	Стерильная суспензия вируса КЭ (штамм «Нейдорфл»), полученного путем его репродукции в культуре клеток куриных эмбрионов «SPF» инактивированного формальдегидом, сорбированного на геле алюминия гидроксида (1,19 мкг/доза). Не содержит консервантов. Форма выпуска (одна прививочная доза для детей от 1 года до 16 лет) составляет 0,25 мл в стерильном одноразовом шприце из прозрачного стекла с иглой
Клещ-Э-Вак – вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная. Профилактика КВЭ у детей 1-15 лет. Зарегистрирована в РФ в 2012 г.	Плановая: 0-6 мес.-12 мес.- через 3 года – <u>каждые 3 года</u> Экстренная: 0-14 дн. -12 мес.- <u>каждые 3 года</u>	Очищенная концентрированная суспензия инактивированного формалином ВКЭ штамм «Софьин», полученного путем репродукции в первичной культуре клеток эмбрионов кур, сорбированного на гидроксиде алюминия (титр не менее 1/128). Не содержит формальдегида, антибиотиков, консервантов. Форма выпуска (одна прививочная доза для детей от 1 года до 16 лет) составляет 0,25 мл в ампулах, упаковка по 10 ампул.

В восьми европейских странах (Австрия, Германия, Швейцария, Финляндия, Словения, Италия, Венгрия, Латвия) вакцинация против клещевого вирусного энцефалита включена в государственные программы [198, 206, 213, 227, 230, 243, 253, 254, 256, 274]. За 20 лет реализации программы вакцинации

против КВЭ в Австрии охват населения увеличился до 90%, что позволило снизить уровень заболеваемости до 100 случаев в год [6, 202, 214, 235, 274].

С момента начала производства противоклещевых вакцин было проведено множество исследований, посвященных оценке иммунологической эффективности и безопасности [189, 216, 220, 225, 233, 248]. При этом препараты для иммунизации детского населения производились, как в объеме 0,5 мл, так и 0,25 мл, менялся и состав сопутствующих компонентов [187, 188, 204, 219, 231, 275]. Далее приведены результаты двух клинических исследований, проведенных за рубежом и посвященных оценке эффективности противоклещевых вакцин у детей.

В проведенном мультицентровом, рандомизированном, двойном, слепом исследовании, проведенном в 2003 г. группой ученых Германии, определялось оптимальное количество антигена вируса клещевого энцефалита (0,3 мг, 0,6 мг или 1,2 мг) в вакцине «ФСМЕ ИММУН Джуниор» с оценкой иммуногенности и безопасности вакцины в объеме 0,25 мл у детей [266]. Между первой и второй прививкой интервал составлял 21 - 35 дней, третья вакцинация проводилась через шесть месяцев после первой, протоколы исследований были одобрены местными комитетами по этике [266].

Дети были распределены на две возрастные группы: 1-5 и 6-15 лет, каждая из которых была распределена на три подгруппы в соотношении 1:1:1; исследования проводились параллельно в 39-ти центрах Германии и Австрии [266]. При проведении третьей вакцинации дети получали такое же количество антигена, как и для двух предыдущих прививок [266]. Всего в исследовании приняли участие 2417 детей [266].

В ходе исследования было доказано, что вакцина «ФСМЕ ИММУН Джуниор» во всех трех концентрациях хорошо переносится детьми [266]. Серьезных нежелательных явлений не было зарегистрировано ни в одной из групп [266]. Частота развития местных и общих реакций сокращалась после второй и третьей прививки; из наиболее распространенных местных реакций после первой вакцинации были боль и покраснение в месте введения, из общих

- головная боль и повышение температуры тела до субфебрильных значений [266].

Иммуногенность вакцины определялась в ИФА и была высокой во всех возрастных группах при концентрации антигена 0,6 мг и 1,2 мг [266]. Концентрация 0,3 мг была исключена из оптимальных, т.к. показатель сероконверсии при ней составлял менее 85% [266]. Кроме сероконверсии изучалась и СГТ после второй и третьей прививки, которая была выше при концентрации антигена вируса КЭ 1,2 мг, что подтвердило обоснованность выбора данной концентрации в качестве оптимальной для детского организма [266].

В другом исследовании, проведенном также группой исследователей, оценивали иммуногенность и реактогенность при введении двух доз вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» или «Энцекур Детский» с интервалом 28(\pm 3) дней детям в возрасте 1-11 лет [189]. Иммуногенность оценивали до вакцинации и через 28(\pm 3) дней после второй прививки с помощью ИФА и реакции нейтрализации, которые включали штамм ВКЭ Neudoerfl и K23. Результат считали положительным в ИФА, если титр антител составлял > 126 VIE ЕД/мл для тест-системы Immuzym ELISA и $> 10,32$ Ед/мл для тест-системы Enzygnost ELISA; в реакции нейтрализации - титр антител > 10 Ед/мл [189].

Это исследование было слепым, многоцентровым, рандомизированным, контролируемым и проводилось в соответствии с ICH-GCP и Хельсинской декларацией; дети были распределены на три возрастные группы (1-2 года, 3-6 и 7-11 лет) в соотношении 1:1 [189]. Безопасность оценивали по появлению местных и общих реакций, а также по повышению температуры тела, которые записывались родителями / опекунами в дневниках в течение всего периода – шести дней (включая день вакцинации) после каждой вакцинации [189].

Полученные результаты показали, что: вакцина «ФСМЕ ИММУН Джуниор» не уступает вакцине «Энцекур Детский» по показателю серопротекции в реакции нейтрализации ($p < 0,0001$) через 28 дней после второй вакцинации; независимо от иммунологических тестов или использованного

вирусного антигена все иммунологические показатели у привитых «ФСМЕ ИММУН Джуниор» были значительно выше, показателей у детей, вакцинированных «Энцекур Детский»; обе вакцины хорошо переносятся, однако, у детей в возрасте 7-11 лет, вакцинированных «ФСМЕ ИММУН Джуниор» значительно реже регистрировались местные реакции и после первый и после второй прививки, чем у детей, привитых «Энцекур Детский» (49,0% и 51,0% детей, получавших «Энцекур Детский» против 22,4% и 10,2% детей, которые получали «ФСМЕ ИММУН Джуниор», соответственно) [189].

Все клинические исследования, проведенные за рубежом, продемонстрировали высокий профиль эффективности и безопасности вакцин в объеме 0,25 мл [187, 189, 219, 231, 274, 275]. Однако, ряд ученых высказывает сомнения относительно их эффективности применительно к штаммам вируса КЭ, циркулирующим на территории России [5, 117, 194, 246]. Другие ученые, по-прежнему, высказываются в пользу селективной иммунизации против КВЭ, опровергая необходимость проведения вакцинации среди детского населения даже в регионах высоко эндемичных по КВЭ [116, 175, 211, 227]. Для того, чтобы доказать необоснованность этих сомнений необходимы исследования по оценке профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцин в объеме 0,25 мл у детей, проживающих в регионах Российской Федерации с высоким риском заражения КВЭ.

Гигиеническое воспитание - является одним из методов профилактики КВЭ [91, 126, 131]. Включает в себя представление населению подробной информации о КВЭ, мерах специфической и неспецифической профилактики, основных симптомах заболевания с использованием средств массовой информации, листовок, плакатов, бюллетеней, проведением индивидуальной беседы и т.д. [91, 131].

Таким образом, проанализировав данные научной литературы, следует подчеркнуть, что проблема клещевого вирусного энцефалита и в современных условиях остается актуальной проблемой для здравоохранения. При наличии на

территории страны напряженных очагов КВЭ сохраняется угроза укусов клещами, развития заболевания, хронизации процесса и летальных исходов.

Несмотря на утверждения, встречающиеся в ряде литературных источников, что вакцинация является эффективным методом борьбы с клещевым вирусным энцефалитом, до настоящего времени нет научно-обоснованных данных о клинической и эпидемиологической эффективности программ вакцинопрофилактики КВЭ детского населения, не определена тактика вакцинации детей, проживающих на эндемичных территориях, нет данных и о сроках начала проведения вакцинации. Отсутствуют работы по оценке безопасности и эффективности вакцин против КВЭ в объеме 0,25 мл, как отечественного, так и импортного производства, среди детского населения в Свердловской области. Все это и послужило основанием для проведения настоящей работы.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Глава 2. Материалы и методы исследований

Исследование проведено в Екатеринбурге в период с 2007 по 2014 гг. на базе ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В работе были использованы материалы муниципального бюджетного учреждения «Детская городская клиническая больница № 11», муниципального автономного учреждения «Городская клиническая больница № 40», Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», Управления Роспотребнадзора по Свердловской области.

В соответствии с поставленными задачами исследование проведено в четыре этапа. Общий объем проанализированных и обработанных материалов составил 1 млн. 751 тыс. 897 единиц.

Используемые в работе материалы представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Материалы

№ п/п	Наименование объекта наблюдения и материала исследования	Годы	Количество наблюдений
1	2	3	4
1.	Данные учетно-отчетной документации позволили проанализировать заболеваемость КВЭ в различных возрастных группах детского населения до 14 лет, объемы иммунизации против КВЭ, охват прививками детского населения, эпидемиологическую эффективность вакцинопрофилактики.		
1.1.	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»	2001-2014	1302 форм
1.2.	Форма федерального государственного статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках»	2001-2014	1302 форм
1.3.	Форма статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний»	2001-2014	1302 форм
1.4.	Материалы государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Свердловской области»	2001-2014	324 стр.

1	2	3	4
1.5.	Табличный материал из филиалов ФБУЗ «ЦГиЭ в СО»	2001-2014	3348 экз.
1.6.	Результаты оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа, полученные с помощью программного средства «АРМ-эпидемиолога» - расширенные экстренные извещения об инфекционном заболевании, пищевом отравлении, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививки (ф.№058/у)	2001-2014	395 случаев
1.7.	Результаты оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа, полученные с помощью программного средства «АРМ-эпидемиолога» - количественные данные, поданные на детей, пострадавших от укусов клещей в разрезе муниципальных образований с учетом прививочного анамнеза и полученной экстренной иммуноглобулинопрофилактики	2001-2014	86380 случаев
1.8.	Результаты оперативного и ретроспективного эпидемиологического анализа, полученные с помощью программного средства АРМ «Прививки»	2001-2014	1 654 271 прививка
2.	Данные журналов лабораторных исследований позволили оценить иммунологическую активность вакцин против КВЭ у детей, состояние популяционного иммунитета детского населения к вирусу КЭ.		
2.1.	Результаты серологической диагностики	2001-2014	1507 парных сывороток крови
2.2.	Результаты исследований постпрививочного иммунитета	2001-2014	858 сывороток крови от детей
3.	Анализ первичной медицинской документации позволил выявить особенности анамнеза развития ребенка, анамнеза развития заболевания в зависимости от формы, формирования постпрививочного иммунитета.		
3.1.	История развития ребенка Ф. 112	2009-2011	352 единицы
3.2.	Индивидуальная регистрационная карта	2009-2011	278 штук
3.3.	Истории болезни	2001-2014	395 единиц
3.4.	Информация для родителей с формой информированного согласия	2009-2011	278 единиц

Проводился анализ медицинской документации (истории болезни, истории развития ребенка, индивидуальные регистрационные карты), учетно-отчетных форм.

2.2. Методы исследования

Работа выполнена с использованием клинического (осмотр детей, анализ первичной медицинской документации), эпидемиологического, серологического и статистического методов исследования.

Клинический метод.

В исследование включено 1103 ребенка в возрасте 6 месяцев – 16 лет		
<p>Исследование безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор»:</p> <p>1) стандартная схема - ✓ 1-4 года - 74 ребенка; ✓ 5-16 лет – 78 детей;</p> <p>2) экстренная схема - ✓ 1-16 лет – 60 детей.</p>	<p>Исследование иммунологической эффективности противоклещевых вакцин в объеме 0,25 и 0,5 мл:</p> <p>1) «московская сухая» (7-8 лет – 119 детей), 2) «Клещ-Э-Вак» (5-16 лет – 57 детей), 3) «ФСМЕ Иммуно Инжект» (7-8 лет - 119 детей), 4) «ФСМЕ Иммуно Джуниор» (5-16 лет – 18 детей), 5) «Энцепур» (12-13 лет – 118 детей), 6) «Энцепур детский» (15 мес. – 3 года – 68 детей).</p>	<p>Оценка состояния здоровья детей (6 мес. – 14 лет), n=395:</p> <p>1) с предварительным и подтвержденным диагнозом КВЭ; 2) с лихорадочной, менингеальной и очаговой формами заболевания КВЭ; 3) привитые против КВЭ и заболевшие (59 детей), 4) непривитые против КВЭ и заболевшие (336 детей).</p>
<p>Исследование безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Энцепур детский»: 15 мес. - 3 года – 140 детей.</p>	<p>Сравнительная оценка реактогенности вакцины:</p> <p>1) в объеме 0,25 мл - «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ ИММУН Джуниор» (7-8 лет – 32 ребенка); 2) в объеме 0,5 мл - «московская сухая» (7-8 лет - 414 детей).</p>	

Основную группу составили 708 детей, привитых противоклещевыми вакцинами в объеме 0,25 и 0,5 мл, относящихся к 1-2 группам здоровья.

Критериями включения ребенка в исследование являлись: предоставление родителями письменного информированного согласия о возможности выполнять все процедуры; возраст ребенка от года до 16 лет; проживание на эндемичной по клещевому вирусному энцефалиту территории; отсутствие противопоказаний к иммунизации; отсутствие в анамнезе указаний о ранее перенесенном заболевании КВЭ, а также о ранее проводившейся вакцинации; отсутствие указаний о проводимой системной терапии, которая могла бы оказать влияние на результаты исследования.

Критерии исключения ребенка из исследования: отказ родителей от участия ребенка в клиническом исследовании; возраст ребенка менее года и старше 16 лет; на момент осмотра наличие у ребенка острого инфекционного и неинфекционного заболевания, хронического заболевания в стадии обострения;

тяжелые аллергические реакции в анамнезе; бронхиальная астма; аутоиммунные заболевания; тяжелые, декомпенсированные и нестабильные соматические заболевания; поражение печени и/или почек; сахарный диабет; заболевания щитовидной железы; лекарственная или иная зависимость; психические заболевания или расстройства; злокачественные заболевания; участие в другом клиническом исследовании или прием любого другого исследуемого препарата в течение 3 месяцев до включения в исследование.

Досрочное прекращение участия ребенка в клиническом исследовании осуществлялось в случаях: отзыва родителями своего согласия на участие в исследовании ребенка; выявления нарушений критериев включения.

В зависимости от вида вакцин, объема и концентрации действующего вещества (антигена ВКЭ), схемы иммунизации дети были распределены на три подгруппы: 140 детей, которым проводилась иммунизация вакциной «Энцепур детский»; 212 детей, привитых противоклещевыми вакцинами в объеме 0,25 мл по разным схемам иммунизации; 356 детей, привитых противоклещевыми вакцинами в объеме 0,5 мл, группой сравнения для них были дети, привитые вакцинами в объеме 0,25 мл (143 ребенка).

В исследовании по оценке профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Энцепур детский» производства Novartis Vaccines Германия, проводившемся в 2009-2010 гг., приняли участие 140 детей из г. Екатеринбурга, г. Каменск-Уральский, Ивдельского городского округа, Красноуральского городского округа. Перед включением ребенка в исследование родители подписывали информированное согласие, после подписания которого проводилось обследование ребенка на соответствие критериям включения. При получении результатов иммунологического обследования (наличие в крови Ig G к ВКЭ) повторно уточнялось соответствие ребенка критериям включения.

От первого до последнего этапа исследования участвовали 68 детей (48,6% от числа детей, включенных в исследование); четыре ребенка (2,86%) по результатам первичного (предвакцинального) исследования крови имели

антитела в концентрации 1/200 и 1/400 (были исключены в соответствии с требованиями протокола исследования); у десяти детей (7,1%) родители отказались от проведения второй вакцинирующей прививки и последующего взятия крови; у пятидесяти детей (35,7%) родители не привели ребенка на забор крови и проведение третьей прививки; у восьми детей (5,7%) родители отказались от взятия крови через 21 день после третьей прививки.

По гендерному признаку в исследовании преобладали мальчики - 58,8±6,0% (n=40), девочки составляли 41,2±6,0% (n=28), $p < 0,05$. Средний возраст участников исследования – 1,6±0,1 год (ДИ 1,0; 3,0). Дети, привитые вакциной «Энцепур детский», имели среднюю массу тела 12,1±0,2 кг (ДИ 9,3; 15,1) при росте 85,5±0,8 см (ДИ 76,0; 99,0).

Второе исследование по оценке иммуногенности и реактогенности вакцины «Клещ-Э-Вак» производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН», Россия и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» производства Baxter, Австрия проводилось в 2010 - 2011 году на базе Муниципального бюджетного учреждения «Детская городская больница № 11» г. Екатеринбурга. Проведение клинического исследования было одобрено решением локального этического комитета детской клинической больницы № 11. Формирование групп на иммунизацию детей вакциной «Клещ-Э-Вак» или «ФСМЕ Иммуно Джуниор» основывалось на принципе случайной выборки. Общее количество детей, принявших участие в исследовании, 212 человек, таблица 4.

Таблица 4 - Характеристика групп

Препарат	Объем, мл	Интервал между V_1 и V_2	Возрастные группы	Количество детей в группе, абс.
«Клещ-Э-Вак»	0,25	30 дней	5-16 лет	58
			1-4 года	34
«ФСМЕ Иммуно Джуниор»	0,25	30 дней	5-16 лет	20
			1-4 года	40
«Клещ-Э-Вак»	0,25	14 дней	1-16 лет	30
«ФСМЕ Иммуно Джуниор»	0,25	14 дней	1-16 лет	30

1-я группа - дети 5-16 лет, привитые вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, средний возраст участников - $9,3 \pm 0,5$ лет (ДИ 8,3; 10,2), средний рост привитых детей – $136,8 \pm 2,7$ см (ДИ 131,3; 142,3), средняя масса тела $34,0 \pm 1,8$ кг (ДИ 30,3; 37,6), таблица 5.

Таблица 5 – Антропометрические данные детей 5-16 лет (стандартная схема)

Параметр	Значение	Дети, привитые «Клещ-Э-Вак», абс.	Дети, привитые, «ФСМЕ-Иммун Джуниор», абс.	p
Возраст (лет)	среднее	$9,3 \pm 0,5$	$8,6 \pm 0,7$	$>0,05$
	медиана	8	8	
	min-max	5-16	5-16	
Пол	женский	30 (51,7±6,6%)	10 (50,0±11,2%)	$>0,05$
	мужской	28 (48,3±6,6%)	10 (50,0±11,2%)	$>0,05$
Рост (см)	среднее	$136,8 \pm 2,7$	$131,6 \pm 3,7$	$>0,05$
	медиана	130,50	130,0	
	min-max	96-180	106-165	
Масса тела (кг)	среднее	$34,0 \pm 1,8$	$33,2 \pm 2,7$	$>0,05$
	медиана	28,8	28,7	
	min-max	16-66	16-53	

2-я группа – дети 5-16 лет, привитые вакциной «ФСМЕ Иммун Джуниор» по стандартной схеме, средний возраст составлял $8,6 \pm 0,7$ лет (ДИ 7,0; 10,1), средний рост – $131,6 \pm 3,7$ см (ДИ 123,9; 139,3), средняя масса тела $33,17$ кг (ДИ 27,5; 38,9), таблица 5.

3-я группа - дети 1-4 лет, привитые вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, антропометрические данные имели следующие: средний возраст - $2,3 \pm 0,2$ года (ДИ 2,0; 2,6), средний рост – $90,6 \pm 1,6$ см (ДИ 87,4; 93,8), средняя масса тела - $13,2 \pm 0,7$ кг (ДИ 11,8; 14,6), таблица 6.

4-я группа - дети 1-4 лет, привитые вакциной сравнения «ФСМЕ Иммун Джуниор» по стандартной схеме, имели антропометрические данные: средний возраст – $2,6 \pm 0,1$ года (ДИ 2,1; 2,9), средний рост – $93,5 \pm 1,5$ см (ДИ 90,5; 96,5), средняя масса тела $13,9 \pm 0,4$ кг (ДИ 13,1; 14,7), таблица 6.

Таблица 6 - Антропометрические данные детей 1-4 лет (стандартная схема)

Параметр	Значение	Дети, привитые «Клещ-Э-Вак», абс.	Дети, привитые, «ФСМЕ-Иммун Джуниор» абс.	p
Возраст (лет)	среднее	2,3±0,2	2,6±0,1	>0,05
	медиана	2	2,55	
	min-max	1-4	1,11-4	
Пол	женский	17 (50,0±8,6%)	22 (55,0±7,9%)	>0,05
	мужской	17 (50,0±8,6%)	18 (45,0±7,9%)	>0,05
Рост (см)	среднее	90,6±1,6	93,5±1,5	>0,05
	медиана	89,5	94,5	
	min-max	77-111	75-112	
Масса тела (кг)	среднее	13,2±0,7	13,9±0,4	>0,05
	медиана	12,9	13,7	
	min-max	2,9-26	9-20	

5-я группа - дети 1-16 лет, привитые вакциной «Клещ-Э-Вак» по экстренной схеме, средний возраст участников данной группы составлял 4,5±0,2 года (ДИ 4,1; 4,8), средний рост – 109,2±1,5 см (ДИ 106,1; 112,2), средняя масса тела - 17,9±0,5 кг (ДИ 16,8; 18,9), таблица 7.

Таблица 7 - Антропометрические данные детей 1-16 лет (экстренная схема)

Параметр	Значение	Дети, привитые «Клещ-Э-Вак», абс.	Дети, привитые, «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» абс.	p
Возраст (лет)	среднее	7,1±0,4	4,1±0,3	<0,05
	медиана	7,0	4,5	
	min-max	2,9-10,0	1,5-9,0	
Пол	женский	13 (43,3±9,1%)	11 (36,7±8,8%)	>0,05
	мужской	17 (56,8±9,1%)	19 (63,3±8,8%)	>0,05
Рост (см)	среднее	121,4±1,8	104,5±2,3	<0,05
	медиана	121	107	
	min-max	100-138	81-132	
Масса тела (кг)	среднее	23,0±1,1	16,8±0,6	<0,05
	медиана	21,6	17,3	
	min-max	16,4-41,0	9,9-24,0	

6-я группа - дети 1-16 лет, привитые вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме, средний возраст участников составлял $40,8 \pm 0,3$ года (ДИ 3,4; 4,7), средний рост – $104,5 \pm 2,3$ см (ДИ 99,8; 109,3), средняя масса тела - $16,8 \pm 0,6$ кг (15,5; 18,0), таблица 7.

Статистически значимых различий по гендерному признаку в анализируемых группах не было.

Результаты медицинского наблюдения за привитыми детьми, участвовавшими в исследовании, регистрировали в журнале учета профилактических прививок, истории болезни амбулаторного больного и листах динамического наблюдения за привитыми.

Во вторую группу вошли дети, заболевшие клещевым вирусным энцефалитом ($n=395$), таблица 8.

По гендерному признаку среди заболевших КВЭ детей $65,1 \pm 2,4\%$ были мальчики и $34,9 \pm 2,4\%$ - девочки. Мальчики достоверно чаще переболели КВЭ, $p < 0,05$. По возрасту – дети до года составили $0,5 \pm 0,3\%$, дети 1-2 лет – $10,1 \pm 1,5\%$, 3-6 – $34,4 \pm 2,4\%$, 7-10 – $28,9 \pm 2,3\%$ и 11-14 лет – $26,1 \pm 2,2\%$.

Частота встречаемости клинических форм по возрастным группам детского населения представлена в табл. 8.

Таблица 8 – Частота встречаемости клинических форм заболевания в зависимости от возраста ребенка

Возрастная группа	Лихорадочная форма, % \pm m	Менингеальная форма, % \pm m	Очаговая форма, % \pm m
до года	-	$50,0 \pm 2,5$	$50,0 \pm 2,5$
1-2 года	$65,0 \pm 2,4$	$35,0 \pm 2,4$	-
3-6 лет	$55,9 \pm 2,5$	$42,7 \pm 2,5$	$1,5 \pm 0,6$
7-10 лет	$69,3 \pm 2,3$	$28,1 \pm 2,3$	$2,6 \pm 0,8$
11-14 лет	$62,1 \pm 2,4$	$33,0 \pm 2,4$	$4,9 \pm 1,1$

Эпидемиологический метод. Информация о количестве детей, пострадавших от укуса клеща и обратившихся за медицинской помощью на травматологический пункт ЛПО, в ежедневном режиме анализировалась в

ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» с использованием компьютерной программы «Анализ популяционной заболеваемости» (до 2010 года, включительно) и «Информационная система эпидемиологического надзора» (2011 – 2014 гг.). При анализе детей, пострадавших от укуса клеща, учитывался прививочный анамнез, получение ПИГ с профилактической целью. Зарегистрированные случаи среди детского населения, пострадавшего от укуса клеща, выражали в случаях на 100 тысяч детского населения. Всего за 14 лет было проанализировано 86380 случаев.

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом среди детей до 14 лет проводили в период с 2001 по 2014 гг. Заболеваемость анализировалась в показателях на 100 тысяч детского населения. Данные по заболеваемости обрабатывались с помощью компьютерной программы «АРМ-эпидемиолога» и «Информационная система эпидемиологического надзора».

Анализ проводился по данным ежегодных годовых отчетов филиалов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», внедренным таблицам по учету заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом, количеству проведенных профилактических прививок против КВЭ в разрезе возрастных групп населения на уровне каждого муниципального образования области.

Количество привитых против клещевого вирусного энцефалита оценивали по учетно-отчетным документам: ф. 63, ф. 25-ю, ф.5. Вся информация о привитых в ежемесячном режиме обрабатывалась с использованием компьютерной программы «АРМ-иммунолога» в поликлиниках лечебно-профилактических организаций, а на региональном уровне (непосредственно в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области») с помощью программы «АРМ Прививки». Всего было проанализировано 1 654 271 единица информации.

Оценку эффективности вакцинопрофилактики проводили по основным критериям эпидемического процесса (уровень заболеваемости КВЭ среди

привитых и непривитых) у детей до 14 лет в условно выделенные периоды: вакцинация во вне календарные сроки (до 2000 года включительно), проведение вакцинации в календаре профилактических прививок (с 2001 по 2014 гг.). Рассчитывали индекс эффективности (ИЭ) и коэффициент защищенности (КЗ) согласно учебно-методическому пособию [167].

Серологический метод. За период с 2001 по 2014 г. проведена серологическая диагностика у 1507 детей: участвовавших в исследованиях (кровь забиралась согласно протоколам), заболевших КВЭ (забирались парные сыворотки в момент поступления ребенка в стационар и через 7 и 14 дней после начала заболевания), с целью определения антител к вирусу КЭ (Ig M и Ig G).

В исследовании по оценке иммунологической эффективности вакцины «Энцекур детский» кровь забиралась из вены перед первой прививкой, через 12 дней после второй прививки, через 10 месяцев (в день постановки третьей прививки), через 21 день после третьей прививки.

При оценке иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ-Иммун Джуниор» забор крови из вены у детей осуществлялся в сроки: 0 день (до 1-й прививки), при стандартной схеме вакцинации на 30 день после 2-й прививки, при экстренной схеме вакцинации на 14 и 30 день после 2-й прививки.

Защитным титром антител против КВЭ в крови принимали значение 1/100 и выше [126]. При статистической обработке результатов титрования сывороток крови в ИФА содержание антител в разведениях 1/100 и выше переводили в среднюю геометрическую титра антител \log по основанию 2.

Оценка иммуногенной активности вакцины проводилась по показателям: сероконверсии (доля детей, у которых титр антител увеличивался после иммунизации в 4 и более раза по сравнению с исходным), серопротекции (доля детей, ответивших выработкой антител в титре 1/100 и выше), средней геометрической титра антител. Исследования проводились на базе вирусологического отдела лаборатории контроля биологических факторов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области».

Использовался набор реагентов для выявления иммуноглобулинов класса G к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ-IgG) в сыворотке крови человека и определения концентрации ВКЭ-IgG в положительных сыворотках методом твердофазного иммуноферментного анализа «ВекторВКЭ-IgG» D-1156 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск).

Статистический метод. Анализ результатов выполненных исследований проводился на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office. Использовались общепринятые статистические приемы (вычисления значений средней арифметической (M), средней квадратической ошибки среднего значения (m), среднеквадратического отклонения (σ)). Значение вариации параметров по выборке и с определенной вероятностью (95%) выражали с помощью доверительного интервала. При оценке достоверности различий между признаками с нормальным распределением применялся коэффициент Стьюдента. Различия считались достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05. Исследование взаимосвязи между параметрами проводили с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициентов корреляции Спирмена, результаты считали достоверными при уровне значимости $p < 0,01$.

Глава 3

Клиническая характеристика клещевого вирусного энцефалита у детей

3.1. Анализ многолетней заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом детского населения

По данным анализа отчетов многолетних наблюдений, осуществляемых зоолого-энтомологической службой ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области», среднемноголетний показатель численности клещей составляет 11,0 клещей на флаго-километр, с колебаниями в отдельные годы от 7,2 фл/км (2012 г.) до 15,7 фл/км (2010 г.). В ряде муниципальных образований этот показатель достигает 140 клещей на фл/км. Среднемноголетний показатель вирусофорности (инфицированность вирусом клещевого энцефалита) клещей Свердловской области составляет 2,2% (от 0,5% (2010 г.) до 6,7% (2004 г.)). В разрезе муниципальных образований показатель вирусофорности разнится от 40% в Качканарском городском округе до 0,9% в Асбестовском городском округе.

При анализе многолетних данных по причинам заболевания КВЭ среди детей было установлено, что наибольший удельный вес составляет трансмиссивный путь, на долю которого приходится $97,6 \pm 1,0\%$ (ДИ 95,5; 99,6), на алиментарный – $2,5 \pm 1,1\%$ (ДИ 0,45; 4,5). Вместе с тем в $28,5 \pm 3,0\%$ (ДИ 22,5; 34,6) пострадавшие отмечали лесной фактор (заболевшие/родители отрицали факт присасывания клеща и/или употребление «сырого» молока, но указывали на пребывание в лесной зоне).

Ежегодно от укусов клещей на травматологические пункты лечебно-профилактических организаций обращается от 4,3 до 8,5 тыс. детей Свердловской области. Показатели пострадавших от укусов клещей детей

сравнивали с общим количеством лиц, пострадавших от укусов клещей, а также со взрослыми. При анализе нами учитывался прививочный анамнез, полученный противоклещевой иммуноглобулин с профилактической целью.

Следует отметить, что дети до 14 лет подвергаются риску укуса клещами чаще, чем все население и лица старше 15 лет на 15,1%, соответственно, $p < 0,05$. Среднемноголетний показатель пострадавших от укусов клещей детей составляет $877,0 \pm 43,4$ на 100 тысяч детского населения, в то время как среди всех жителей – $762,0 \pm 56,1$ на 100 тыс. населения ($p < 0,02$) и в группе лиц старше 15 лет – $762,3 \pm 66,4$ на 100 тыс. населения ($p < 0,04$). Доля детей в общей структуре лиц, пострадавших от укусов клещей, по среднемноголетним данным составляет 18,5%.

Нами установлен волнообразный характер кривой многолетней динамики детей, пострадавших от укусов клещей, рисунок 2.

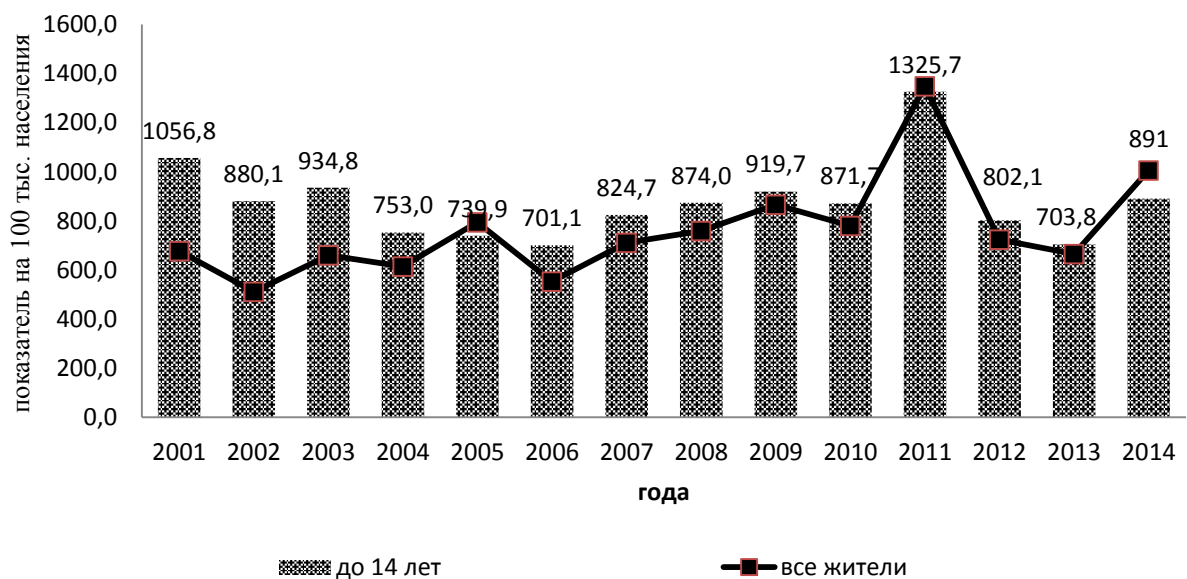


Рисунок 2 - Многолетняя динамика пострадавших от укусов клещей среди всего населения и детей до 14 лет.

В отдельные годы (2001-2003) показатель пострадавших от укусов клещей среди детского населения превышал показатель среди лиц старше 15 лет более, чем в 1,5 раза ($p < 0,05$).

При анализе среднеголетних данных установлено, что только 23,2% детей, пострадавших от укусов клещей, имели полный курс профилактических прививок. В многолетней динамике прослеживается положительная тенденция к увеличению данного показателя: если в 2001 году доля детей, имеющих в анамнезе сведения о полном курсе профилактических прививок, не превышала 19,8% (ДИ 21,1; 25,6), то к 2014 г. доля таких детей составила 36,5% (ДИ 35,3; 37,7), $p < 0,01$.

СМУ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом детей до 14 лет составляет $4,0 \pm 0,4$ на 100 тысяч детского населения (рисунок 3), что на 32,3% ниже уровня заболеваемости среди всего населения и на 37,3% уровня заболеваемости среди взрослых, $p < 0,05$ ($5,9 \pm 0,6$ на 100 тыс. населения и $6,4 \pm 0,7$ на 100 тыс. взрослого населения, соответственно).

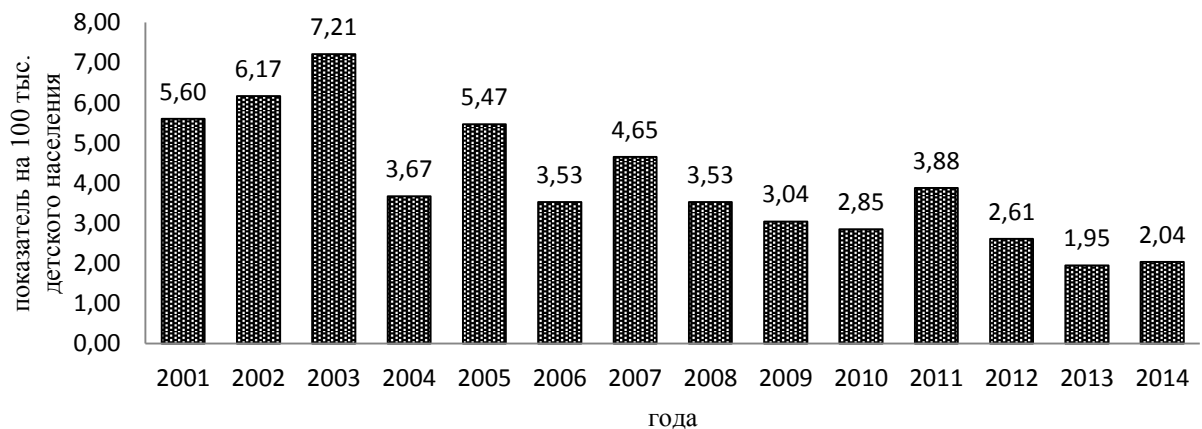


Рисунок 3 – Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ детей до 14 лет в Свердловской области (частично использованы данные, опубликованные Романенко В.В., 2012).

Наиболее высокий уровень был зарегистрирован в 2003 году – $7,2 \pm 1,0$ на 100 тыс. детского населения, наименьший в 2013 году – $2,0 \pm 0,5$ на 100 тыс. детского населения. Таким образом, за 14 лет наблюдения заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом среди детей до 14 лет снизилась, более чем в 2 раза, с показателя $5,6 \pm 0,9$ на 100 тыс. детей до показателя $2,0 \pm 0,5$ на 100 тыс. детского населения ($p < 0,05$), при среднегодовом темпе снижения 4,5%.

Случаи заболевания КВЭ регистрируются во всех возрастных группах детского населения, таблица 9.

Таблица 9 - Возрастная структура заболеваемости КВЭ среди детей до 14 лет (частично использованы данные, опубликованные Романенко В.В., 2012)

Год	Всего случаев, абс.	в том числе:					
		0-2 г. 11 мес. 29 дней		3 г. 1 мес.-6 лет 11 мес. 29 дней		7 лет 1 мес. -14 лет 11 мес. 29 дней	
		пок-ль на 100 тыс. детского населения	±m	пок-ль на 100 тыс. детского населения	±m	пок-ль на 100 тыс. детского населения	±m
2001	43	1,0	1,0	8,3	2,3	5,7	1,1
2002	45	0	-	5,7	1,9	7,2	1,2
2003	57	2,0	1,4	7,0	2,1	8,3	1,3
2004	29	2,0	1,4	3,2	1,4	4,2	0,9
2005	45	7,8	2,8	7,2	2,2	3,4	0,7
2006	22	1,6	1,1	3,9	1,6	4,1	1,1
2007	29	0,8	0,8	10,5	2,6	3,5	1,0
2008	22	6,3	2,2	2,6	1,3	2,9	0,9
2009	19	0	-	4,7	1,7	3,4	1,0
2010	18	0,7	0,7	4,6	1,6	2,9	1,0
2011	25	0	-	3,9	1,5	5,7	1,3
2012	16	2,6	1,3	3,9	1,5	1,5	0,7
2013	13	0	-	5,2	1,7	0,9	0,5
2014	14	3,2	1,4	3,0	1,2	0,9	0,5
СМУ	28	2,0 (ДИ 1,4; 2,6)		5,3 (ДИ 4,7; 5,9)		3,9 (3,3; 4,5)	

Наиболее неблагоприятная ситуация по заболеваемости КВЭ отмечена в возрастной группе 0-2 года (СМУ $2,0 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения (ДИ 1,4; 2,6), со среднегодовым темпом роста 9,5%), рисунок 4. Отмечен волнообразный характер многолетней заболеваемости с трехгодичным циклом, соответствующий до 2007 года цикличности всего населения и детей до 14 лет. Самый высокий уровень заболеваемости у детей 0-2 лет был зарегистрирован в 2005 г., 2008 г., 2014 г. и составлял 7,8; 6,3 и 3,2 на 100 тыс. детского населения, соответственно. В 2002 г., 2009, 2011 и 2013 гг. случаи заболевания клещевым вирусным энцефалитом в этой возрастной группе не регистрировались.

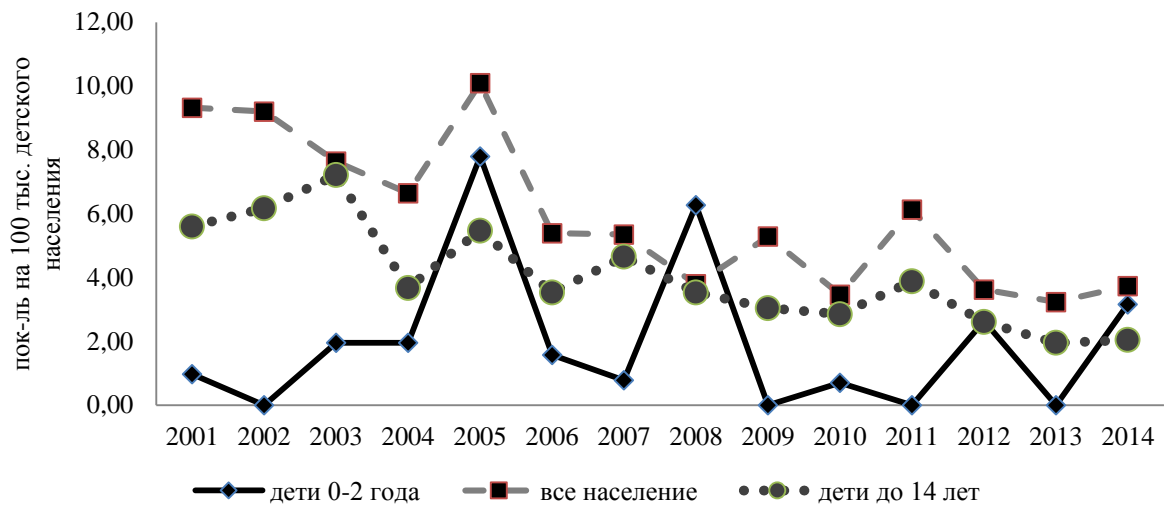


Рисунок 4 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ детей 0-2 лет в Свердловской области (пок-ль на 100 тыс. детского населения).

В группе детей 3-6 лет СМУ заболеваемости КВЭ самый высокий из всех групп детского населения ($5,3 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения (ДИ 4,7; 5,9) со среднегодовым темпом снижения 7,5%), соответствует показателю заболеваемости среди всего населения и взрослых ($p > 0,05$). До 2008 года заболеваемость носила выраженный волнообразный характер, были видны трехгодичные циклы, а с 2009 года кривая заболеваемости приобрела более сглаженный вид, рисунок 5.

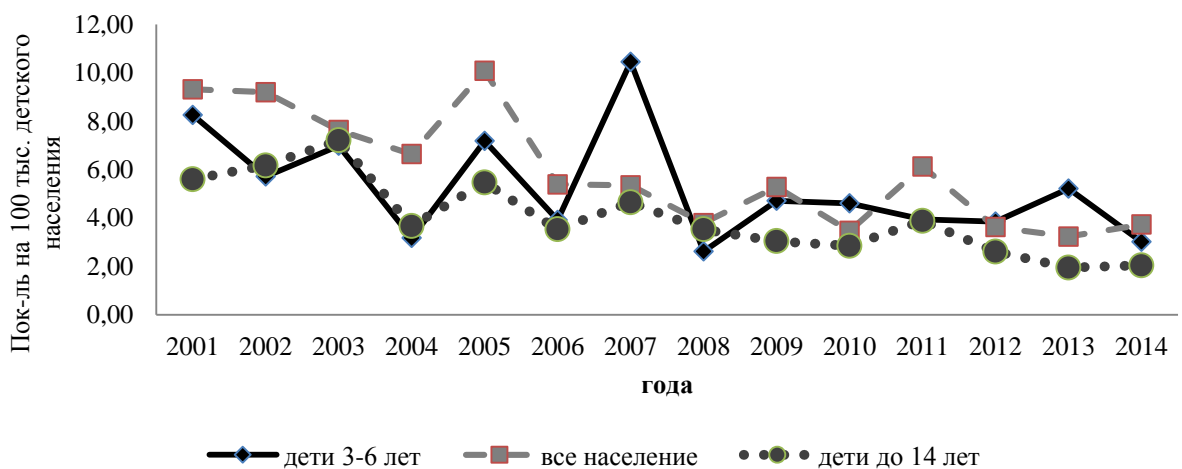


Рисунок 5 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ детей 3-6 лет в Свердловской области (пок-ль на 100 тыс. детского населения).

Цикличность заболеваемости КВЭ детей 3-6 лет соответствует цикличности в целом в группе детей до 14 лет. Высокие показатели заболеваемости регистрировались в 2001 г., 2005 г., 2007 г. и составляли 8,3; 7,2 и 10,5 на 100 тыс. детского населения, соответственно. За весь период наблюдения самый низкий показатель заболеваемости был зарегистрирован в 2008 г. – 2,6 на 100 тыс. детского населения.

У детей 7-14 лет среднемноголетний показатель заболеваемости КВЭ составляет $3,9 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения (ДИ 3,3; 4,5) с наибольшим, из всех групп детского населения, годовым темпом снижения – 13,4%. Уровень заболеваемости ниже, чем среди всего населения и взрослых в 1,5 и 1,6 раза, соответственно ($p < 0,05$). В период с 2001 по 2014 гг. заболеваемость носила волнообразный характер, хотя выраженность подъемов и снижения была более сглаженной, чем в группах детей 0-2 и 3-6 лет, рисунок 6.

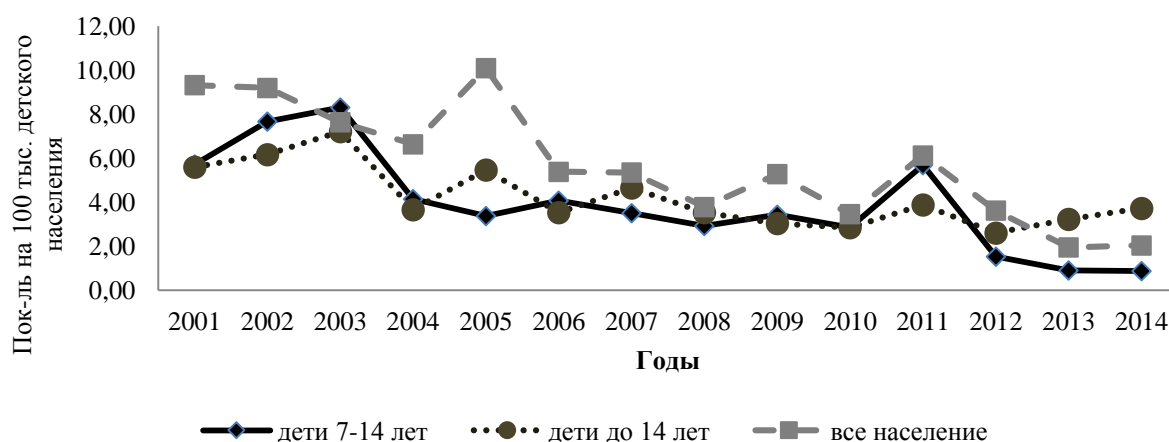


Рисунок 6 - Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ детей 7-14 лет в Свердловской области (пок-ль на 100 тыс. детского населения).

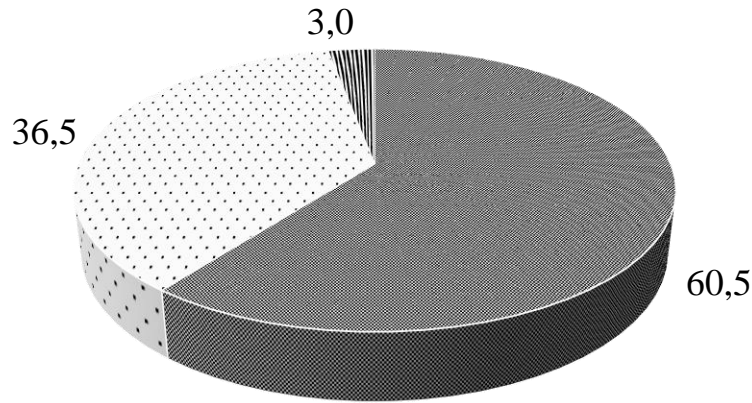
Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ детей в возрасте 7-14 лет была ниже заболеваемости всего населения ($p < 0,05$) и заболеваемости в целом в группе детей до 14 лет ($p > 0,05$). Последние 3 года уровень заболеваемости в данной группе ниже показателя 2 на 100 тыс. детского населения. За 14-летний период наблюдения самый высокий уровень заболеваемости зарегистрирован в

2003 г. - 8,3 на 100 тыс. детского населения, а самый низкий - в 2014 г. (0,9 на 100 тыс. детского населения).

Таким образом, Свердловская область относится к эндемичным территориям – число клещей достигает показателя 15,7 на фл/км, а зараженность клещей вирусом достигает 6,7%. Ежегодное количество лиц, пострадавших от укусов клещей, достигает более 56,0 тыс., из них 8,5 тыс. - это дети до 14 лет. Риску нападения клещей в равной мере подвержены, как взрослые, так и дети, в т.ч. дети до года. Среднемноголетний показатель пострадавших от укусов клещей среди детского населения превышал показатели взрослого населения, $p < 0,04$. Случаи заболевания клещевым вирусным энцефалитом регистрируются во всех возрастных группах детского населения, превышая среднероссийские в 1,8-3,1 раза, $p < 0,05$. Наиболее неблагоприятная ситуация по заболеваемости КВЭ в возрастной группе 0-2 года (СМУ $2,0 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения (ДИ 1,4; 2,6) со среднегодовым темпом роста - 9,5%) и в группе детей 3-6 лет (СМУ - $5,3 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения (ДИ 4,7; 5,9) при среднегодовым темпе снижения 7,5%). В группе детей школьного возраста зарегистрирован самый высокий среднегодовой темп снижения - 13,4%, при СМУ – $3,9 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения.

3.2. Клинические варианты течения клещевого вирусного энцефалита у детей

Проведенный анализ данных историй болезни и расширенных экстренных извещений, поданных на случаи заболевания клещевым вирусным энцефалитом у детей ($n = 395$), показал, что среди детей до 14 лет регистрировались все формы клещевого вирусного энцефалита: лихорадочная, менингеальная и очаговая. В многолетней динамике их доля составила $60,5 \pm 2,5\%$, $36,5 \pm 2,6\%$ и $3,0 \pm 0,8\%$, соответственно, рисунок 7.



※ Лихорадочная форма ∙ Менингеальная форма ≡ Очаговая форма

Рисунок 7 – Структура клинических форм клещевого вирусного энцефалита (%).

Анализируя истории болезни с лихорадочной формой заболевания КВЭ у детей до 14 лет 11 мес. 29 дней ($n = 245$ ребенок), было установлено, что при данной форме заболевания в 97,3% регистрируется общеинфекционный синдром (острое начало, повышение температуры до 39°C , вялость, головная боль, гиперемия слизистых зева, конъюнктивит, насморк). Инкубационный период при лихорадочной форме составляет $13,2 \pm 0,4$ дней. В анамнезе у детей наблюдается умеренно выраженный токсикоз и катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей (покраснение зева, небольшой отек, першение).

В эпидемический сезон клещевых инфекций у детей с клиникой гриппоподобных заболеваний проводится дифференциальная диагностика с обязательным забором крови на иммуноглобулины класса М к вирусу КЭ.

Лихорадочная форма заболевания протекает в легкой, реже среднетяжелой форме. У $97,2 \pm 2,1\%$ заболевших детей не зарегистрированы отклонения со стороны нервной системы. Наличие их у $2,8 \pm 0,7\%$ детей обусловлено имеющейся сопутствующей патологией нервной системы у ребенка. Именно у такой группы детей на высоте лихорадки отмечены клинические признаки ликворной гипертензии и раздражения мозговых

оболочек. Появление у ребенка головной боли, рвоты, менингеального комплекса, являлось показанием для проведения люмбальной пункции с диагностической целью. Исход заболевания КВЭ у всех детей с лихорадочной формой (n=245) благополучный, с полным клиническим выздоровлением без остаточных явлений, клинические симптомы купировались к 5-7 дню от начала заболевания.

Клинический пример: ребенок К. М., 1 год (27.06.2008 г.р.), проживающая в г. Екатеринбурге. Самообращение родителей в приемный покой инфекционного корпуса «Городской клинической больницы № 40» г. Екатеринбурга после получения результатов исследования крови на КВЭ. При осмотре в приемном покое: состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет, менингеальные знаки отсутствуют, ригидности затылочных мышц нет, симптом Кернига отрицательный, симптом Брудзинского отрицательный, мышечный тонус снижен, сухожильные рефлексы в норме, патологических рефлексов нет. Температура тела нормальная. Кожа бледная, тургор снижен, выделяется бледность носогубного треугольника. Увеличены миндалины I ст., чистые. При пальпации увеличены подчелюстные, передние и задние шейные, затылочные, подмышечные и паховые лимфоузлы, эластичные, плотные, безболезненные, до 1,0 см, подвижные, кожа над ними не изменена. Частота сердечных сокращений 108 в мин. Язык обложен налетом у корня. Печень выступает из-под края реберной дуги на +1,5 см. Из эпиданамнеза: ребенок против клещевого вирусного энцефалита не привит, присасывание клеща 10.05.10 г. в левую теменную область. Клещ был удален в тот же день, сдан на исследование (результат – обнаружен антиген вируса КЭ), поставлен ПИГ с профилактической целью в объеме 1,0 мл с титром 1/320. Родителями самостоятельно было принято решение сдать кровь ребенка для исследования на КВЭ: 15.05.10 г. (результат - отрицательный), 25.05.10 г. (IgM положительные). Ребенок был госпитализирован с диагнозом «КВЭ? ОРВИ?».

Ребенок осмотрен заведующим отделения 29.05.10 г.: состояние удовлетворительное, жалоб нет, активен, поведение адекватно возрасту, правильного телосложения, достаточного питания, аппетит не нарушен, температура тела нормальная. Кожа физиологической окраски, чистая. В месте укуса кожа не изменена. Зев чистый, не гиперемирован. Пальпируются единичные подчелюстные и передне-шейные лимфоузлы. В легких дыхание везикулярное, тоны сердца четкие, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный, правильной формы. Менингеальные симптомы отрицательные. Клинических проявлений клещевого вирусного энцефалита и лайм-боррелиоза нет.

Назначены: ПИГ в титре 1/320, супрастин.

Через сутки матерью был оформлен отказ от продолжения лечения и оформлена выписка из стационара.

Заключительный диагноз: клещевой вирусный энцефалит, легкая лихорадочная форма, острое течение.

За 14-летний период проанализировано 139 историй болезни детей с менингеальной формой КВЭ. Инкубационный период при данной форме заболевания составил $9,4 \pm 0,8$ дней, у всех детей острое начало болезни без предшествующего продромального периода. Начало заболевания с внезапного повышения температуры тела до фебрильных значений. На фоне повышения температуры тела у детей отмечается вялость, апатия, бледность кожных покровов, у части из них – гиперемия (62,9%), покраснение склер (78,9%), боли в мышцах и суставах (88,0%), увеличение лимфатических узлов на той же стороне тела, где был укус (96,8%). На фоне общеинфекционных симптомов отмечалась и неврологическая симптоматика: головная боль без определенной локализации (100%), усиливающаяся при повороте головы и движении глаз, сохраняющаяся более недели. Приступы головной боли нередко сопровождались рвотой в первые 1-2 дня (у 79,6%). У 14 детей с двухволновым течением заболевания диагностировано появление неврологической симптоматики на второй волне. При данной форме заболевания симптомы сохранялись 10-14 дней.

Клинический пример: ребенок К. Е., 7 лет (19.08.2002 г.р.), проживающая в г. Екатеринбурге. Заболела 15 июня 2010 г.: внезапно повысилась температура тела до 38°C, появилась головная боль. На вторые сутки, 16 июня, температура тела повысилась до 39°C, головная боль усилилась, присоединилась вялость, апатия, снижение аппетита. На третьи сутки симптомы сохранялись, была вызвана СМП и ребенок доставлен в приемный покой инфекционного корпуса «Городской клинической больницы № 40» г. Екатеринбурга. При осмотре в приемном покое: состояние средней тяжести за счет внутримозговой гипертензии, сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет, менингеальные знаки сомнительные, ригидности затылочных мышц нет, симптом Кернига отрицательный, симптом Брудзинского отрицательный, мышечный тонус удовлетворительный, сухожильные рефлексы в норме, патологических рефлексов нет. Кожа физиологической окраски. Увеличены миндалины I-II ст., чистые. При пальпации увеличены подчелюстные и задние шейные лимфоузлы, эластичные, безболезненные, 0,6 мм, подвижные, кожа над ними не изменена. Частота сердечных сокращений 100 в мин. Из эпиданамнеза: против клещевого вирусного энцефалита не привита, присасывание клеща отрицает, 11 июня ездила с родителями в соседний город, на прогулке в парке, со слов ребенка, 3 раза снимала с руки «жука». Ребенок был госпитализирован с диагнозом «менингит?».

За время нахождения в стационаре проведена спинномозговая пункция 18.06.10 г. – с диагностической целью, ликвор не получен; 19.06.10 г. – с диагностической целью (вытекал под давлением, взят объем 1,7 мл, бесцветный, прозрачный, цитоз – 102, нейтрофилы 30%, лимфоциты 70%, белок – 357); 06.07.10 г. – с целью контроля (вытекал нечастыми каплями, взят объем 1,3 мл, бесцветный, прозрачный, цитоз – 11, нейтрофилы 25%, лимфоциты 75%, белок – 157).

Взяты парные сыворотки крови для исследования на клещевой вирусный энцефалит и лайм-боррелиоз: 21.06.10 (к КВЭ: IgM положительные, Ig G

1/1600; к ЛБ: IgM отрицательные), 05.07.10 (к КВЭ: IgM положительные, Ig G 1/6400; к ЛБ: IgM отрицательные).

Исследование ликвора методом ПЦР на энтеровирусы – отрицательное.

Повышенная температура тела до 39°C сохранялась на протяжении первых пяти дней после госпитализации, в течение 6-7 дней температура тела снизилась до фебрильных значений, с 8 по 11 день температура тела не повышалась и с 12 по 16 день госпитализации вновь отмечено повышение до 37.6°C. С 17-го дня температура тела нормализовалась.

Неврологическая симптоматика и интоксикационный синдром сохранялись на протяжении 11-ти дней от момента госпитализации.

Ребенок был проконсультирован неврологом: из анамнеза развитие по возрасту, на учете у невролога не состояла. Заболевание началось остро с появления общемозговой и менингеальной симптоматики. При осмотре: череп округлой формы, взгляд фиксирует, лицо симметричное, реакция нормальная, рефлексы живые, чувствительность сохранена, координаторные пробы не нарушены, менингеальные симптомы отрицательные. Поставлен диагноз менингит неуточненной этиологии.

Назначено лечение: противоклещевой иммуноглобулин (титр 1/320 по 3 дозы ежедневно, в течение 2 дней), цефотаксим, цефтриаксон, диакарб, циннаризин, аспаркам, парацетам. На фоне проводимой терапии состояние улучшилось. На момент выписки состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляет, температура тела нормальная, менингеальные симптомы отсутствуют.

Заключительный диагноз: клещевой вирусный энцефалит, среднетяжелая менингеальная форма, острое течение.

Очаговая форма за анализируемый период зарегистрирована у 11 детей. При этой форме заболевания инкубационный период составил $7,5 \pm 0,4$ дней. У всех детей отмечены общие отягощающие факторы: укус в область головы или шеи, одновременное присасывание нескольких клещей, все дети непривиты против КЭ. Полиомиелитический вариант очаговой формы зарегистрирован у

пяти детей (45,4%): начало заболевания острое (апатия, вялость, повышение температуры тела до фебрильных значений на протяжении более двух недель), все дети отмечали боль в мышцах шеи, надплечий, сильную головную боль и многократную рвоту, на 2-3 день от момента заболевания развивались вялые парезы шейно-плечевой мускулатуры и рук, сухожильные рефлексy с рук не определялись, через две недели регистрировалась атрофия пораженных мышц. Нарушения двигательной сферы в виде двустороннего спастического пареза ног зарегистрированы у одного ребенка. У всех детей с данной формой даже после проведенного курса терапии сохранялась гипотония мышц, гипорефлексия. Энцефалитический вариант диагностирован у трех детей (27,3%): начало заболевания острое с подъема температуры тела до фебрильных значений, у одного ребенка тонико-клонические судороги, у двоих - неуверенность походки, отклонения при выполнении координаторных проб, неустойчивость в позе Ромберга, головокружение, тремор рук. У всех детей отмечалась сонливость, монотонность речи, сильная головная боль в лобной и затылочной областях, рвота. Неврологическая симптоматика сохранялась длительно, до трех недель. Менингоэнцефалитический вариант очаговой формы зарегистрирован у трех детей (27,3%): начало заболевания характеризовалось появлением лихорадки, апатии, сонливости. Ниже приведено подробное описание развития болезни у ребенка с данным вариантом очаговой формы.

Клинический пример: 28 апреля 2012 г. у больного В. З. 2011 года рождения (на момент укуса ребенку 6 месяцев), проживающего на территории Сысертского городского округа, зарегистрирован факт присасывания клеща в область головы (мочка левого уха). Клещ был удален родителями самостоятельно, на наличие вируса методом ПЦР исследован не был. В тот же день родители обратились на травматологический пункт ЛПУ, где ребенку был введен ПИГ с профилактической целью 0,5 мл с титром 1/160. Первые симптомы заболевания появились 11 мая 2012 года (инкубационный период составил 12 дней): повышение температуры тела до 39,6°C. Была вызвана

бригада СМП, предложена госпитализация, от которой родители отказались. 12 мая в 15 часов 30 минут ребенок был доставлен родителями самостоятельно в приемный покой инфекционного корпуса «Городской клинической больницы № 40» г. Екатеринбурга. При осмотре в приемном покое: состояние средней тяжести, положение активное, сознание ясное, очаговой неврологической симптоматики нет, менингеальных знаков нет, ригидности затылочных мышц нет, симптом Кернига отрицательный, симптом Брудзинского отрицательный, мышечный тонус удовлетворительный, сухожильные рефлексы в норме, патологических рефлексов нет; кожа физиологической окраски, увеличены подчелюстные лимфатические узлы, при пальпации безболезненные. Ребенок госпитализирован, назначен постельный режим, в лечении: цефотаксим, ПИГ.

Спустя сутки после госпитализации – 13.05.12 г. в 15 ч. 20 мин., у больного появились судороги левой половины тела (глаз, губы, рука, нога), ребенок во время судорог, продолжавшихся несколько секунд, находился в сознании, после отмечена вялость. Для осмотра немедленно был вызван врач и ребенок переведен в реанимационно-анестезиологическое отделение. В тот же день в 19 час. 00 мин. отмечено ухудшение состояния, повторный судорожный синдром и уже с нарушением сознания.

Проведено исследование ликвора 13.05.12 г.: взят объем 1,0 мл, ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз - 206, белок – 565 г/л, сахар – 2,8 ммоль/л, нейтрофилы - 45%, лимфоциты - 55%.

14.05.12 г. назначена консультация невролога: состояние оценивалось, как тяжёлое за счет поражения ЦНС. Большой родничок напряжен, сухожильные рефлексы высокие, зона рефлекторная расширена, мраморность кожи, менингеальные симптомы слабо положительные, чувствительность не изменена. Проведен консилиум и принято решение о переводе ребенка на ИВЛ.

Состояние ребенка в динамике наблюдения ухудшалось, периодически регистрировались миоклонии слева, глубина комы до II ст., при ослаблении седации появлялись приступы генерализованных судорог с нарушением ритма дыхания; сохранялась очаговая симптоматика по типу левостороннего

гемипареза центрального генеза; на интенсивные внешние раздражители не реагировал; двигательная активность отсутствовала. 20 мая проведено повторное пунктирование: взят объем 1,5 мл, ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз - 184, белок – 782 г/л, сахар – 1,4 ммоль/л, нейтрофилы - 13%, лимфоциты - 82%, макрофаги – 5%.

27.05.12 г. кома II-III ст., отменена седативная терапия, при сохранении противосудорожной; двигательные реакции отсутствуют, на болевые раздражители не реагирует.

03.06.12 г. спонтанно открывает глаза, взгляд не фиксирует, монотонный крик, тремор подбородка, двигательная активность угнетена. Отключение от респиратора, ребенок экстубирован, находится в кислородной палатке, дыхание спонтанное.

04.06.12 г. при пунктировании взят объем 1,0 мл, ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз - 13, белок – 662 г/л, сахар – 2,6 ммоль/л, нейтрофилы - 40%, лимфоциты - 60%.

05.06.12 г. взгляд не фиксирует, тетраплегия, атония верхних конечностей, сухожильные рефлексy с рук не вызываются; мышечный тонус ног снижен, значительно снижены сухожильные рефлексy. Отсутствует спонтанная двигательная активность.

Проведен ИФА крови на клещевой вирусный энцефалит: 14.05.12 г. IgM положительные, Ig G 1/100; 28.05.12 г. IgM положительные, IgG 1/200. Исследование крови на лайм-боррелиоз отрицательное.

Заключительный диагноз: клещевой вирусный энцефалит, тяжелая менингоэнцефалитическая форма, острое течение.

Для дальнейшей реабилитации больной был переведен в неврологическое отделение областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга.

При проведении ретроспективного анализа летальности от клещевого вирусного энцефалита среди детей до 14 лет, проживающих на территории Свердловской области, за 14-летний период зарегистрировано два летальных исхода: в 2003 году у ребенка 11 лет и в 2014 г. у ребенка 5 лет.

Клинический пример: 19 мая 2014 г. у больного К. А. 2009 года рождения, проживавшего на территории г. Нижний Тагил, родителями отмечено резкое повышение температуры тела до 39°C. Укус ребенка клещом родителями отрицался, за две недели до начала заболевания семьей выезжали за город. Родителями оформлен отказ от прививки против КВЭ. В день заболевания за медицинской помощью не обращались, самостоятельно принято жаропонижающее. 20 мая повышение температуры тела до 40°C, вызван участковый педиатр. Поставлен диагноз: острый фарингит, назначено симптоматическое лечение. 21 мая на фоне не снижающейся температуры тела родителями отмечены судороги, за медицинской помощью не обращались, продолжали назначенное лечение. 22 мая у ребенка однократная рвота, вялость, сонливость, заторможенность. 23 мая – потеря сознания, вызвана бригада СМП, ребенок госпитализирован в реанимационное отделение г. Нижний Тагил с диагнозом: «Пищевое отравление неуточненной этиологии? Вирусный менингит неуточненной этиологии?». 24 мая у ребенка - кома. 25 мая принято решение о переводе в г. Екатеринбург в реанимационное отделение детского городского центра клещевых инфекций. 28 мая в 5-00 констатирована смерть. Направительный диагноз на вскрытие: «Острый токсический гепатит, вызванный передозировкой салицилатов и парацетамола – синдром Рейе. Клещевой вирусный энцефалит».

Проведено исследование крови методом ИФА 26 мая на клещевые инфекции, результат получен 28 мая: КВЭ Ig M положительный, IG G отрицательный; на лайм - боррелиоз Ig M и IG G отрицательные.

Судебно-медицинский диагноз: комбинированное основное заболевание - 1. острая токсическая дистрофия печени, моноцеллюлярные некрозы гепатоцитов с явлениями холестаза, выраженная паренхиматозная средне-мелкокапельная жировая, баллонная и гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов, слабовыраженный гепатит, повышение уровня трансаминаз, обнаружение лекарственных препаратов в биологических жидкостях (результат химико-токсикологического исследования биологических жидкостей от

26.05.14 г. «Салицилаты, парацетамол – присутствуют»; исследования мочи от 25.05.14 г. «присутствуют бензодеазепины»). 2. Клещевой вирусный энцефалит, очаги псевдоламинарного некроза и очаговый энцефалит субкортикальных отделов головного мозга, единичные переваскулярные субкортикальные и внутримозговые геморрагии, отек мягкой мозговой оболочки, отечно-дистрофические изменения вещества с очаговой демиелинизацией, отек мягкой мозговой оболочки спинного мозга.

Таким образом, приведенные клинические примеры подтверждают, что КВЭ и в современный период сохраняет черты тяжелой нейроинфекции - на долю менингеальной формы в отдельные годы приходится 50,0% и более: 2002, 2010 и 2013 гг., 51,16%, 50,0%, 53,85%, соответственно. Продолжает регистрироваться очаговая форма по 1-2 случая в год, исключением стали 2005, 2006, 2008 и 2013 гг.

3.3. Особенности клинической картины у детей, привитых и непривитых против клещевого вирусного энцефалита

Для оценки клинической эффективности вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита нами была проанализирована многолетняя структура клинических форм у детей до 14 лет, привитых (n= 59) и непривитых против КВЭ (n=336), таблица 10, 11, 12.

У детей, непривитых против КВЭ, регистрируются все формы заболевания: лихорадочная (n=192 ребенка), менингеальная (n=133 ребенок) и очаговая (n=11 детей). Доля лихорадочной формы в общей структуре клинических форм у непривитых детей составила 57,14%, по среднемноголетним данным ежегодно $14 \pm 1,9$ детей переносят заболевание в данной форме, что выше чем среди привитых в 3,5 раза, $p < 0,001$, таблица 10.

На долю менингеальной формы у непривитых приходится 39,6%. Ежегодно $10 \pm 1,2$ непривитых детей переболевает КВЭ с развитием

менингеальной формы (по данным СМУ), что выше, чем у привитых детей в 10 раз, $p < 0,001$, таблица 11.

Таблица 10 – Динамика встречаемости лихорадочной формы у детей

год	Непривитые дети		Привитые дети		p
	абс.	% от непривитых детей	абс.	% от привитых детей	
2001	19	51,4	5	83,3	>0,05
2002	15	41,7	5	71,4	>0,05
2003	32	71,1	11	91,7	>0,05
2004	15	62,5	5	100,0	=0,01
2005	22	62,9	9	90,0	=0,05
2006	11	61,1	4	100,0	=0,01
2007	16	61,5	2	66,7	>0,05
2008	13	68,4	3	100,0	=0,05
2009	10	58,8	2	100,0	=0,01
2010	9	50,0	0	-	=0,01
2011	10	47,6	4	100,0	=0,001
2012	8	53,3	1	100,0	=0,01
2013	5	41,7	1	100,0	=0,01
2014	7	53,9	1	100,0	=0,01
Итого	192	57,1	53	89,8	<0,01
СМУ	14±1,9 (ДИ 12; 16)		4±0,8 (ДИ 3; 5)		<0,001

Следует отметить, что у непривитых детей менингеальная форма регистрируется ежегодно, достигая в отдельные годы 17-20 случаев.

Доля очаговой формы в общей структуре клинических форм клещевого вирусного энцефалита составила 3,3%, по среднемноголетним данным ежегодно переболевает в тяжелой и крайне тяжелой форме $1\pm 0,2$ ребенок, в то время, как у привитых не было ни одного случая заболевания за весь период наблюдения, таблица 12. В 2003 и 2011 годах было зарегистрировано наибольшее количество случаев очаговых форм КВЭ - по два ежегодно.

Таким образом, у любого ребенка, непривитого против КВЭ и проживающего на эндемичной территории, риск развития менингеальной и очаговой форм заболевания после укуса клещом, инфицированным вирусом КЭ, остается крайне высоким.

Таблица 11 – Динамика встречаемости менингеальной формы у детей

год	Непривитые дети		Привитые дети		р
	абс.	% от непривитых детей	абс.	% от привитых детей	
2001	17	46,0	1	16,7	>0,05
2002	20	55,6	2	28,6	>0,05
2003	11	24,4	1	8,3	>0,05
2004	8	33,3	0	-	=0,05
2005	13	37,1	1	10,0	>0,05
2006	7	38,9	0	-	=0,05
2007	9	34,6	1	33,3	>0,05
2008	6	31,6	0	-	=0,05
2009	6	35,3	0	-	=0,05
2010	9	50,0	0	-	=0,01
2011	9	42,9	0	-	=0,01
2012	6	40,0	0	-	=0,05
2013	7	58,3	0	-	=0,01
2014	5	38,5	0	-	=0,01
Итого	133	39,6	6	10,2	<0,001
СМУ	10±1,2 (ДИ 8; 11)		0		<0,001

Таблица 12 – Динамика встречаемости очаговой формы у детей

год	Непривитые дети		Привитые дети		р
	абс.	% от непривитых детей	абс.	% от привитых детей	
2001	1	2,7	0	-	>0,05
2002	1	2,8	0	-	>0,05
2003	2	4,4	0	-	>0,05
2004	1	4,2	0	-	>0,05
2005	0	-	0	-	-
2006	0	-	0	-	-
2007	1	3,9	0	-	>0,05
2008	0	-	0	-	-
2009	1	5,9	0	-	>0,05
2010	0	-	0	-	-
2011	2	9,5	0	-	>0,05
2012	1	6,7	0	-	>0,05
2013	0	-	0	-	-
2014	1	7,7	0	-	>0,05
Итого	11	3,3	0	-	<0,01
СМУ	1±0,2 (ДИ 0; 1)		0		>0,05

Дети, привитые против КВЭ, достоверно чаще переносят заболевание в более легкой форме – преимущественно в лихорадочной. За четырнадцать лет наблюдения менингеальная форма была зарегистрирована у шести детей (10,2%) и у 53 – лихорадочная (89,8%).

Ежегодно $4 \pm 0,8$ привитых ребенка переболевает КВЭ в лихорадочной форме (повышение температуры тела до субфебрильных значений, отсутствие неврологической симптоматики, регресс симптомов в течение 5 дней), таблица 10.

Менингеальная форма КВЭ у привитых детей с 2008 года не регистрируется, таблица 11.

Резюмируя сказанное, следует подчеркнуть - клещевой вирусный энцефалит сохраняет черты природно-очаговой инфекции: характерна весенне-летняя сезонность, цикличность развития эпидемического процесса, доминирование трансмиссивного пути передачи, высокая восприимчивость детского населения (ежегодно на травматологические пункты обращается за медицинской помощью по поводу присасывания клещей более 8 тыс. детей; уровень заболеваемости детского населения области, превышает российские показатели в 1,8-3,1 раза, $p < 0,05$; наиболее неблагоприятная ситуация у детей 0-2 лет (при СМУ $2,0 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения среднегодовой темп роста составляет 9,5%); зависимость длительности инкубационного периода от формы болезни (при лихорадочной форме длительность составляет $13,2 \pm 0,4$ дней, при очаговой - $7,5 \pm 0,4$ дней). Привитые дети в $89,8 \pm 3,9\%$ переносят КВЭ в лихорадочной форме, при этом у непривитых в $42,9 \pm 2,7\%$ заболевание протекает с поражением нервной системы, что требует длительного периода реабилитации, значительных затрат на лечение [150, 161, 166].

Глава 4

Оценка эффективности тактики вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита у детей с 12-месячного возраста

4.1. Оценка клинической и эпидемиологической эффективности вакцинации детей против клещевого вирусного энцефалита

Для оценки клинической и эпидемиологической эффективности противоклещевых вакцин на территории Свердловской области были проведены многолетние наблюдения (2001-2014 гг.) в когортах привитого и непривитого детского населения. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом рассчитывалась на 100 тыс. привитого и непривитого детского населения.

За четырнадцать лет клещевым вирусным энцефалитом переболело 336 непривитых и 59 детей, привитых против КВЭ. Удельный вес привитых в общей структуре заболевших клещевым вирусным энцефалитом за изучаемый период уменьшился с 22,2% (2005 год – заболело 10 привитых и 35 непривитых детей) до 6,3% (2012 год – заболел 1 привитой и 15 непривитых детей).

У детей до 14 лет, непривитых против КВЭ, средний многолетний показатель заболеваемости составил $9,8 \pm 1,5$ на 100 тыс. непривитых детей, что в 5,1 раз выше, чем у привитых детей ($p < 0,001$). Самый высокий показатель заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом среди непривитых детей зарегистрирован в 2003 году - 22,6 на 100 тыс. непривитого детского населения, тогда как у привитых - не превышала 6,7 на 100 тыс. привитого детского населения ($p < 0,05$), ИЭЭ между непривитыми и привитыми детьми составил 3,4, КЭЭ – 70,3%, рисунок 8. Самый низкий уровень заболеваемости среди непривитых детей был зарегистрирован в 2009 году – 5,2 на 100 тыс. непривитого детского населения, ИЭЭ - 6,5 раз (в группе привитых детей

показатель заболеваемости составил 0,8 на 100 тыс. привитых детей, $p < 0,001$), КЭЭ - 84,6%.

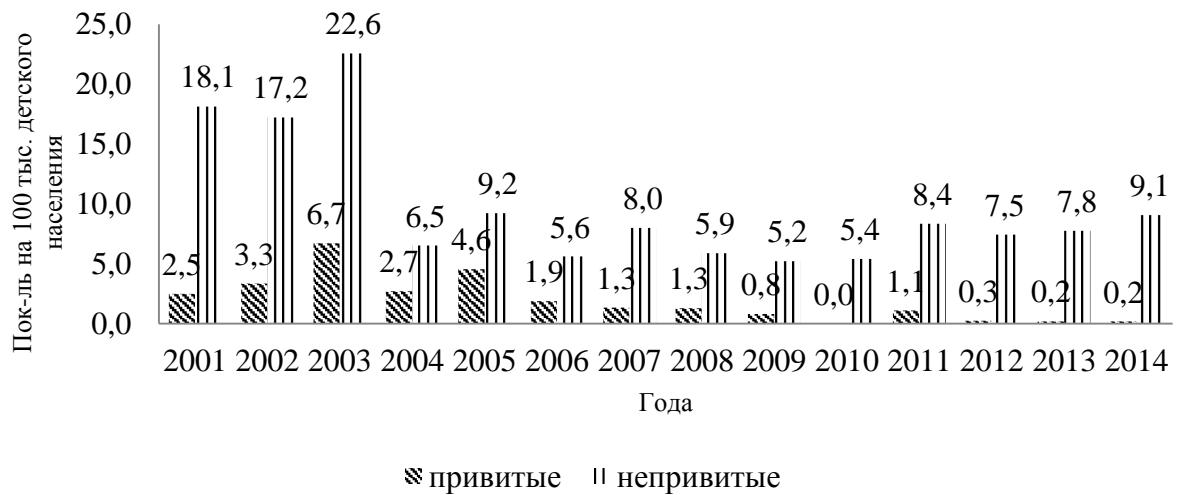


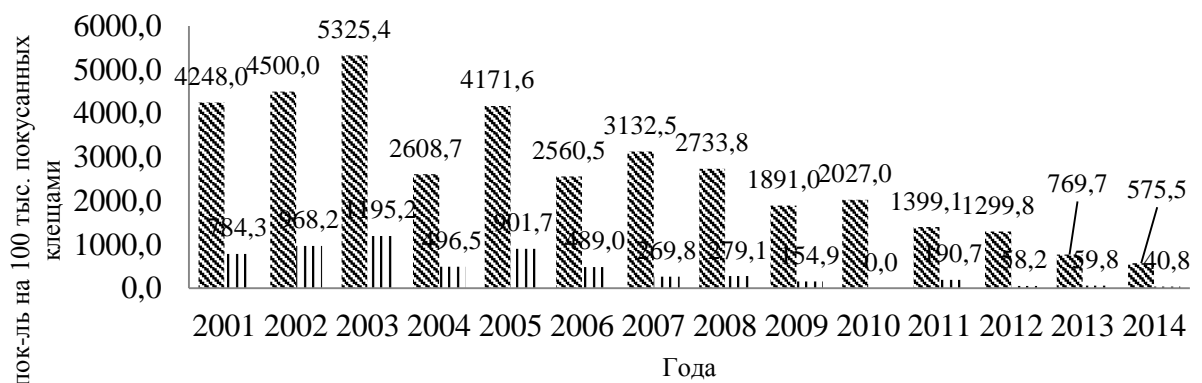
Рисунок 8 - Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом среди привитых и непривитых детей до 14 лет в 2001-2014 гг.

В 2014 году заболеваемость у непривитых детей составила 9,1 на 100 тыс. непривитого детского населения, при этом разница с привитыми детьми была максимальной - 47,3 раз (0,2 на 100 тыс. привитых детей), $p < 0,001$, КЭЭ – 97,9%. В сравнении с 2001 годом заболеваемость КВЭ у непривитых детей снизилась в 2,0 раза, при среднегодовом темпе снижения 5,2%, $p < 0,05$.

За 14 лет переболело 59 детей, привитых против клещевого вирусного энцефалита. СМУ показатель заболеваемости составил $1,9 \pm 0,5$ на 100 тыс. привитого детского населения. Среди детей до 14 лет, привитых против клещевого вирусного энцефалита и заболевших, уровень заболеваемости не превышал 6,7 на 100 тыс. привитых детей. Начиная с 2006 года, показатель заболеваемости не превышает 2 на 100 тыс. привитого детского населения, а в 2009, 2012-2014 гг. - менее 1 на 100 тыс. привитого детского населения, рисунок 8. В 2010 году среди привитых не было зарегистрировано ни одного случая заболевания КВЭ. За четырнадцать лет заболеваемость КВЭ в группе привитых детей снизилась в 13,2 раз при среднегодовом темпе снижения 18,0%,

$p < 0,001$. Коэффициент эпидемиологической эффективности за 14-летний период увеличился с 86,1% (2001 г.) до 97,9% (2014 г.).

Была проанализирована заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом среди привитых и непривитых детей до 14 лет в пересчете на 100 тыс. укушенных клещами, имеющих в анамнезе сведения о профилактических прививках, и на 100 тыс. укушенных, но непривитых против КВЭ, рисунок 9.



▨ дети непривитые, имеющие в анамнезе укус клеща

▤ дети привитые, имеющие в анамнезе укус клеща

Рисунок 9 - Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом среди детей до 14 лет, укушенных клещами и привитых, укушенных клещами и непривитых.

При анализе не учитывались результаты исследования клеща на клещевой вирусный энцефалит, все клещи рассматривались, как «потенциально инфицированные вирусом КЭ».

Как видно из рисунка 9, разница в заболеваемости привитых и непривитых детей до 14 лет, укушенных клещами, существенна, различия достоверны (2001 г. привитые болели в 5,4 раза реже, чем непривитые, $p < 0,001$; 2008 г. - 9,8 раз, $p < 0,001$; 2012 г. - 22,3 раза, $p < 0,001$; 2014 г. – 14,1 раз, $p < 0,001$).

Среди детей до 14 лет, укушенных клещами, но привитых против клещевого вирусного энцефалита, самый высокий уровень заболеваемости был

зарегистрирован в 2003 году (1195,2 на 100 тыс. детей, укушенных клещами и привитых), самый низкий в 2014 году (40,8 на 100 тыс. детей, укушенных клещами и привитых). Привитые дети болели в 6,3 раз реже КВЭ, чем дети, укушенные клещами, но непривитые (СМУ 420,6±105,4 ДИ 315,2; 526,0).

Среди детей, укушенных клещами, но непривитых против КВЭ, СМУ составил 2660,2±391,5 на 100 тыс. непривитых детей (ДИ 2268,7; 3051,6); самый высокий показатель заболеваемости был зарегистрирован также в 2003 году (5325,4±772,4 на 100 тыс. детей, укушенных клещами и незащищенных).

Таким образом, дети, получившие полный курс прививок, болеют в 2,0 – 47,3 раз реже, чем непривитые, $p < 0,001$. КЭЭ вакцинопрофилактики в 2014 году составил 97,9%.

4.2. Профилактическая эффективность тактики вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита у детей с 12- месячного возраста

В реализации программы вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита, начавшейся в 1995 году, было выделено два периода.

В первый период (с 1995 по 2000 год включительно) иммунизация детского населения против клещевого вирусного энцефалита проводилась по желанию родителей и обязательность прививок не регламентировалась.

Во второй период с 2001 по 2014 год вакцинация детского населения проводилась планоно в рамках регионального календаря профилактических прививок. Четырнадцатилетний период иммунопрофилактики клещевого вирусного энцефалита детского населения реализован в два этапа с разными тактиками иммунизации.

На первом этапе с 2001 г. по 2008 г. - применялась тактика плановой иммунизации детского населения с 7-летнего возраста, в рамках реализации календаря обязательных профилактических прививок Свердловской области (календарь профилактических прививок школьника, от 30.11.2001 г. № 524-П).

Включение прививок против клещевого вирусного энцефалита в региональный календарь профилактических прививок обеспечило регламентированное проведение вакцинации, состоящей из двух прививок с интервалом в шесть месяцев, среди детей семи лет (учащихся первых классов), с получением первой ревакцинирующей дозы в восемь лет и последующих ревакцинаций в одиннадцать, четырнадцать и семнадцать лет. В результате проведения такой тактики иммунизации ребенок за время обучения в школе получал полный курс вакцинирующих (две прививки) и четыре ревакцинирующих прививки.

На втором этапе вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита детского населения в Свердловской области с 2009 по 2014 год включительно была внедрена тактика плановой иммунизации детей с 12-месячного возраста, регламентированная региональным календарем профилактических прививок Свердловской области (от 24.11.2008 г. № 2095-П, № 01-01-01-01/453 и от 17.11.2011 г. № 1265-п, № 01-01-01-01/620). В соответствии с данным календарем вакцинация, состоящая из двух прививок, проводилась в двенадцать и четырнадцать месяцев, первая ревакцинирующая прививка в двадцать шесть месяцев, а отдаленные ревакцинации - в пять, восемь, одиннадцать, четырнадцать и семнадцать лет (за время обучения в школе он получал четыре ревакцинирующие дозы). Следует отметить, что при данной тактике, в отличие от первой, ребенок, поступающий в первый класс школы, уже имеет полный курс профилактических прививок и защищен перед летней оздоровительной кампанией.

За время реализации первого этапа программы вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита (2001-2008 год) с тактикой плановой иммунизации детей 7-14 лет доля привитых детей в этой группе к концу 2008 года составила 86,2%, при этом охват детей в возрасте 7 лет увеличился с 27,8% до 46,5%.

В динамике заболеваемости КВЭ детей 7-14 лет за восьмилетний период зарегистрировано снижение с показателя 5,7 до 2,9 на 100 тыс. детского населения, $p < 0,05$. Средний многолетний уровень заболеваемости составил

4,9±0,7 на 100 тыс. контингента, что в 3,8 раза ниже СМУ заболеваемости аналогичного восьмилетнего периода с 1993 по 2000 года (18,5±3,9 на 100 тыс. контингента), когда иммунизации проводилась во вне календарные сроки ($p<0,001$). Как видно из рисунка 10 увеличение охвата прививками повлияло на снижение уровня заболеваемости КВЭ, $p<0,05$.

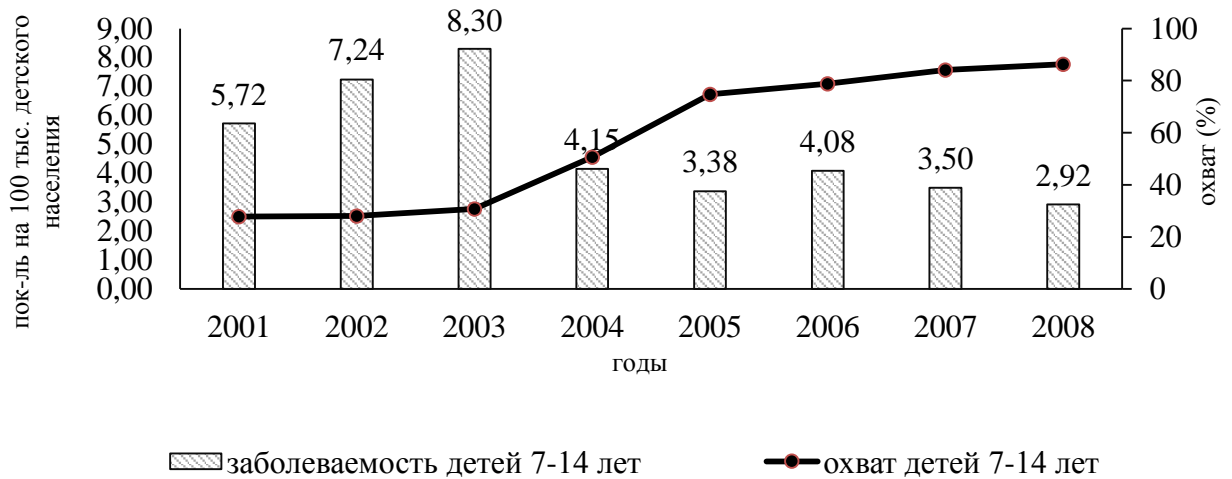


Рисунок 10 – Динамика заболеваемости КВЭ и охвата прививками у детей 7-14 лет при первой тактике иммунизации.

При данной тактике иммунизации в группе детей 1-6 лет прививки против КВЭ проводились по желанию родителей (и в основном в группе 3-6 лет), охват к концу 2008 года не превышал 10,9%, рисунок 11. СМУ заболеваемости у детей 1-6 лет составил 5,2±0,7 на 100 тыс. детей, что в 2,5 раза ниже уровня аналогичного 8-летнего периода (1993-2000 год) (13,0±1,7 на 100 тыс. детского населения), $p<0,001$. В возрастной группе 1-2 года заболеваемость в период 2001-2008 года соответствовала уровню 1993-2000 года – 3,3±1,4 и 3,9±0,6 на 100 тыс. детского населения, соответственно.

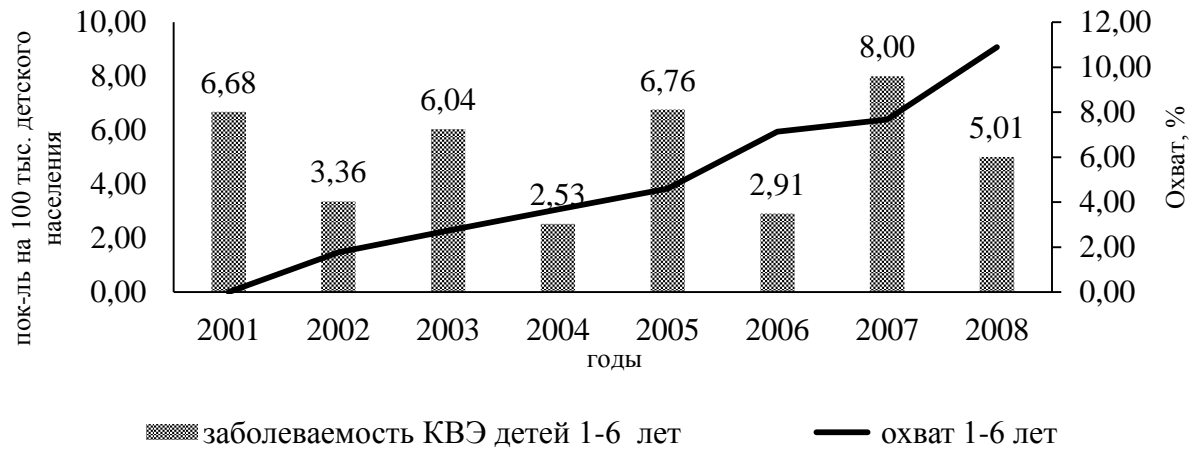


Рисунок 11 – Динамика заболеваемости КВЭ и охвата прививками у детей 1-6 лет при первой тактике иммунизации.

На втором этапе реализации программы вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита (2009-2014 год) с тактикой плановой иммунизации детей с 12-месячного возраста удалось увеличить охват прививками не только у детей дошкольного возраста (с 10,9% до 46,8%, доля привитых детей в возрасте один год увеличилась до 18,0%, детей 3-6 лет – 67,8%), но и школьного (с 86,2% до 92,0%), рисунок 12.



Рисунок 12 - Охват прививками против клещевого вирусного энцефалита в Свердловской области детей в 2014 году.

Проведение плановой иммунизации с 12-месячного возраста, регламентированной региональным календарем профилактических прививок,

повлияло на снижение заболеваемости во всех возрастных группах детского населения.

За шесть лет реализации второй тактики СМУ заболеваемости детей 1-6 лет составил $3,3 \pm 0,1$ на 100 тыс. детского населения, рисунок 13, что в 1,6 раза ниже периода первой тактики (2001 – 2008 гг., $p < 0,05$) и в 3,9 раза - периода 1993-2000 гг., $p < 0,001$.

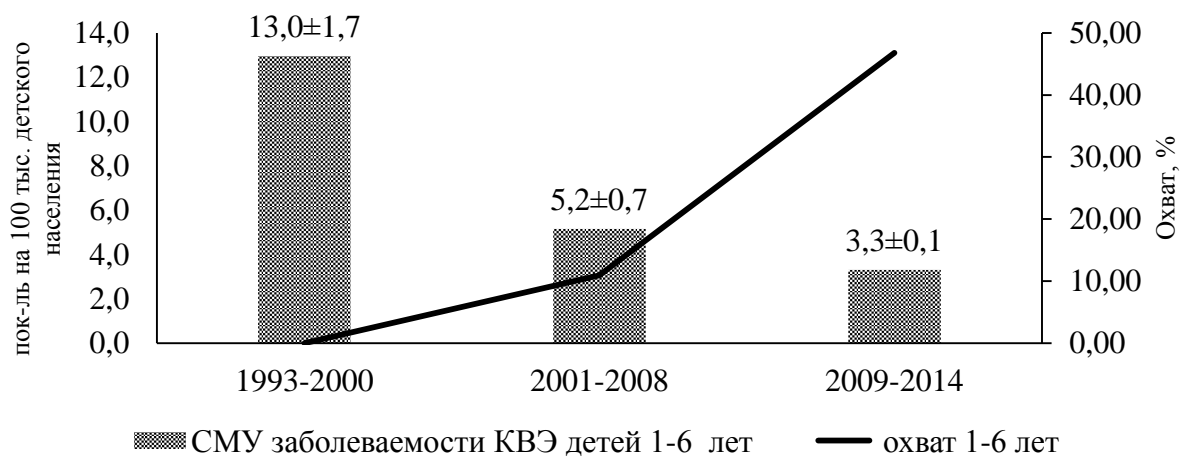


Рисунок 13 – Динамика заболеваемости КВЭ и охвата прививками детей 1-6 лет.

Заболеваемость КВЭ у детей 1-2 лет снизилась в 3 раза, $p < 0,01$ (СМУ $1,2 \pm 0,7$ на 100 тыс. детского населения), у детей 3-6 лет в 2,8 раза, $p < 0,001$ (СМУ $4,2 \pm 0,3$ на 100 тыс. детского населения), рисунок 14.

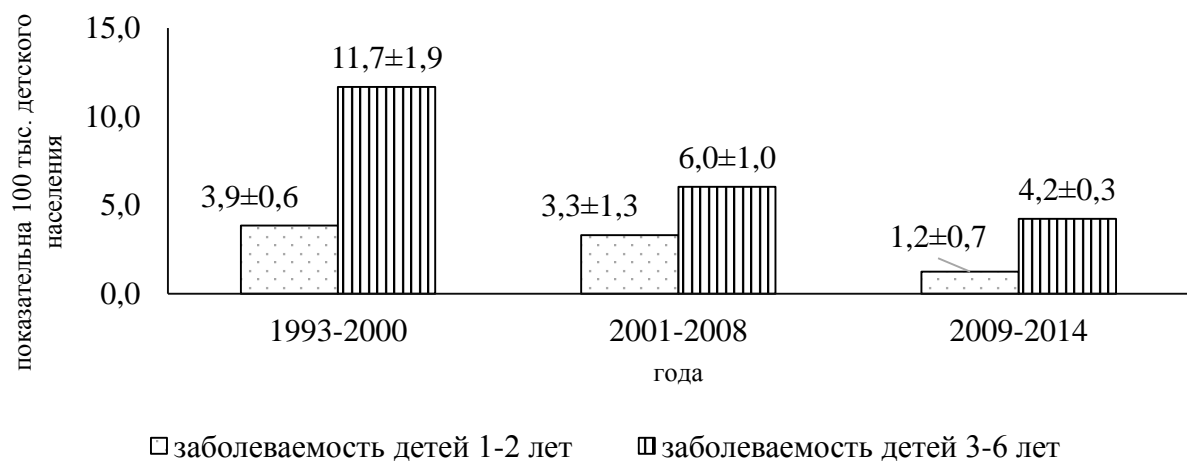


Рисунок 14 – Динамика заболеваемости КВЭ у детей 1-2 и 3-6 лет.

У детей 7-14 лет при второй тактике вакцинации охват прививками против КВЭ увеличился к 2014 году до 92,0%, что привело к дальнейшему снижению заболеваемости - СМУ составил $2,6 \pm 0,8$ на 100 тыс. детского населения, что ниже СМУ периода 1993 – 2000 года в 7,3 раз ($p < 0,001$) и в 1,9 раза ($p < 0,001$) периода 2001-2008 года, рисунок 15. В 2014 году заболело всего 3 ребенка данного возраста (все были непривиты).

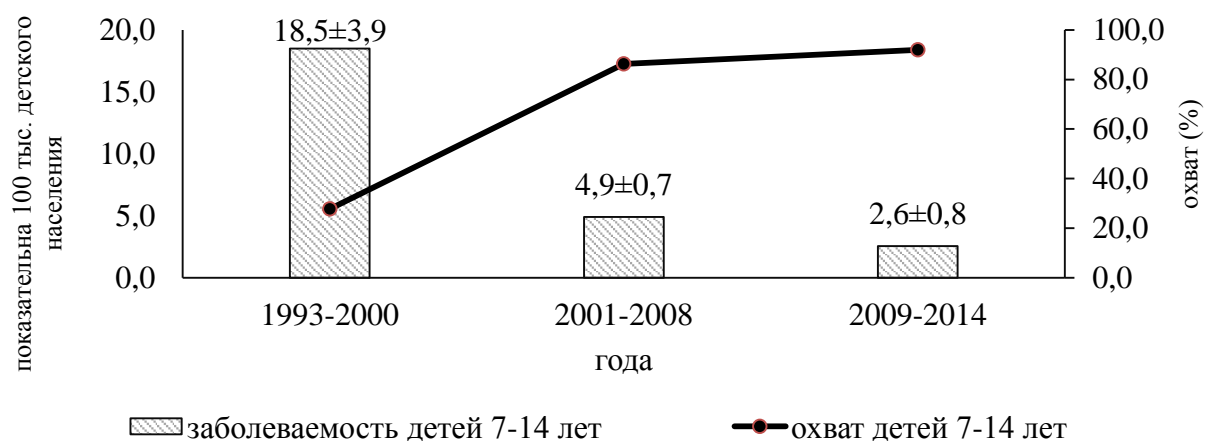


Рисунок 15 – Динамика заболеваемости КВЭ и охвата прививками у детей 7-14 лет.

Таким образом, на территории с высокой степенью эндемичности дети всех возрастных групп подвержены высокому риску заболевания клещевым вирусным энцефалитом. Вакцинопрофилактика является высокоэффективным средством защиты от заболевания – КЭЭ в 2014 году составил 97,9%, по данным многолетних наблюдений показатель заболеваемости среди привитых детей в 5,1 раза ниже ($1,9 \pm 0,5$ на 100 тыс. привитого детского населения), чем у непривитых ($9,8 \pm 1,5$ на 100 тыс. непривитого детского населения), $p < 0,001$. Непривитые дети переносят заболевание КВЭ в менингеальной и очаговой форме в $42,9 \pm 2,7\%$, тогда как у привитых на долю менингеальной формы приходится $10,2 \pm 3,9\%$, не регистрируются очаговые формы.

Тактика плановой иммунизации детей с 12-месячного возраста, реализуемая с 2009 года, позволила увеличить охват прививками у детей 1-6

лет и 7-14 лет, снизить заболеваемость во всех возрастных группах. У детей раннего и дошкольного возраста охват прививками к 2014 году составил 46,8%, СМУ заболеваемости за 2009-2014 год ($3,3 \pm 0,1$ на 100 тыс. детского населения) снизился в 1,6 раза в сравнении со СМУ периода 2001 - 2008 года ($p < 0,05$) и в 3,9 раза СМУ 1993-2000 года ($p < 0,001$). Дети школьного возраста к 2014 году охвачены прививками на 92,0%, СМУ заболеваемости составил $2,6 \pm 0,8$ на 100 тыс. контингента, что ниже СМУ 1993 – 2000 года в 7,3 раз и в 1,9 раза 2001-2008 года, $p < 0,001$. При данной тактике вакцинации дети 7-8 лет, поступая в первый класс, уже защищены на 70-80%, что позволяет снизить риск возникновения заболевания при посещении летних оздоровительных учреждений, парков и лесов.

Получены убедительные доказательства наибольшей эффективности тактики плановой вакцинации детей с 12-месячного возраста, регламентируемой календарем профилактических прививок.

Глава 5

Оценка безопасности и иммунологической эффективности вакцин против клещевого вирусного энцефалита у детей

Для иммунизации детского населения Свердловской области применяются три вакцины, разрешенные к применению в Российской Федерации: вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая («московская сухая»), Россия, «ФСМЕ - ИММУН», Австрия, вакцина «Энцекур», Германия.

Вакцина «московская сухая» до 2012 г. была разрешена к применению с возраста 3-х лет в объеме 0,5 мл (единый для детей и взрослых). В 2012 году в производстве данного препарата произошли изменения: изменилась форма препарата, а также появился объем 0,25 мл с уменьшенным содержанием антигена, вакцина была переименована - «Клещ-Э-Вак», изменился возраст начала проведения иммунизации - с двенадцати месяцев. За время применения препарат зарекомендовал себя с положительной стороны, однако при первичной иммунизации детей до 10 лет в объеме 0,5 мл регистрируются общие реакции, таблица 13.

Так в 2007 году на двух территориях Свердловской области (г. Асбест, г. Красноуфимск) при проведении вакцинирующих прививок учащимся первых классов зарегистрировано: повышение температуры тела до фебрильных значений, головная боль, боли в мышцах, ухудшение общего состояния.

В г. Асбест было привито 130 учащихся, у 28-ми (21,54%) - зарегистрированы общие реакции, таблица 13. Из 284 привитых против КВЭ детей г. Красноуфимск общие реакции были у 13,0% (n=47), таблица 13.

Во всех случаях общие реакции сопровождалась приемом лекарственных средств под наблюдением медицинских работников. Вакцинация проводилась на фоне эпидемиологического благополучия по вирусным инфекциям и в городах, и в образовательных учреждениях.

Таблица 13 - Частота встречаемости общих реакций у детей, привитых вакциной «московской сухой» 0,5 мл

Симптомы	г. Асбест, n=130		г. Красноуфимск, n=284		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
головная боль	24	18,5	39	13,7	63	15,2
повышение температуры тела 37,0-37,9°C	9	6,9	6	2,1	15	3,6
повышение температуры тела 38,0-38,9°C	19	14,6	41	14,4	60	14,5
слабость	26	20,0	47	16,6	73	17,6
Всего с общими реакциями	28	21,5	47	16,6	75	18,1

Вакцина «Энцекур» не имела детской дозы (объем 0,25 мл) до 2004 года. С 2004 года в связи с изменением производства появился объем 0,25 мл (рекомендован для иммунизации детей 1-11 лет) и 0,5 мл (для иммунизации детей с 12 лет и взрослых) – «Энцекур Детский» и «Энцекур», соответственно.

Вакцина «ФСМЕ-ИММУН» не имела объема 0,25 мл до 2007 года и применялась в единой дозировке (объем 0,5 мл) у детей с возраста 12 месяцев и взрослых. С 2007 году появился объем 0,25 мл, рекомендованный для вакцинации детей с 12 месяцев до 16 лет - «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» и 0,5 мл – с 16 лет и старше «ФСМЕ-ИММУН».

В результате многолетнего мониторинга поствакцинальных реакций на введение противоклещевых вакцин в объеме 0,5 мл было установлено, что у детей младшего возраста регистрируются реакции, как местные, так и общие. Это обусловило необходимость изучения эффективности и безопасности вакцин в объеме 0,25 мл и проведения сравнительной оценки иммунологической активности противоклещевых вакцин в объеме 0,25 мл и 0,5 мл.

5.1. Результаты исследования профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Энцепур детский»

Дизайн исследования: дети в возрасте с 15 месяцев до трех лет 11 мес. 29 дней, получили 3 прививки (2 вакцинирующих и 1 ревакцинирующую) по схеме: день начала исследования (нулевой) первую прививку, через 1 месяц - вторую, через 10 месяцев - третью. Вакцину вводили внутримышечно (в верхнюю треть плеча) в объеме 0,25 мл. После каждой прививки дети в течение 30 минут находились под наблюдением врача и в течение 5 дней под амбулаторным наблюдением медицинского персонала.

Оценка профиля безопасности.

У всех детей, привитых вакциной «Энцепур детский», через 30 минут после вакцинации не было отмечено реакций. В первые-вторые сутки на первое введение местные реакции зарегистрированы у 7-ми детей (10,3%), на второе - у 4-х (5,9%), на третье – отсутствовали, таблица 14.

Таблица 14 - Частота и характер реакций у детей, привитых «Энцепур детский»

Реакции	После V ₁ , абс.(%)	После V ₂ , абс.(%)	После V ₃ , абс.(%)
Местные			
боль в месте инъекции	7 (10,3%)	4 (5,9%)	0
покраснение (1-10 мм)	3 (4,4%)	0	0
припухлость (1-3 мм)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	0
кол-во детей с местными реакциями	7 (10,3%)	4 (5,9%)	0
Общие			
недомогание	1 (1,8%)	0	0
нарушение аппетита	1 (1,8%)	0	0
нарушение сна	1 (1,8%)	0	0
кол-во детей с общими реакциями	1 (1,8%)	0	0

Все местные реакции расценены, как слабые, сохранялись не более 3-х дней и разрешались самостоятельно. Не было зарегистрировано осложненных

местных реакций, требующих приема лекарственных средств и/или госпитализации.

Общие реакции на первое введение были выявлены у одного ребенка (1,5%). Связь между вакцинацией и появлением общих реакций не установлена (в этот период у ребенка прорезывались зубы). На 2-е и 3-е введение вакцины «Энцекур детский» жалобы на нарушение общего состояния отсутствовали, табл. 14. Общие реакции не вызывали значительного нарушения самочувствия, длились нескольких часов и не требовали медицинского вмешательства. Сообщений о нежелательных явлениях среди привитых детей не зарегистрировано.

Оценка иммунологической эффективности.

Дети были распределены в группы по титру антител после каждой прививки (таблица 15). Через 14 дней после второй прививки наибольший удельный вес составляла группа детей с титром антител менее 1/100 – 27,9% и 1/200 – 25,0%. Через 10 месяцев 79,4% детей имели титр антител к ВКЭ менее 1/100. Через 21 день после третьей прививки наибольший удельный вес составляла группа детей с титром антител 1:1600 – 44,1%.

Таблица 15 - Результаты исследования сывороток крови, распределенные по уровню антител

Титр антител	Через 14 дней после V ₂ , абс. (%)	Через 10 месяцев после V ₂ , абс. (%)	Через 21 день после RV ₁ , абс. (%)
отр.	19 (27,9)	54 (79,4)	5 (7,4)
1:100	8 (11,8)	9 (13,2)	1 (1,5)
1:200	17 (25,0)	2 (2,9)	8 (11,8)
1:400	10 (14,7)	2 (2,9)	8 (11,8)
1:800	8 (11,8)	1 (1,5)	8 (11,8)
1:1600	5 (7,4)	0	30 (44,1)
1:3200	1 (1,5)	0	8 (11,8)
всего	68 (100)	68 (100)	68 (100)

Показатель серопротекции к вирусу клещевого энцефалита через 14 дней после второй прививки у исходно серонегативных детей составлял 72,1%; через 10 месяцев – 20,6%; через 21 день после третьей прививки - 92,7%, рисунок 16.

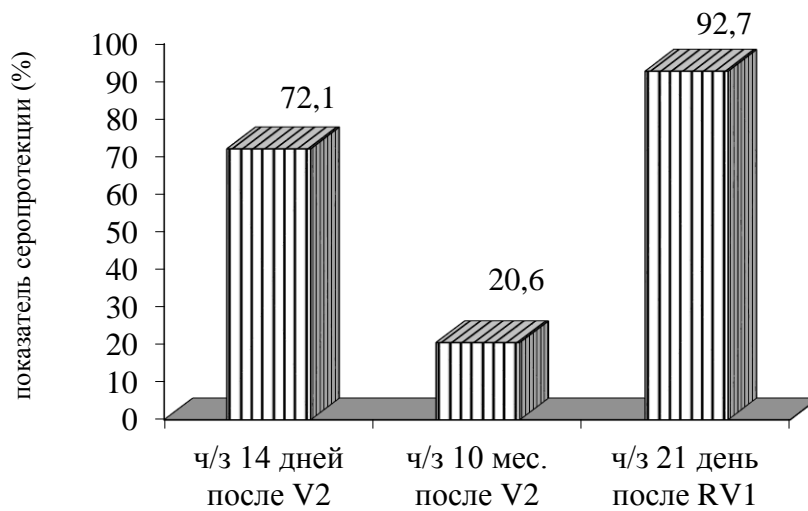


Рисунок 16 - Динамика показателя серопротекции у детей, привитых вакциной «Энцекур детский» (%).

Показатель сероконверсии через 14 дней после второй прививки составил 35,3%; через 10 месяцев – 4,4%; через 21 день после третьей прививки - 79,4%. Средняя геометрическая титра антител к вирусу клещевого энцефалита через 14 дней после второй прививки составила 337 Ед/мл; через 10 месяцев – 156 Ед/мл; через 21 день после третьей прививки – 983 Ед/мл.

Таким образом, в результате проведенного исследования получены доказательства безопасности, иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцины «Энцекур детский» у детей с возраста 15 месяцев до 3 лет. Общие и местные реакции были расценены, как ожидаемые, не требовали медицинского вмешательства. Дети, получившие полный курс прививок, в $92,65 \pm 3,16\%$ отвечали выработкой антител при СГТ 983 Ед/мл. В течение четырех лет наблюдения за детьми, привитыми вакциной «Энцекур детский», заболеваний не зарегистрировано.

5.2. Результаты исследования профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ-ИММУН Джуниор»

Дизайн исследования: дети 1-16 лет, привитые по стандартной схеме, получали две прививки: день начала исследования (нулевой) первую прививку и через месяц – вторую; привитые по экстренной схеме, также получали две прививки, но с интервалом в 14 дней. Вакцину вводили внутримышечно (в верхнюю треть плеча) в объеме 0,25 мл.

5.2.1. Оценка профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» в группе детей 1-4 лет (стандартная схема иммунизации)

Оценка профиля безопасности.

У детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, общие и местные реакции на первое введение зарегистрированы у 9-ти детей (26,5%), на второе - у 4-х детей (12,1%), таблица 16. У детей, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме, на первую прививку реакции отмечены у 12-ти детей (30,0%), на вторую у 6-ти (15,0%), таблица 16.

Местные реакции (болезненность, отек/гиперемия в месте введения) при первом введении вакцины «Клещ-Э-Вак» были отмечены у двух детей (22,2% от общего количества детей с реакциями), общие (нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела) – у шести (66,7%), у одного ребенка было сочетание местных и общих реакций (11,1%). Все местные реакции были расценены, как легкие симптомы; общие, как легкие и умеренные.

Таблица 16 - Общие и местные реакции у детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор по стандартной схеме

Симптомы	Клещ-Э-Вак, n=34		ФСМЕ ИММУН Джуниор, n=40		p
	абс.	%	абс.	%	
на первое введение, всего, в т.ч.:	9	26,5	12	30,0	>0,05
болезненность	2	-	4	-	-
отек	2	-	6	-	-
нарушение сна	2	-	4	-	-
ощущение физического дискомфорта	4	-	4	-	-
повышение температуры тела до 37,0-37,9°C	6	-	2	-	-
повышение температуры тела до 38,0-38,9°C	2	-	1	-	-
на второе введение, всего, в т.ч.:	4	12,1	6	15,0	>0,05
болезненность	0	-	0	-	-
отек	1	-	1	-	-
нарушение сна	1	-	2	-	-
ощущение физического дискомфорта	2	-	2	-	-
повышение температуры тела до 37,0-37,9°C	2	-	6	-	-
повышение температуры тела до 38,0-38,9°C	1	-	0	-	-

На первое введение вакцины сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» местные реакции (болезненность, отек/гиперемия) были зарегистрированы у четырех детей (33,33% от общего количества детей с реакциями); общие (нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, повышение

температуры тела) – у пяти (41,7%); сочетание местных и общих реакций - у трех (25,0%). Местные реакции по бальной шкале оценены, как легкий и умеренный симптом; общие - как легкий.

На второе введение вакцины «Клещ-Э-Вак» местные реакции (отек/гиперемия в месте введения) зарегистрированы у одного ребенка (25,0% от общего количества детей с реакциями), общие (нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела) - у трех детей (75,0%) и у одного ребенка (25,0%) было отмечено сочетание местных и общих реакций. Все реакции были расценены, как легкий симптом. На второе введение вакцины сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» местные реакции (отек в месте введения) отмечены у одного ребенка (16,7% от общего количества детей с реакциями), общие (нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела) - у четырех детей (66,7%) и у двоих (33,3%) - сочетание местных и общих реакций. Местная реакция оценена была, как легкий симптом; общие реакции, как легкий и умеренный.

Реакции на прививку, как в группе детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак», так и в группе детей, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор», прошли самостоятельно, не требовали приема лекарственных препаратов. Серьезных нежелательных явлений не выявлено. Не было установлено достоверной причинно-следственной связи между вакцинацией и поздним появлением (на 3-7 сутки) общих реакций, а также их длительным (3 и более суток) сохранением. Различия по частоте регистрации общих и местных реакций между двумя группами детей, как на первое, так и на второе введение, были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Иммунологическая эффективность.

У детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, через 30 дней после второй прививки показатель серопротекции составил 100%, показатель сероконверсии – $75,9 \pm 8,0\%$ при СГТ 708 Ед/мл, таблица 17. В группе сравнения показатель серопротекции составил $94,6 \pm 3,7\%$, показатель сероконверсии – $81,1 \pm 6,4\%$, СГТ 935 Ед/мл, таблица 17.

В обеих группах привитых детей через 30 дней после второй прививки показатели серопротекции и сероконверсии были высокие, что доказывает иммунологическую эффективность вакцин у детей 1-4 лет.

Таблица 17 – Показатели иммуногенности через 30 дней после второй прививки у детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме

Показатель	Клещ-Э-Вак, n=29	ФСМЕ ИММУН Джуниор, n=37	p
Сероконверсия (число детей с 4- кратным приростом ат)	75,9±8,0	81,1±6,4	>0,05
СГТ	708	935	>0,1
Серопротекция	100	94,6±3,7	>0,05

Различия в показателях серопротекции и сероконверсии между детьми 1-4 лет, привитыми вакциной «Клещ-Э-Вак» и вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме, до начала иммунизации и на 30 день после второй прививки были статистически не значимы ($p>0,05$).

5.2.2. Оценка профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» в группе детей 5-16 лет (стандартная схема иммунизации)

Оценка профиля безопасности.

У детей 5-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, общие и местные реакции на первое введение зарегистрированы у 17-ти детей (29,3%), на второе - у 11-ти (19,3%) (таблица 18); у детей, привитых вакциной сравнения - у четырех на первую и вторую прививку (20,0% и 21,1%, соответственно).

Таблица 18 – Общие и местные реакции у детей 5-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор по стандартной схеме

Симптомы	Клещ-Э-Вак, n=58		ФСМЕ ИММУН Джуниор, n=20		p
	абс.	%	абс.	%	
на первое введение, всего, в т.ч.:	17	29,3	4	20,0	>0,05
болезненность	7	-	1	-	-
отек	1	-	0	-	-
нарушение сна	2	-	0	-	-
ощущение физического дискомфорта	3	-	3	-	-
повышение температуры тела до 37,0-37,9°C	7	-	1	-	-
повышение температуры тела до 38,0-38,9°C	1	-	0	-	-
на второе введение, всего, в т.ч.:	11	19,3	4	21,1	>0,05
болезненность	6	-	0	-	-
отек	0	-	0	-	-
нарушение сна	4	-	0	-	-
ощущение физического дискомфорта	2	-	2	-	-
повышение температуры тела до 37,0-37,9°C	4	-	2	-	-
повышение температуры тела до 38,0-38,9°C	0	-	0	-	-

Местные реакции (болезненность, отек/гиперемия в месте введения) при первом введении вакцины «Клещ-Э-Вак» были отмечены у шести детей (35,3% от общего количества детей с реакциями), общие (нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела) – у девяти (52,9%) и

у двух - сочетание местных и общих реакций (11,8%), таблица 18. Все местные и общие реакции были расценены, как легкие симптомы. На первое введение вакцины сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор», местных реакций у детей 5-16 лет не было; общие (ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела) отмечены у трех детей (75,0% от общего количества детей с реакциями); сочетание местных и общих реакций - у одного (25,0%). Общие реакции были расценены, как легкие симптомы.

На второе введение вакцины «Клещ-Э-Вак» местные реакции (болезненность в месте введения) зарегистрированы у пяти детей (45,5% от общего количества детей с реакциями), общие (нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела) - у пяти (45,5%) и у одного ребенка (9,1%) - сочетание местных и общих реакций. Местные реакции были расценены, как легкий и умеренный симптом, общие – легкий. На второе введение вакцины сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» местных реакций не было, общие (ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела) - у четырех детей (100%), по системе балльных оценок были расценены, как легкий симптом.

Общие и местные реакции, как в группе детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак», так и в группе детей, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор», прошли самостоятельно, не требовали приема лекарственных препаратов. Критериев серьезности, нежелательных явлений не выявлено. Не было установлено достоверной причинно-следственной связи между вакцинацией и поздним появлением (на 5 сутки) общих реакций, а также их длительным (3 и более суток) сохранением.

Различия по частоте регистрации общих и местных реакций между двумя группами детей, как на первое, так и на второе введение, были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Иммунологическая эффективность.

У детей 5-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, через 30 дней после второй прививки показатель серопротекции

составил $90,9 \pm 7,8\%$, показатель сероконверсии – $63,6 \pm 6,5\%$ при СГТ 549 Ед/мл, таблица 19. Показатель серопротекции у детей, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор», составил 100%, сероконверсии – $94,4 \pm 5,4\%$ при СГТ 896 Ед/мл, таблица 19.

Таблица 19 – Показатели иммуногенности через 30 дней после второй прививки у детей 5-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме

Показатель	Клещ-Э-Вак, n=55	ФСМЕ ИММУН Джуниор, n=18	p
Сероконверсия (число детей с 4- кратным приростом ат)	$63,6 \pm 6,5$	$94,4 \pm 5,4$	$<0,05$
СГТ	549	896	$=0,05$
Серопротекция	$90,9 \pm 7,8$	100	$>0,05$

В обеих группах привитых детей через 30 дней после второй прививки показатели серопротекции и сероконверсии были высокие, что доказывает иммунологическую эффективность противоклещевых вакцин у детей 5-16 лет. Однако у детей 5-16 лет, привитых вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме, показатели сероконверсии ($p < 0,05$) и серопротекции ($p > 0,05$) через 30 дней после второй прививки были выше, чем в группе детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак».

5.3. Оценка профиля безопасности и иммунологической эффективности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» в группе детей 1-16 лет (экстренная схема иммунизации)

Оценка профиля безопасности.

У детей 1-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по экстренной схеме, общие и местные реакции на первое введение зарегистрированы у девяти детей (30,0%), на второе - у одного ребенка (3,3%), таблица 20. У детей,

привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме, на первую прививку реакции отмечены у шести детей (20,0%), на вторую - у трех (10,3%), таблица 20.

Таблица 20 - Общие и местные реакции у детей 1-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ ИММУН Джуниор по экстренной схеме

Симптомы	Клещ-Э-Вак, n=30		ФСМЕ ИММУН Джуниор, n=30		p
	абс.	%	абс.	%	
на первое введение, всего, в т.ч.:	9	30,0	6	20,0	>0,05
болезненность	5	-	4	-	-
отек	1	-	1	-	-
нарушение сна	1	-	1	-	-
ощущение физического дискомфорта	4	-	3	-	-
повышение температуры тела до 37,0-37,9°C	4	-	1	-	-
повышение температуры тела до 38,0-38,9°C	0	-	1	-	-
на второе введение, всего, в т.ч.:	1	3,3	3	10,3	>0,05
болезненность	0	-	0	-	-
отек	0	-	1	-	-
нарушение сна	1	-	0	-	-
ощущение физического дискомфорта	1	-	1	-	-
повышение температуры тела до 37,0-37,9°C	0	-	1	-	-
повышение температуры тела до 38,0-38,9°C	0	-	1	-	-

Местные реакции (болезненность, отек/гиперемия в месте введения) на первое введение вакцины «Клещ-Э-Вак» отмечены у двух детей (22,2% от числа детей с реакциями), общие (нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела) – у пяти (55,6%) и сочетание местных и общих реакций (22,2%) у двух детей. Местные реакции были расценены, как легкий и умеренный симптом, общие - как легкий. На первое введение вакцины сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» местные реакции (болезненность, отек/гиперемия в месте введения) зарегистрированы у одного ребенка (16,7% от числа детей с реакциями на прививку); общие (ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела, нарушение сна) – у двух детей (33,3%); сочетание местных и общих реакций - у трех (50,0%). Все реакции были расценены, как легкий симптом.

На второе введение вакцины «Клещ-Э-Вак» местных реакции не зарегистрировано, общие (нарушение сна, ощущение физического дискомфорта) - у одного ребенка (100%), расценены по системе бальных оценок, как легкие симптомы.

У детей 1-16 лет на второе введение вакцины сравнения «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» по экстренной схеме местные реакции (отек в месте введения) зарегистрированы у одного ребенка (33,3% от числа детей с реакциями на прививку), общие (ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела) - у двух детей (66,7%), таблица 20. По системе бальных оценок местные реакции расценены, как легкие симптомы, а общая (ощущение физического дискомфорта) – как выраженный.

Реакции на введение, как в группе детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак», так и в группе детей, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор», прошли самостоятельно, не требовали приема лекарственных препаратов. Серьезных нежелательных явлений не выявлено.

Не было установлено достоверной причинно-следственной связи между вакцинацией и поздним появлением (на 3-6 сутки) общих реакций, а также их длительным (3 и более суток) сохранением. Различия по частоте регистрации

общих и местных реакций между двумя группами детей, как на первое, так и на второе введение, были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Иммунологическая эффективность.

Через 14 дней после второй прививки вакциной «Клещ-Э-Вак» по экстренной схеме у $50,0 \pm 9,1\%$ детей 1-16 лет определялись антитела к ВКЭ, показатель сероконверсии составлял $30,0 \pm 8,4\%$ при СГТ 399 Ед/мл. Через 30 дней после второй прививки антитела диагностированы у $76,7 \pm 7,7\%$ привитых детей, показатель сероконверсии - $36,7 \pm 8,8\%$, СГТ составила 304 Ед/мл, таблица 21.

Таблица 21 – Показатели иммуногенности у детей 1-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» (экстренная схема иммунизации)

Показатель	Клещ-Э-Вак, n=30	ФСМЕ ИММУН Джуниор, n=30	p
через 14 дней после V2			
Сероконверсия (число детей с 4- кратным приростом ат)	$30,0 \pm 8,37$	$34,48 \pm 8,83$	$p > 0,05$
СГТ	399	295	$p > 0,05$
Серопротекция	$50,0 \pm 9,13$	$55,20 \pm 9,20$	$p > 0,05$
через 30 дней после V2			
Сероконверсия (число детей с 4- кратным приростом ат)	$36,67 \pm 8,80$	$37,04 \pm 9,29$	$p > 0,05$
СГТ	304	271	$p > 0,05$
Серопротекция	$76,67 \pm 7,72$	$92,59 \pm 5,04$	$p > 0,05$

В группе детей 1-16 лет, привитых вакциной сравнения, через 14 дней после второй прививки показатель серопротекции составлял $55,2 \pm 9,2\%$, сероконверсии - $34,5 \pm 8,8\%$ при СГТ 295 Ед/мл; через 30 дней $92,6 \pm 5,0\%$ и $37,0 \pm 9,3\%$, соответственно, при СГТ 271 Ед/мл (таблица 21).

При экстренной схеме иммунизации иммуногенность вакцины «Клещ-Э-Вак» через 14 и 30 дней после второй прививки соответствовала вакцине сравнения. Через 30 дней показатель сероконверсии составлял – $36,7 \pm 8,8\%$ и $37,0 \pm 9,3\%$, соответственно. Различия в показателях серопротекции и сероконверсии между детьми 1-16 лет, привитыми вакциной «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме, через 14 и 30 дней после второй прививки были статистически не значимы.

Таким образом, оценка безопасности вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл, применяемой, как по стандартной, так и по экстренной схеме иммунизации, в сравнении с вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор», продемонстрировала, что оба препарата малореактогенны, хорошо переносятся, как самыми маленькими детьми (1-4 лет), так и детьми более старшего возраста (5-16 лет) и имеют высокий профиль безопасности.

Из 34 детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, общие и местные реакции зарегистрированы на первое введение у $26,5 \pm 7,6\%$ детей, на второе - у $12,1 \pm 5,7\%$; а из 40 детей, привитых вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме, на первую прививку реакции отмечены у $30,0 \pm 7,3\%$ детей, на вторую у $15,0 \pm 5,6\%$. У детей 5-16 лет ($n=58$), привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, общие и местные реакции зарегистрированы на первое введение у $29,3 \pm 6,0\%$ детей, на второе - у $19,3 \pm 5,2\%$; в группе сравнения ($n=20$) у $20,0 \pm 8,9\%$ и $21,1 \pm 9,4\%$ детей, соответственно.

На первое введение вакцины «Клещ-Э-Вак» по экстренной схеме общие и местные реакции зарегистрированы у $30,0 \pm 8,4\%$ детей 1-16 лет ($n=30$), на второе - у $3,3 \pm 3,3\%$; в группе детей, привитых вакциной сравнения ($n=30$), у $20,0 \pm 7,3\%$ и $10,3 \pm 5,7\%$ детей, соответственно. Из местных реакций зарегистрированы жалобы на болезненность, отек/ гиперемию в месте введения, из общих – нарушение сна, ощущение физического дискомфорта и повышение температуры тела. Во всех случаях симптомы были классифицированы, как ожидаемые поствакцинальные реакции слабой степени

выраженности. Частота местных и общих реакций на введение вакцины «Клещ-Э-Вак», как по стандартной, так и по экстренной схемам иммунизации у детей 1-4 и 5-16 лет, не отличалась от таковой при применении вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор», $p > 0,05$.

Результаты, проведенного исследования иммуногенности вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор», применяемых по стандартной схеме иммунизации, доказали их высокую иммуногенность у детей 1-4 и 5-16 лет и соответствие критериям эффективности. У исходно серонегативных детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, через 30 дней после второй прививки доля детей, имеющих протективный титр антител к вирусу КЭ, составила 100%, а доля детей с четырехкратным нарастанием титра антител - $75,9 \pm 8,0\%$. В группе детей, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор», показатель серопротекции и сероконверсии через 30 дней после второй прививки составил $94,6 \pm 3,7\%$ и $81,1 \pm 6,4\%$, соответственно. Показатель сероконверсии и СГТ через 30 дней после второй прививки у детей 5-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак», были ниже, чем у привитых вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме ($p < 0,05$).

У исходно серонегативных детей 5-16 лет через 30 дней после второй прививки вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме показатель серопротекции и сероконверсии составил $81,8 \pm 5,2\%$ и $63,6 \pm 6,59\%$, а в группе детей, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» - 100% и $94,4 \pm 5,4\%$, соответственно.

Показатель серопротекции вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор», применяемых по экстренной схеме иммунизации у детей 1-16 лет, через 14 дней после второй прививки составил $50,0 \pm 9,1\%$ и $55,2 \pm 9,2\%$, соответственно, а сероконверсии $30,0 \pm 8,4\%$ и $34,5 \pm 8,8\%$, соответственно. Через 30 дней показатели иммуногенности увеличились и в группе детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» (СП - $76,7 \pm 7,7\%$, СК - $36,7 \pm 8,8\%$), и в группе детей, привитых вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме (СП -

92,6±5,0%, СК – 37,0±9,3%). Различия в показателях серопротекции и сероконверсии между детьми 1-16 лет, привитыми вакциной «Клещ-Э-Вак» и вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме, через 14 и 30 дней после второй прививки были статистически не значимы, $p>0,05$.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокий уровень безопасности и иммуногенности при вакцинации детей 1-16 лет по стандартной и 1-16 лет по экстренной схемам иммунизации. Вместе с тем, стандартная схема вакцинации имеет преимущества перед экстренной, т.к. иммуногенность вакцин при этой схеме выше: у вакцины «Клещ-Э-Вак» показатели серопротекции и сероконверсии, а у вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» показатель сероконверсии, таблица 22.

Таблица 22 – Показатели иммуногенности у детей 1-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» (стандартная и экстренная схемы иммунизации)

Показатели иммуногенности	Стандартная схема	Экстренная схема	p
Клещ-Э-Вак	n=84	n=30	
серопротекция	94,1±2,6%	76,7±7,7%	<0,05
сероконверсия	67,9±5,1%	36,7±8,8%	<0,05
СГТ	603	304	>0,05
ФСМЕ ИММУН Джуниор	n=55	n=27	
серопротекция	96,4±2,5%	92,6±5,0%	>0,05
сероконверсия	85,5±4,8%	37,0±9,3%	<0,001
СГТ	921	271	>0,05

У детей 1-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме через 30 дней после второй прививки показатель серопротекции составлял 94,1±2,6%, в то время как у детей, привитых по экстренной - 76,7±7,7% ($p<0,05$); показатель сероконверсии - 67,9±5,1% и 36,7±8,8%, соответственно ($p<0,05$), таблица 22. Показатель серопротекции у детей 1-16 лет, привитых вакциной сравнения «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме, составлял 96,4±2,5%, а у детей, привитых по экстренной схеме –

92,6±5,0% ($p>0,05$); показатель сероконверсии составил 85,5±4,8% и 37,0±9,3%, соответственно ($p<0,05$), таблица 22.

5.4. Сравнительная характеристика иммунного ответа у детей, привитых противоклещевыми вакцинами в объеме 0,25 мл (детская доза) и 0,5 мл (взрослая доза)

Исследование иммунологической эффективности противоклещевых вакцин в объеме 0,5 мл было проведено в 2004-2006 гг. Вакцинация проводилась после предварительного скрининга методом ИФА на определение IgG к вирусу клещевого энцефалита. В рамках данной работы приведены результаты исследования сывороток крови детей, привитых противоклещевыми вакцинами только через 30 дней после второй прививки. Дети, привитые противоклещевыми вакцинами по стандартной схеме в объеме 0,5 мл, сравнивались с детьми, привитыми противоклещевыми вакцинами по стандартной схеме в объеме 0,25 мл, таблица 23.

Через 30 дней после второй прививки у детей, привитых 0,25 мл вакцины «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, показатель серопротекции составил 81,8±5,2% и не отличался от показателя при применении 0,5 мл вакцины производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН» - 89,9±2,8% ($p>0,05$), рисунок 17. Также не было разницы между этими двумя группами по показателю сероконверсии и СГТ, $p>0,05$, таблица 23.

У детей, привитых вакциной «ФСМЕ-Иммун Джуниор» в объеме 0,25 мл, показатель серопротекции и сероконверсии составил 100% и 94,4±5,4%, что выше показателей иммуногенности детей, привитых 0,5 мл вакцины «ФСМЕ Иммуно Инжект» - 91,6±2,5% и 74,8±4,0%, соответственно ($p<0,05$), рисунок 17. По СГТ различий между двумя группами не выявлено, таблица 23.

Таблица 23 - Результаты исследования сывороток через 30 дней после второй прививки у детей, привитых противоклещевыми вакцинами

МИБП, дозировка, возраст детей	Количество детей	Серопротекция, %±m	Сероконверсия, %±m	СГТ
Вакцина «московская сухая», 0,5 мл, 7-8 лет	119	89,9±2,8%	58,8±4,5%	548
«Клещ-Э-Вак», 0,25 мл, 5-16 лет	57	81,8±5,2%	63,6±6,5%	549
ФСМЕ Иммуно Инжект, 0,5 мл, 7-8 лет	119	91,6±2,5%*	74,8±4,0%*	808
«ФСМЕ ИММУН Джуниор», 0,25 мл, 5-16 лет	18	100%*	94,4±5,4%*	896
«Энцекур», 0,5 мл, 12-13 лет	118	60,2±4,5%	32,3±4,3%	369
«Энцекур детский», 0,25 мл, 15 мес. – 3 года	68	72,1±5,4%	35,3±5,8%	337

Примечание: *- различия достоверны при сравнении исследуемых групп, $p < 0,05$

Показатели иммуногенности (серопротекция и сероконверсия) у детей, привитых 0,5 мл вакцины «Энцекур», были ниже, чем у детей, привитых 0,25 мл вакцины «Энцекур детский», $p > 0,05$, таблица 23. Показатель серопротекции у детей, привитых 0,25 мл вакцины «Энцекур детский» был выше ($72,1 \pm 5,4\%$), чем в группе детей, привитых в объеме 0,5 мл ($60,2 \pm 4,5\%$), рисунок 17. Показатель сероконверсии после второй прививки в обеих группах был ниже, чем у детей, привитых другими противоклещевыми вакцинами ($p < 0,05$), что требует проведение полного курса вакцинации.

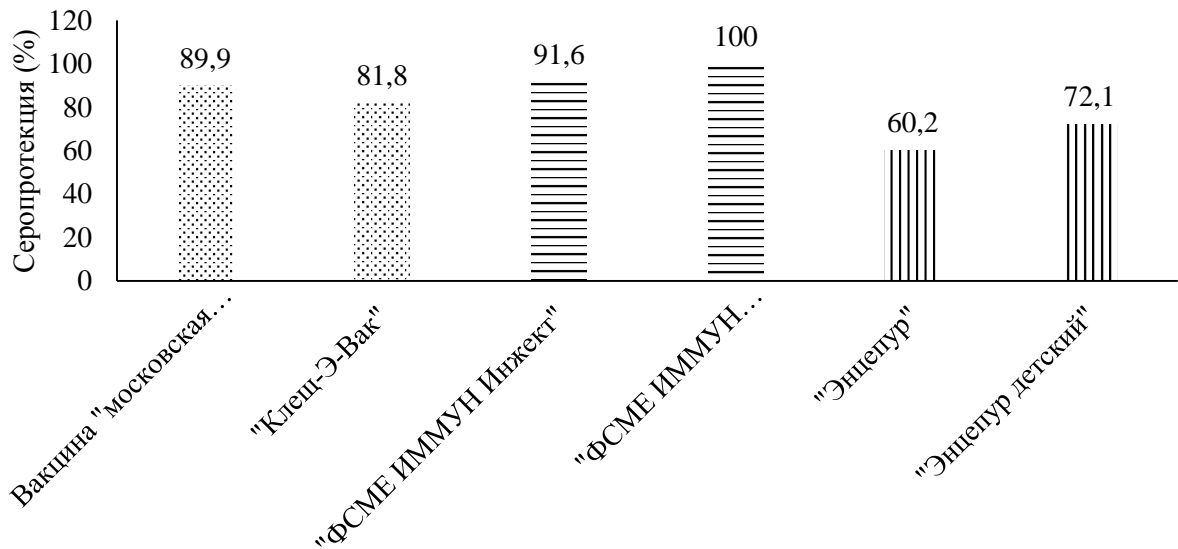


Рисунок 17 - Показатель серопротекции противоклещевых вакцин в дозировке 0,25 мл и 0,5 мл.

Таким образом, в ходе проведенных исследований было доказано, что противоклещевые вакцины в объеме 0,25 мл (детская доза) и 0,5 мл (взрослая доза) являются иммуногенными.

Показатели иммуногенности (сероконверсия, серопротекция) у детей, привитых вакциной производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН» («Клещ-Э-Вак», «московская сухая»), компании Baxter («ФСМЕ-Иммун Джуниор» и «ФСМЕ Иммун Инжект») и компании Novartis («Энцекур детский» и «Энцекур») в объеме 0,5 мл по стандартной схеме, статистически не отличаются от показателей, полученных при иммунизации объемом 0,25 мл, и соответствуют критериям эффективности.

Однако показатели реактогенности на введение вакцин объемом 0,25 мл и 0,5 мл различны. Так на введение вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл общие реакции зарегистрированы у $6,3 \pm 4,3\%$ детей (нарушение сна, ухудшение общего состояния, повышение температуры тела до субфебрильных значений - не требовали приема лекарственных средств, оказания медицинской помощи), а у привитых 0,5 мл вакцины «московской сухой» - в $18,1 \pm 1,9\%$ (головная боль, боли в мышцах, ухудшение общего состояния, повышение температуры тела до фебрильных значений - требовали приема жаропонижающих средств), $p < 0,05$.

Очевидно, что иммунизация противоклещевыми вакцинами в объеме 0,25 мл является более безопасной для детского организма.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Клещевой вирусный энцефалит в России остается эпидемиологически значимым природно-очаговым заболеванием на протяжении многих десятков лет [116, 171]. Ареал распространения клещевого вирусного энцефалита ежегодно расширяется, что связано с целым рядом факторов, включая климатические, социальные, экономические и демографические изменения, влияющие на образ жизни населения [36, 80, 85, 212, 247]. В эндемичных районах уровень заболеваемости достигает 12-14 тыс. случаев заболевания ежегодно [75, 142, 185, 235, 273]. Особую тревогу вызывает заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом детского населения, где исход болезни часто зависит от возраста, зрелости центральной нервной и иммунной систем ребенка, наличия специфических антител [30, 57, 99, 138]. В 80% заболевание у детей протекает в виде лихорадочных и менингеальных форм, каждый 4-й ребенок, перенесший заболевание в тяжелой форме (с поражением нервной системы), остается инвалидом [45, 108, 122, 161, 226].

Территория Свердловской области остается напряженным очагом клещевого вирусного энцефалита: среди детского населения показатель заболеваемости превышает общероссийский в 1,5 и более раза, регистрируются летальные исходы [23, 40, 173].

По мнению экспертов ВОЗ, самым эффективным средством профилактики КВЭ признана вакцинопрофилактика [37, 154, 185, 224, 228, 235, 272]. Ее эффективность изучалась в многочисленных исследованиях [6, 18, 49, 110, 113, 190, 195, 220, 225, 267]. Вместе с тем, остается недостаточно изученным вопрос о тактике вакцинопрофилактики детского населения, проживающего на эндемичной территории. Согласно Национальному календарю профилактических прививок Российской Федерации в редакции от 2011 и 2014 гг. вакцинация против клещевого вирусного энцефалита проводится только по эпидемическим показаниям в группах риска взрослого населения, при этом не определена тактика вакцинации и влияние ее на уровень заболеваемости детского населения. Материалы, посвященные оценке вакцин

против КВЭ в объеме 0,25 мл у детей младшего возраста, носят фрагментарный характер [187, 226, 233, 271, 275]. Среди ученых до сих пор ведутся дискуссии о эффективности иммунизации против КВЭ у детей, ее влиянии на уровень заболеваемости и клиническую картину [14, 34, 82, 162, 262].

В связи со значимостью проблемы была поставлена цель: обосновать тактику плановой иммунизации против клещевого вирусного энцефалита для детей раннего возраста и оценить профилактическую эффективность детских вакцин.

Для решения поставленной цели в работе был проведен анализ многолетней динамики заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом у детей, проживающих в регионе с высокой степенью эндемичности, и выявлены эпидемиологические особенности. Представлены клинические варианты течения клещевого вирусного энцефалита у детей, привитых и непривитых против данной инфекции. Оценена профилактическая эффективность тактики плановой вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита у детей с 12-месячного возраста. Определены безопасность, реактогенность и особенности иммунного ответа у детей на введение вакцин отечественного («Клещ-Э-Вак») и импортного производства («ФСМЕ Иммуно Джуниор», «Энцепур детский») в объеме 0,25 мл (для детей) и 0,5 мл (для взрослых).

Клещевой вирусный энцефалит в Свердловской области на современном этапе сохраняет черты тяжелой природно-очаговой инфекции. Среднемноголетний показатель численности клещей составляет 11,0 клещей на флаго-километр. Ежегодно от укусов клещей на травматологические пункты лечебно-профилактических организаций обращается от 4,3 до 8,5 тыс. детей Свердловской области. В структуре путей передачи доминирует трансмиссивный путь, на долю которого приходится $97,6 \pm 1,0\%$ (ДИ 95,5; 99,6). Детское население области подвергается риску укуса клещами чаще (СМУ $877,0 \pm 43,4$ на 100 тысяч детского населения), чем все население и лица старше 15 лет на 15,1% ($762,0 \pm 56,1$ на 100 тыс. и $762,3 \pm 66,4$ на 100 тыс. населения, соответственно), $p < 0,05$.

Среднемноголетний уровень заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом детей до 14 лет составляет $4,0 \pm 0,4$ на 100 тысяч детского населения, что на 32,3% ниже уровня заболеваемости среди всего населения и на 37,3% уровня заболеваемости среди взрослых, $p < 0,05$ ($5,9 \pm 0,6$ на 100 тыс. населения и $6,4 \pm 0,7$ на 100 тыс. взрослого населения, соответственно). При этом у детей дошкольного возраста отмечается крайне неблагоприятная ситуация: в возрастной группе 0-2 года при СМУ $2,0 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения (ДИ 1,4; 2,6) среднегодовой темп роста составляет 9,5%; в группе 3-6 лет СМУ $5,3 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения (ДИ 4,7; 5,9) со среднегодовым темпом снижения 7,5%. У детей 7-14 лет заболеваемость ниже, чем среди всего населения и взрослых в 1,5 и 1,6 раза, соответственно ($p < 0,05$): при среднемноголетнем показателе заболеваемости $3,9 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения (ДИ 3,3; 4,5) среднегодовой темп снижения составляет 13,4%, что обусловлено следствием высокого охвата прививками в данной возрастной группе (92,0%).

В структуре клинических форм КВЭ у детей до 14 лет доминирует лихорадочная ($60,5 \pm 2,5\%$), на долю менингеальной и очаговой приходится $36,5 \pm 2,6\%$ и $3,0 \pm 0,8\%$, соответственно.

У детей с лихорадочной формой инкубационный период составляет $13,2 \pm 0,4$ дней, в 97,3% регистрируется общеинфекционный синдром, у $97,2 \pm 2,1\%$ заболевших детей не зарегистрированы отклонения со стороны нервной системы, исход заболевания благополучный, с полным клиническим выздоровлением без остаточных явлений, клинические симптомы купируются к 5-7 дню от начала заболевания. При менингеальной форме инкубационный период составляет $9,4 \pm 0,8$ дней, у всех детей острое начало болезни без предшествующего продромального периода. Очаговая форма заболевания регистрируется по 1-2 случая в год, инкубационный период составляет $7,5 \pm 0,4$ дней, у всех детей отмечены общие отягощающие факторы: укус в область головы или шеи, одновременное присасывание нескольких клещей, все дети непривиты против КВЭ.

В многолетней структуре клинических форм у детей до 14 лет переболело КВЭ 59 привитых и 336 непривитых детей.

У любого ребенка, непривитого против КВЭ и проживающего на эндемичной территории, риск развития менингеальной и очаговой форм заболевания после укуса клещом, инфицированным вирусом КЭ, остается крайне высоким. На долю менингеальной формы у непривитых приходится 39,6%, ежегодно по данным многолетних наблюдений 10 непривитых детей переболевает КВЭ в данной форме, что выше, чем у привитых детей в 10 раз, $p < 0,001$. Доля очаговой формы у непривитых детей составляет 3,3%, по среднемноголетним данным ежегодно переболевает в тяжелой и крайне тяжелой форме 1 ребенок, в то время, как у привитых не было ни одного случая заболевания за весь период наблюдения.

Привитые дети болеют клещевым вирусным энцефалитом в 5,1 раз реже, чем непривитые ($1,9 \pm 0,5$ и $9,8 \pm 1,5$, соответственно). За четырнадцать лет наблюдения менингеальная форма была зарегистрирована у шести детей (10,2%) и с 2008 года не регистрируется. На долю лихорадочной формы у привитых детей приходится 89,8%.

Программа вакцинопрофилактики КВЭ детского населения Свердловской области реализуется с 1995 года, однако в рамках регионального календаря прививки проводятся с 2001 года. За 14 лет реализации было апробировано две тактики иммунизации: с 2001 г. по 2008 г. – плановая иммунизация детского населения с 7-летнего возраста и с 2009 по 2014 г. – плановая иммунизация детей с 12-месячного возраста.

При первой тактике иммунизации (2001-2008 гг.) ребенок за время обучения в школе получал полный курс вакцинирующих (две прививки) и четыре ревакцинирующих прививки. К концу 2008 года охват детей 7-14 лет составил 86,2%, при этом заболеваемость снизилась с показателя 5,7 до 2,9 на 100 тыс. детского населения, $p < 0,05$. Средний многолетний уровень заболеваемости составил $4,9 \pm 0,7$ на 100 тыс. контингента, что в 3,8 раза ниже СМУ 1993 - 2000 года ($18,5 \pm 3,9$ на 100 тыс. контингента), $p < 0,001$. Вместе с

тем, в группе детей 1-6 лет прививки против КВЭ проводились по желанию родителей (в основном детям 3-6 лет), и охват к концу 2008 года не превышал 10,9%. СМУ заболеваемости у детей 1-6 лет составил $5,2 \pm 0,7$ на 100 тыс. детей, что в 2,5 раза ниже периода 1993-2000 год ($13,0 \pm 1,7$ на 100 тыс. детского населения), $p < 0,001$. А в возрастной группе 1-2 года заболеваемость в период 2001-2008 года соответствовала уровню 1993-2000 года – $3,3 \pm 1,4$ и $3,9 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения, соответственно.

Реализация второй тактики иммунизации (2009-2014 гг.) позволила обеспечить защиту детского населения от КВЭ до поступления в школу: вакцинальный комплекс ребенок получает в 12 и 14 месяцев с первой ревакцинацией в 2 года и отдаленными ревакцинациями в 5, 8, 11, 14 и 17 лет. Охват прививками увеличился к концу 2014 года не только у детей дошкольного возраста (с 10,9% до 46,8%, доля привитых детей в возрасте один год увеличилась до 18,0%, детей 3-6 лет – 67,8%), но и школьного (с 86,2% до 92,0%), что повлияло на уровень заболеваемости во всех группах детского населения. СМУ заболеваемости детей 1-6 лет составил $3,3 \pm 0,1$ на 100 тыс. детского населения, что в 1,6 раза ниже периода первой тактики (2001 – 2008 гг., $p < 0,05$) и в 3,9 раза - периода 1993-2000 гг., $p < 0,001$. Заболеваемость КВЭ детей 1-2 лет снизилась в 3 раза, $p < 0,01$ (СМУ $1,2 \pm 0,7$ на 100 тыс. детского населения), детей 3-6 лет - в 2,8 раза, $p < 0,001$ (СМУ $4,2 \pm 0,3$ на 100 тыс. детского населения). У детей 7-14 лет при второй тактике вакцинации СМУ составил $2,6 \pm 0,8$ на 100 тыс. детского населения, что в 1,9 и 7,3 раза ниже СМУ периода 2001-2008 и 1993 – 2000 гг., соответственно ($p < 0,001$).

Полученные результаты подтверждают обоснованность и правомерность применения на эндемичной территории тактики плановой вакцинации детей с 12-месячного возраста, ее преимущество по эпидемиологической эффективности по сравнению с вакцинацией во вне календарные сроки и вакцинацией детей школьного возраста.

В связи с появлением вакцин против КВЭ в объеме 0,25 мл с уменьшенным содержанием антигена («Энцепур детский», «ФСМЕ ИММУН

Джуниор» и «Клещ-Э-Вак») появилась необходимость изучения их профиля безопасности, иммунологической и эпидемиологической эффективности.

При оценке профиля безопасности вакцины «Энцепур детский» у 68 детей на первое введение реакции выявлены у $10,3 \pm 3,7\%$ привитых, на второе - у $5,9 \pm 2,9\%$, после третьей прививки – отсутствовали. Все местные реакции сохранялись не более 3-х дней и разрешались самостоятельно. Общие реакции на первое введение вакцины были зарегистрированы у 1 ребенка (1,5%, ДИ 0; 4,15), не вызывали значительного нарушения самочувствия, длились нескольких часов и не требовали медицинского вмешательства. Дети, получившие полный курс прививок, в 92,6% отвечают выработкой антител при СГТ 983 Ед/мл. Случаев заболевания среди привитых детей на протяжении четырех лет наблюдения не зарегистрировано.

Во втором исследовании оценивался профиль безопасности и иммуногенность противоклещевых вакцин «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ ИММУН Джуниор» в детской дозировке (объем 0,25 мл).

Из 34 детей в возрасте 1-4 года, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, общие и местные реакции зарегистрированы на первое введение у 26,5% детей, на второе - у 12,1%; а из 40 детей, привитых вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор», у 30,0% и у 15,0%, соответственно. У детей 5-16 лет ($n=58$), привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, общие и местные реакции на первую прививку зарегистрированы у 29,3%, на вторую - у 19,3% детей; в группе сравнения ($n=20$) у 20,0% и 21,1% детей, соответственно. На первое введение вакцины «Клещ-Э-Вак» по экстренной схеме общие и местные реакции зарегистрированы у 30,0% детей 1-16 лет ($n=30$), на второе - у 3,3%; в группе детей, привитых вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» ($n=30$), у 20,0% и 10,3% детей, соответственно. Частота местных и общих реакций на введение вакцины «Клещ-Э-Вак», как по стандартной, так и по экстренной схеме иммунизации, не отличалась от таковой при применении вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор», $p > 0,05$. Во всех случаях симптомы были

классифицированы, как ожидаемые поствакцинальные реакции слабой степени выраженности.

У исходно серонегативных детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, через 30 дней после второй прививки показатель серопротекции составил 100%, сероконверсии - $75,9 \pm 8,0\%$; в группе сравнения - $94,6 \pm 3,7\%$ и $81,1 \pm 6,4\%$, соответственно. Различия в показателях иммуногенности у детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной схеме, были статистически не значимы ($p > 0,05$). В возрастной группе 5-16 лет через 30 дней после второй прививки вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме показатель серопротекции ($90,9 \pm 7,8\%$) не отличался от группы сравнения, привитых «ФСМЕ ИММУН Джуниор» (100%), $p > 0,05$, но отличия были значимы между группами привитых по показателю сероконверсии ($63,6 \pm 6,5\%$ и $94,4 \pm 5,4\%$, соответственно), $p < 0,05$.

Показатель серопротекции вакцины «Клещ-Э-Вак» и вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор», применяемых по экстренной схеме иммунизации у детей 1-16 лет, через 14 дней после второй прививки составил $50,0 \pm 9,1\%$ и $55,2 \pm 9,2\%$, соответственно, а сероконверсии $30,0 \pm 8,4\%$ и $34,5 \pm 8,8\%$, соответственно, $p > 0,05$. Через 30 дней показатели иммуногенности увеличились и в группе детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» (СП - $76,7 \pm 7,7\%$, СК – $36,7 \pm 8,8\%$), и в группе детей, привитых вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме (СП – $92,6 \pm 5,0\%$, СК – $37,0 \pm 9,3\%$), $p > 0,05$.

Вместе с тем, стандартная схема вакцинации имеет преимущества перед экстренной, т.к. иммуногенность вакцин выше: у вакцины «Клещ-Э-Вак» показатели серопротекции и сероконверсии ($94,1 \pm 2,6\%$ и $67,9 \pm 5,1\%$, $76,7 \pm 7,7\%$ и $36,7 \pm 8,8\%$, соответственно ($p < 0,05$)), а у вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» показатель сероконверсии ($85,5 \pm 4,8\%$ и $37,0 \pm 9,3\%$, соответственно ($p < 0,05$)).

Проведенная оценка иммунологической эффективности противоклещевых вакцин, применяемых в объеме 0,25 (с уменьшенным

содержанием антигена), продемонстрировала высокий уровень защиты у детей, не уступающий показателям иммуногенности вакцин, применяемых в объеме 0,5 мл (стандартное содержание антигена). У детей, привитых 0,25 мл противоклещевой вакцины производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН» показатели иммуногенности соответствовали показателям, полученным при иммунизации 0,5 мл (СП $81,8 \pm 5,2\%$ и $89,9 \pm 2,8\%$, соответственно, $p > 0,05$). Показатели СП и СК (100% и $94,4 \pm 5,4\%$, соответственно) у детей, привитых вакциной «ФСМЕ-Иммун Джуниор» в объеме 0,25 мл были выше, чем в группе привитых «ФСМЕ Иммун Инжект» ($91,6 \pm 2,5\%$ и $74,8 \pm 4,0\%$, соответственно), $p < 0,05$. Уровень иммунного ответа у детей, привитых 0,25 мл вакцины «Энцекур детский», соответствовал показателям, полученным в группе привитых 0,5 мл вакцины «Энцекур» (СП $72,1 \pm 5,4\%$ и $60,2 \pm 4,5\%$, соответственно, $p > 0,05$).

При сопоставимой иммунологической эффективности вакцин в объеме 0,25 и 0,5 мл профиль безопасности различается. На введение вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл общие реакции зарегистрированы у $6,3 \pm 4,3\%$ детей (нарушение сна, ухудшение общего состояния, повышение температуры тела до субфебрильных значений - не требовали приема лекарственных средств, оказания медицинской помощи), а у привитых 0,5 мл вакцины «московской сухой» – в $18,1 \pm 1,9\%$ (головная боль, боли в мышцах, ухудшение общего состояния, повышение температуры тела до фебрильных значений – требовали приема жаропонижающих средств), $p < 0,05$.

Таким образом, на эндемичной территории дети всех возрастных групп подвержены высокому риску заболевания клещевым вирусным энцефалитом. Тактика плановой вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита у детей 12-месячного возраста является эффективной и обеспечивает снижение заболеваемости во всех группах детского населения. Иммунизация противоклещевыми вакцинами в объеме 0,25 мл по стандартной схеме безопасна и иммунологически эффективна у детей с 12-месячного возраста, что является основанием для включения ее в региональные календари

профилактических прививок на территориях с высоким уровнем заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом.

ВЫВОДЫ

1. Дети, проживающие на эндемичной территории, подвержены высокому риску заражения КВЭ: показатель заболеваемости за 14-летний период составляет $4,0 \pm 0,4$ на 100 тыс. детского населения. Для клещевого вирусного энцефалита, по-прежнему, характерны черты природно-очаговой инфекции: трансмиссивный путь заражения, высокая восприимчивость непривитых детей, особенно раннего возраста, у которых заболевание протекает преимущественно с поражением центральной нервной системы.

2. Дети, привитые против КВЭ, болеют в 5 раз реже по сравнению с непривитыми ($1,9 \pm 0,5$ на 100 тыс. привитого детского населения против $9,8 \pm 1,5$ на 100 тыс. непривитого детского населения). Непривитые дети достоверно чаще переносят заболевание в менингеальной и очаговой формах ($42,9 \pm 2,7\%$), тогда как у привитых очаговые формы не регистрируются, а менингеальная форма встречается в 10 раз реже, $p < 0,05$.

3. Проведение плановой вакцинации детей против КВЭ с 12-месячного возраста обеспечивает увеличение охвата профилактическими прививками детей раннего и дошкольного возраста с 10,9% до 46,8%, снижение заболеваемости в этих возрастных группах с $13,0 \pm 1,7$ до $3,3 \pm 0,1$ на 100 тыс. детского населения, способствует уменьшению тяжести клинических проявлений, преобладанию лихорадочных форм, протекающих без поражения центральной нервной системы.

4. Противоклещевые вакцины в объеме 0,25 мл (детская доза) - «Клещ-Э-Вак», «ФСМЕ Иммун Джуниор», «Энцепур детский» обладают высокой иммунологической эффективностью: показатель серопротекции $81,8 \pm 5,2\%$, 100% и $72,1 \pm 5,4\%$, соответственно.

5. Вакцина «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл (детская доза) высоко иммуногенна, не уступает по эффективности импортным вакцинам в детской дозировке («ФСМЕ ИММУН Джуниор», «Энцепур детский»), безопасна для применения у детей с 12-месячного возраста и может быть рекомендована для

иммунизации детей на территориях с высоким уровнем заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На эндемичных территориях в региональные календари профилактических прививок целесообразно включать вакцинацию детей против КВЭ с 12-месячного возраста, по схеме двенадцать, четырнадцать месяцев, первая ревакцинирующая прививка в два года, а отдаленные ревакцинации - в пять, восемь, одиннадцать, четырнадцать и семнадцать лет.

2. В целях снижения количества реакций на введение вакцин против КВЭ необходимо проводить вакцинацию детей с 12-месячного возраста вакцинами в объеме 0,25 мл (детская доза).

3. При плановой вакцинации детей против клещевого вирусного энцефалита следует применять стандартную схему иммунизации. Экстренную схему рекомендуется использовать в исключительных случаях – отсутствие возможности начала иммунизации в осенне-зимние месяцы, незапланированный выезд непривитого ребенка на эндемичную территорию в сезон клещевого вирусного энцефалита.

Список сокращений

Вакцина «московская сухая»	вакцина производства ФГУП «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН»
ВКЭ	вирус клещевого энцефалита
ИФА	иммуноферментный анализ
ИЭ	индекс эффективности
КВЭ	клещевой вирусный энцефалит
КЭЭ	коэффициент эпидемиологической эффективности
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
ОРВИ	острые респираторные вирусные инфекции
ПИГ	противоклещевой иммуноглобулин
ПЦР	полимеразная цепная реакция
СГТ	средняя геометрическая титра
СК	сероконверсия
СМП	скорая медицинская помощь
СМУ	средний многолетний уровень
СП	серопротекция
ЦНС	центральная нервная система
IgM	иммуноглобулины класса М
IgG	иммуноглобулины класса G
V ₁	первая вакцинирующая прививка
V ₂	вторая вакцинирующая прививка
RV	ревакцинирующая прививка

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адельшин, Р. В. Генетическая вариабельность вируса клещевого энцефалита на территории Европейской части Российской Федерации и некоторых стран Восточной и Юго-Восточной Европы : автореферат дис. ... канд. биол. наук : 03.00.06 / Адельшин Ренат Викторович ; ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России. – Москва, 2006. - 19 с.
2. Актуальные аспекты эпидемиологического надзора за инфекциями, переносимыми клещами, на Южном Урале / А. Б. Конькова-Рейдман [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. - № 1. – С. 11-13.
3. Актуальные клещевые природно-очаговые инфекции в Украине / Г. В. Белецкая [и др.] // Журнал инфектологии. - 2014. - том 6. - № 2. – С. 17.
4. Алексеев, А. Н. Современное состояние знаний о переносчике клещевого энцефалита / А. Н. Алексеев // Вопросы вирусологии. – 2007. - № 5. - С. 21-26.
5. Анализ соответствия четырех вакцинных штаммов современным изолятам вируса клещевого энцефалита сибирского типа / О. В. Морозова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2012. - № 5 (66). – С. 67-75.
6. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого вирусного энцефалита / Ф. Хайнц [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2008. - № 2. – С. 19-27.
7. Ананьева, С.А. Клиническое, нейрофизиологическое и иммунное исследование последствий клещевого энцефалита у детей : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Ананьева Светлана Анатольевна ; Новосибирская ГМА. – Новосибирск, 2003. - 21 с.
8. Афанасьева, Н. Б. Клещевой энцефалит в Приморской крае: клинико-эпидемиологические аспекты современного периода : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Афанасьева Наталья Борисовна ; Владивостокский ГМУ. – Владивосток, 2004. - 23 с.
9. Байгеленов, К. Ж. Клинико-иммунологическая характеристика менингеальных форм иксодовых клещевых боррелиозов и клещевого

энцефалита : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Байгеленов Касымбек Жапарович ; Военно-медицинская академия им. Кирова. - Санкт-Петербург, 2009. - 22 с.

10. Береговой, А. Современные клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита (по материалам Республиканской клинической инфекционной больницы) / А. Береговой, А. А. Джангазиева // Вестник КГМА им. Ахунбаева. - 2013. - № 1. – С. 48-52.

11. Бондаренко, А. Л. Природно-очаговые инфекции / А. Л. Бондаренко, Е. О. Утенкова. – Киров : ГОУ ВПО Кировская ГМА Росздрава, 2009. - 262 с.

12. Борисевич, В. Г. Инфекционный процесс при стертой и инапарантной формах клещевого энцефалита / В. Г. Борисевич, Г. Н. Леонова // Клещевой энцефалит. - 2002. - С. 48-60.

13. Борисов, В.А. Клещевой энцефалит в Иркутской области : автореферат дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30; 14.00.10 / Борисов Виктор Александрович ; Научный центр медицинской экологии Восточно-Сибирский научный центр СО РАМН. – Иркутск, 2002. - 42 с.

14. Борисов, В. А. Клещевой энцефалит / В. А. Борисов, И. В. Малов, Н. Д. Ющук. - Новосибирск : Наука. Сибирское Отделение, 2002. - 184 с.

15. Брокер, М. Профилактика после укуса клеща в эндемичных по клещевому энцефалиту территориях: современные подходы к постэкспозиционной профилактике / М. Брокер, Г. Колларич // Медицина в Кузбассе. - 2008. -№ 5. - С. 29-36.

16. Вагнер, К.А. Природный фактор в эпидемиологии на примере распространения птичьего гриппа и клещевого энцефалита / К. А. Вагнер // Исследования в области естественных наук. – 2013. - № 4 (60). – С. 1.

17. Вакцина против клещевого вирусного энцефалита на основе европейского прототипного штамма индуцирует у человека продукцию широкого спектра нейтрализующих антител с перекрестной активностью / К. К.

Орлинггер [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2011. - № 5 (60). – С. 39-48.

18. Вакцина «Энцефир» - современный препарат для профилактики клещевого энцефалита / Т. Э. Ильиченко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. - № 2. – С. 50-56.

19. Величко, Г. М. Влияние специфической профилактики на уровень заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Республике Хакасия / Г. М. Величко, Т. Н. Викторова // Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» - Москва : 12-13 апреля 2012. – С. 94-95.

20. Возможности неспецифической профилактики клещевого энцефалита / М. В. Антонова [и др.] // Материалы III ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 28-30 марта, 2011. – С. 21.

21. Волкова, Л. И. Возрастные аспекты эпидемиологии и клиники клещевого энцефалита / Л. И. Волкова, О. П. Ковтун // Журнал неврологии и психиатрии. - 2008. - том 108. - № 10. - С. 61-64.

22. Волкова, Л. И. Клещевой энцефалит. Современное состояние проблемы / Л. И. Волкова, В. В. Романенко, М. С. Есюнина // Национальная конференция с международным участием «Нейроинфекция» : аннотированные доклады. – Москва, 2007. – С. 20-24.

23. Волкова, Л. И. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале / Л. И. Волкова, О. П. Ковтун, А. Б. Галунова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. - 2010. - Вып. 21. - С. 59-69.

24. Волкова, Л. И. Эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Свердловской области / Л. И. Волкова, Р. Г. Образцова // Клещевой и другие вирусные энцефалиты : материалы расширенного пленума Проблемной комиссии РАМН : Москва, 2003. – С. 31-32.

25. Воробьева, М. С. Клещевой энцефалит / М. С. Воробьева // Нужны ли людям вакцины? ; под ред. Н. В. Медуницына. – Москва, 2006. - С. 134 - 141.
26. Встречаемость антигена вируса клещевого энцефалита у населения, пострадавшего от укусов иксодовых клещей / А. В. Ляпунов [и др.] // Бюллетень Восточно - Сибирского научного центра СО РАМН. – 2013. - № 2 (90). – С. 115-118.
27. Германт, О. М. Современная одежда, защищающая от нападения клещей и насекомых – переносчиков возбудителей опасных заболеваний / О. М. Германт // Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням – Москва : 2010. – С. 72.
28. Голубкова, А. А. Характеристика эпидемического процесса клещевого энцефалита и клещевых боррелиозов в сочетанном очаге на территории мегаполиса. Пути инфицирования / А. А. Голубкова, Ю. В. Дорогина, А. С. Корначев // Медицинский альманах. - 2012. -№ 3. - С. 100 - 103.
29. Гуляева, С. Е. Эпилепсия Кожевникова и клещевой энцефалит: история изучения, проблема патогенеза / С. Е. Гуляева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2004. - № 4 (18). – С. 21-25.
30. Гусева, Г. Д. Профилактика клещевого энцефалита у детей и подростков : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30 ; 14.00.10 / Гусева Галина Дмитриевна ; Сибирский ГМУ. – Томск, 2007. - 20 с.
31. Детские инфекционные болезни : Руководство. Часть I. / В. В. Фомин [и др.]. – Екатеринбург – Тюмень : Уральская государственная медицинская академия, 2000. – 704 с.
32. Диагностика смешанной инфекции клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза на ранних этапах заболевания / О. А. Громова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2013. – том 113. - № 4. – С. 9 - 12.
33. Дифференциальная экспресс-диагностика и экстренная специфическая профилактика трансмиссивных клещевых инфекций в городе

Иркутске / И. В. Козлова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2006. - Приложение 1. – С. 154-160.

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

35. Дроздов, С. Г. Академик М. П. Чумаков - борец с вирусными инфекциями (к 100-летию со дня рождения) / С. Г. Дроздов, В. В. Погодина, Л. А. Лашкевич // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. -2009. - № 6 (49). - С. 4-7.

36. Дружинина, Т. А. Трансформация эпидемического процесса клещевого энцефалита в условиях влияния природных и социальных факторов / Т. А. Дружинина, Л. А. Шишкина // Медицинская вирусология. – 2013. – XXVII (1). – С. 57.

37. Жукова, Н. Г. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение) / Н. Г. Жукова, Н. И. Командиенко, Л. Е. Подоплекина – Томск: 2002. – 255 с.

38. Захарычева, Т. А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: течение и исходы при использовании с лечебной и профилактической целью препаратов антител : автореферат дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.13 / Захарычева Татьяна Адольфовна ; Дальневосточный ГМУ. – Пермь, 2002. - 35 с.

39. Злобин, В. И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия профилактики / В. И. Злобин // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал Terra Medica. - 2010. - № 2. - С. 13 - 21.

40. Злобин, В. И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с КЭ в Российской Федерации / В. И. Злобин // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. - Приложение 1. - С.16-23.

41. Злобин, В. И. Эпидемиология и профилактика клещевого энцефалита в Российской Федерации / В. И. Злобин, И. В. Малов, Д. К. Львов // Инфекции, передаваемые клещами, в Сибирском регионе – Новосибирск : издательство Сибирского отделения РАН, 2011. – С. 73-83.
42. Зуева, Л. П. Эпидемиология / Л. П. Зуева, Р. Х. Яфаев. – Санкт-Петербург : Учебник, 2006. – 752 с.
43. Игнатова, И. А. Биологические особенности развития иксодовых клещей и проблемы борьбы с ними / И. А. Игнатова // Прикладная энтомология. – 2012. – том 3. - № 7. – С. 8-13.
44. Игнатъев, Г. М. Активность цитокинов при иммунизации вакциной против клещевого энцефалита в эксперименте / Г. М. Игнатъев, Е. В. Отрашевская // Вопросы вирусологии. - 2003. - № 2. -С. 22-25.
45. Иерусалимский, А. П. Клещевой энцефалит : руководство для врачей / А. П. Иерусалимский. – Новосибирск : 2001. - 360 с.
46. Изучение клинической эффективности профилактического применения йодантипирина при клещевом энцефалите / А. В. Лепехин [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - № 4. - С. 55-58.
47. Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная зараженность возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций / Г. А. Данчинова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – Томск. – 2006. – том 5. - С. 137-143.
48. Иммуноterapia клещевого энцефалита препаратами антител : научное издание / Г. М. Воронкова [и др.]. – Хабаровск : Библиотека инфекционной патологии ; выпуск 18, 2005. – 92 с.
49. Иммунный ответ при экспресс-иммунизации против клещевого энцефалита вакцинами Энцевир (Россия) и ФСМЕ-Иммун (Австрия) / М. С. Воробьева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2009. - № 5 (48). - С. 61-65.

50. Инструкция по применению вакцины клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой : утв. главным Государственным санитарным врачом Российской Федерации от 2009.

51. Инструкция по применению иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита, раствор для внутримышечного введения : утв. главным Государственным санитарным врачом Российской Федерации от 2005.

52. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Клещ-Э-Вак ЛП 001584-150312 : утв. Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2012.

53. Инструкция по применению ФСМЕ-ИММУН Джуниор Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная сорбированная : утв. главным Государственным санитарным врачом Российской Федерации от 2007.

54. Инструкция по применению ЭнцеВир (вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная, сорбированная жидкая для внутримышечного введения) : утв. главным Государственным санитарным врачом Российской Федерации от 2011.

55. Инструкция по применению «Энцепур детский» (вакцина клещевого энцефалита, культуральная, инактивированная, очищенная с адьювантом) : утв. главным Государственным санитарным врачом Российской Федерации от 2001.

56. Казакова, Ю. В. Менингеальная форма клещевого энцефалита: клинические аспекты диагностики и эффективность терапии лейкоинфероном : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Казакова Юлия Викторовна ; Новосибирская ГМУ. - Новосибирск, 2007. - 24 с.

57. Караваева, М. О. Клинико-эпидемиологическая и параклиническая характеристика клещевого энцефалита у детей : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Караваева Марина Олеговна ; Сибирский ГМУ. – Новосибирск, 2004. - 32 с.

58. Караваева, М. О. Течение менингеальной формы клещевого энцефалита у детей / М. О. Караваева, О. В. Обидина // Медицина в Кузбассе. - 2008. - № 5. - С. 79-82.

59. Клещевой энцефалит: встречаемость и профилактика инфекции на доклинической стадии у людей, пострадавших от присасывания иксодовых клещей / М. А. Хаснатинов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - № 5. – С. 19-24.

60. Клещевой энцефалит: эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика / Н. П. Глинских [и др.]. – Екатеринбург : Издательство АМБ, 2006. - 164 с.

61. Клещевой энцефалит в Ярославской области / Т. А. Дружинина [и др.] // Пест-Менеджмент. – 2011. - № 1. – С. 19-22.

62. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента / В. В. Погодина [и др.] // Вопросы вирусологии. - 2013. - № 2. - С. 33-37.

63. Клещевой энцефалит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение) : пособие для врачей / Н. В. Скрипченко. – Санкт-Петербург : 2005. - 64 с.

64. Клинико-иммунологические аспекты острого клещевого энцефалита у детей в зависимости от преморбидного состояния иммунной системы / Э. А. Кашуба [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2004. - № 2. - С. 47-52.

65. Клинико-иммунологическая характеристика клещевого энцефалита / И. Н. Удинцева [и др.] // Медицина в Кузбассе. - 2008. - № 5. - С. 152-156.

66. Клинико-иммунологическая эффективность вакцины «Энцепур» при вакцинации против клещевого энцефалита жителей Приморского края / Г. Н. Леонова [и др.] // Биопрепараты. – 2004. - № 2 (14). - С. 24-28.

67. Клинико-лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами в Пермском крае / В. Ю. Тетерин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. - № 4.- С. 11-15.

68. Клинико-патогенетическая картина клещевых инфекций у детей / А. А. Черникова [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. - № 20. – С. 38-41.
69. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Казахстане / Р. А. Егембердиева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2014. - том 6. - № 2. – С. 35-36.
70. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Приморском крае / Е. В. Павленко [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2010. - № 3. - С. 31-33.
71. Клинические особенности вирусного клещевого энцефалита у детей на территории Удмуртской республики / О. С. Поздеева [и др.] // Медицина в Кузбассе. - 2008.- № 5.- С. 118-120.
72. Клинические особенности спорадического клещевого энцефалита у детей на территории Северо-западного региона / Н. В. Моргацкий [и др.] // Детские инфекции. - 2006. - том 5. - № 1. - С. 24-29.
73. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Иркутской области / К. А. Аитов [и др.] // Вестник Уральской государственной медицинской академии. - 2010. -Выпуск 21. - С. 27-32.
74. Козлов, Л. Б. Совершенствование эпидемиологического надзора и контроля за клещевым энцефалитом на сопряженных территориях Урала и Сибири (на примере Тюменской области) : автореферат дис. ... д-ра. мед. наук : 14.02.02 / Козлов Леонид Борисович ; Тюменская ГМА. – Пермь, 2009. - 44 с.
75. Колясникова, Н. М. Мониторинг структуры популяций вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западносибирском и Северо-западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования) : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 03.00.06 / Колясникова Надежда Михайловна ; Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. – Москва, 2008. – 26 с.

76. Команденко, Н. И. Некоторые дискуссионные вопросы проблемы клещевого энцефалита / Н. И. Команденко, Н. Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. - Приложение 1. – С. 57-62.

77. Комплексная оценка состояния иммунной системы при различных формах клещевого энцефалита в остром периоде / Г. Н. Леонова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – том 14. - № 4-5. – С. 313-320.

78. Контякова, Е. Л. Прогностические критерии течения и исхода тяжелых форм клещевого энцефалита : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Контякова Екатерина Леонидовна ; Кировская ГМА. – Киров, 2011. – 24 с.

79. Конькова-Рейдман, А. Б. Моно - и микст-инфекции иксодовых клещевых боррелиозов и клещевого энцефалита: клиника, эпидемиология, иммуноопосредованные аспекты лечения : автореферат дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.09 ; 14.02.02 / Конькова-Рейдман Алена Борисовна ; Челябинская ГМА. - Санкт-Петербург, 2013 - 32 с.

80. Конькова-Рейдман, А. Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на Южном Урале / А. Б. Конькова-Рейдман, В. И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 4. – С. 92-95.

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

82. Коренберг, Э. И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов / Э. И. Коренберг // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. - № 5 (72). – С. 7-17.

83. Коренберг, Э. И. Современные черты природной очаговости клещевого энцефалита: новые или хорошо забытые? / Э. И. Коренберг // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2008. - № 3. - С. 3-8.

84. Кормиленко, И. В. Клещевые природно-очаговые инфекции в Ростовской области / И. В. Кормиленко, Э. А. Москвитина // Проблемы особо опасных инфекций. - 2009. - № 1 (99). - С. 23 – 27.

85. Коротков, Ю. С. Изменение климата и динамика клещевого энцефалита / Ю. С. Коротков // Медицинская вирусология. – 2013. - XXVII (1) – С. 72.

86. Красильников, И. В. Вакцина «Энцеовир»: разработка и внедрение в практику / И. В. Красильников // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции. - Москва, 15-16 ноября 2007. - С. 70-72.

87. Крылова, Н. В. Особенности начального этапа иммунопатогенеза клещевого энцефалита у вакцинированных и невакцинированных лиц с кратковременной антигенемией после укуса клеща / Н. В. Крылова, Г. Н. Леонова Г.Н. // Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням – Москва : 28-30 марта 2011. – С. 191.

88. Лашкевич, В. А. Современные аспекты профилактики клещевого энцефалита / В. А. Лашкевич, Г. Г. Карганова // Вопросы вирусологии. - 2007. - том 52. - № 5. - С. 31-32.

89. Леонова, Г. Н. Клещевой энцефалит : актуальные аспекты / Г. Н. Леонова. – Москва : 2009. – 168 с.

90. Любезнова, О. Н. Влияние климатических факторов на распространение клещевых инфекций на территории Кировской области / О. Н. Любезнова, А. Л. Бондаренко // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. - № 2. – С. 48-51.

91. Любезнова, О. Н. Оценка уровня знаний населения эндемичного региона по актуальным вопросам клещевых инфекций / О. Н. Любезнова, А. Л. Бондаренко, Е. А. Фаязова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2013. - № 3 (70). – С. 51-55.

92. Львов, Д. К. Стратегия и тактика профилактики клещевого энцефалита на современном этапе / Д. К. Львов, В. И. Злобин // Вопросы вирусологии. - 2007. - № 5. - С. 26-30.

93. Мазанкова, Л. Н. Клещевой энцефалит: клинико-эпидемиологические особенности и профилактика на современном этапе / Л. Н. Мазанкова, Г. Д. Гусева, А. П. Помогаева // Педиатрия. - 2013. - № 1. - С. 15-18.

94. Матущенко, Е. В. Совершенствование лабораторной верификации клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30 ; 03.00.07 / Матущенко Елена Валериевна ; Омская ГМА. – Омск, 2006. - 22 с.

95. Медицинские иммунобиологические препараты : справочник, том 1. Вакцины / под ред. Н. В. Медуницына – Москва, 2010. – 352 с.

96. Мексидол в комплексной терапии пациентов в остром периоде клещевого энцефалита / И. Н. Удинцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2012. – том 112. - № 8. – С. 34-38.

97. Методология оценки эпидемиологической эффективности специфической профилактики клещевого энцефалита (на примере Омской области) / Н. А. Пенъевская [и др.] // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - № 4. - С. 16 – 19.

98. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита в европейской части России и некоторых странах Балтии, Восточной и Юго-Восточной Европы / Р. В. Адельшин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2006. - № 2. - С. 27-34.

99. Моргацкий, Н. В. Возрастная клинико-иммунологическая характеристика клещевого энцефалита у детей : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 ; 14.00.10 / Моргацкий Николай Валерьевич ; НИИ детских инфекций. - Санкт-Петербург, 2006. - 22 с.

100. Новый уровень развития информационно-аналитической системы профилактики клещевых инфекций в Кировской области / А. О. Хохряков [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2011. - № 6. - С. 17 – 20.

101. Нозологическое разнообразие клещевых инфекций в Иркутской области / К. А. Аитов [и др.] // Журнал инфектологии - 2014. - том 6. - № 2. - С. 9.

102. Об итогах надзора за клещевым вирусным энцефалитом (КВЭ) в эпидсезон 2009 года : выдержки из информационно-методического письма / Роспотребнадзор ; № 01/15412-9-32, 2009. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. - № 5(48). – С. 80.

103. Озерецковский, Н. А. Национальный календарь профилактических прививок – основа системы иммунопрофилактики инфекционных болезней / Н. А. Озерецковский, К. Э. Затолочина, С. Г. Алексина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. - № 5 (72) – С. 66-73.

104. Онищенко, Г. Г. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации / Г. Г. Онищенко, Ю. М. Федоров, Н. Д. Пакскина // Вопросы вирусологии. - 2007. - том 52. - № 5. - С. 8 – 10.

105. О неспецифической профилактике клещевого вирусного энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов, Крымской геморрагической лихорадки и других инфекций, возбудители которых передают иксодовые клещи (по состоянию на 01.01.2013 г.) / Н. В. Шестопапов [и др.]. // Дезинфекционное дело. – 2013. - № 1. – С. 18-24.

106. Определение генотипа штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных от больных людей с различной степенью тяжести инфекции / Н. В. Кулакова [и др.] // Клещевой энцефалит. – Владивосток. – 2002. – С. 60-71.

107. О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2012 году / Роспотребнадзор ; подгот. Г.Г. Онищенко. – Москва : № 01/1240-13-32, 2013. – 19 с.

108. Особенности клещевого энцефалита у детей / Н. В. Скрипченко [и др.] // Инфекционные болезни. - 2004. - том 2. - № 3. - С. 5 - 10.

109. О ситуации по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации : пресс-релиз / Роспотребнадзор ; 2014. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. - № 3 (76) – С. 55.

110. Отчет о результатах полевых клинических испытаний новой концентрированной инактивированной вакцины против клещевого энцефалита

«Энцефалит» / Л. И. Павлова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002. - № 5. - С. 57 - 60.

111. Очаговые формы клещевого энцефалита у детей Приморья / А. А. Черникова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. - № 4. - С. 78-80.

112. Оценка зараженности клещей вирусом клещевого энцефалита с использованием различных методов исследования. Неоднозначность трактовки результатов / И. С. Холодилов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. - № 3 (76). – С. 29-35.

113. Оценка иммунологической эффективности вакцины «Энцефалит®» при иммунизации взрослых по экспресс-схеме / Н. М. Власова [и др.] // Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации : материалы X Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – Москва : 12-13 апреля 2012. – С. 95.

114. Оценка эффективности этиотропной профилактики инфекций, передающихся иксодовыми клещами: проблемы теории и практики / под ред. Н. В. Рудакова. – Омск, 2010. – 232 с.

115. Павленко, Е. В. Характер противовирусного иммунитета к современным дальневосточным штаммам вируса клещевого энцефалита у лиц, привитых против этого заболевания : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 03.00.06 / Павленко Елена Владимировна ; Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. Чумакова. - Москва, 2008. - 24 с.

116. Пенъевская, Н. А. Методологические подходы к фармакоэкономическому обоснованию стратегии вакцинации групп высокого риска на территориях, эндемичных по клещевому энцефалиту / Н. А. Пенъевская // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2013. - № 1 (68). - С. 65-68.

117. Пенъевская, Н. А. Принципы доказательной медицины и эпидемиологическая практика оценки профилактической эффективности

лекарственных средств при клещевых инфекциях / Н. А. Пеньевская // Медицина в Кузбассе. - 2008. - № 2. - С. 3-9.

118. Пеньевская, Н. А. Экстренная профилактика клещевого энцефалита с помощью гомогенизированного специфического иммуноглобулина: теория и практика / Н. А. Пеньевская, В. И. Злобин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. - № 3 (70) – С. 81-90.

119. Платонов, А. Е. Влияние погодных условий и изменения климата на заболеваемость природно-очаговыми инфекциями / А. Е. Платонов // Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням – Москва : 28-30 марта 2011. – С. 288.

120. Помогаева, А. П. Ассоциированная форма иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита у детей / А. П. Помогаева, О. В. Обидина, М. О. Караваева // Детские инфекции. - 2012. - том 11. - № 3. - С. 31-33.

121. Помогаева, А. П. Варианты течения острого периода, ближайшие и отдаленные последствия менингеальной формы клещевого энцефалита у детей / А. П. Помогаева, М. О. Караваева, О. В. Обидина // Инфекционные болезни. - 2006. - том 4. - № 4. – С. 5-7.

122. Помогаева, А. П. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевых нейроинфекций у детей / А. П. Помогаева, М. О. Караваева, О. В. Обидина // Бюллетень сибирской медицины. - 2006. - Приложение 1. - С. 151-154.

123. Попов, И. В. Клещевой энцефалит: этиология, вакцинация, профилактика / И. В. Попов, С. М. Харит // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал Terra Medica. – 2011. - № 1. – С. 15 - 19.

124. Применение генетических методов диагностики для клинико-эпидемиологических исследований инфекций, передающихся иксодовыми клещами, на территории Свердловской области / Н. М. Колясникова [и др.] // Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням – Москва : 28-30 марта 2011. – С. 174.

125. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России / А. Е. Платонов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2009. - № 2. - С. 30-35.

126. Профилактика клещевого вирусного энцефалита : санитарно - эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 – Изменения № 1 // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. - 2014. - 7 апреля, № 14.

127. Радионова, О.А. Иксодовые клещевые боррелиозы – особенности течения у детей / О. А. Радионова, И. В. Куимова // Журнал инфектологии. – 2014. - том 6. - № 2. - С. 80.

128. Ратникова, Л. И. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита / Л. И. Ратникова, Л. В. Тер-Багдасарян, И. Л. Миронов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002. - № 5. - С. 41-45.

129. Результаты исследования клещевого энцефалита и анализ случаев заболевания людей в Монголии / Д. Цэррэнноров [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2014. – № 25. – С. 36-38.

130. Результаты серологического мониторинга арбовирусных инфекций на территории Ростовской области / С. Ю. Водяницкая [и др.] // Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации : материалы X Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – Москва : 12-13 апреля 2012. - С. 127- 128.

131. Роль гигиенического воспитания и обучения в формировании знаний населения об эффективности иммунопрофилактики инфекционных заболеваний / В. Т. Гуменюк [и др.] // Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации : материалы X Съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – Москва : 12-13 апреля 2012. – С. 96 - 98.

132. Романенко, В. В. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в системе управления здоровьем детского населения субъекта Российской

Федерации : автореферат дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.08 / Романенко Виктор Васильевич ; Уральская ГМА. - Екатеринбург, 2012. - 61 с.

133. Романова, А. Н. Клещевой энцефалит у детей на Южном Урале (по материалами клиники нейроинфекции) / А. Н. Романова, В. Н. Богайчук // Медицина в Кузбассе. - 2008. - № 5. - С. 126-128.

134. Рубцова, И. Ю. Ландшафтные и антропогенные предпосылки территориального распределения иксодовых клещей на основании маршрутных наблюдений на территории Удмуртии / И. Ю. Рубцова // Вестник Тамбовского университета. - 2013. - том 18. - № 3. - С. 899 - 902.

135. Салабай, Н. Ш. Клинико-лабораторные показатели при использовании комплексной терапии (иммуноглобулин и интерферон- $\alpha 2\text{В}$) у больных с менингеальной формой клещевого энцефалита / Н. Ш. Салабай, К. И. Чуйкова // Бюллетень сибирской медицины. - 2012. - том 11. - № 3. - С. 101-107.

136. Салабай, Н. Ш. Оценка эффективности препарата интерферона- $\alpha 2\text{b}$ в составе комплексной терапии менингеальной формы клещевого энцефалита / Н. Ш. Салабай, К. И. Чуйкова, В. Л. Якимов // Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням – Москва : 28-30 марта 2011. – С. 326.

137. Селезнева, А. Г. Опыт применения цитофлавина в составе комплексной терапии у больных клещевым энцефалитом / А. Г. Селезнева, А. Г. Петрова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2012. - том 112. - № 7. – С. 68-69.

138. Сложный случай течения клещевого энцефалита с исходом в Кожевниковскую эпилепсию / Л. В. Груздева [и др.] // Детские инфекции. - 2013. – том. 12. - № 2. – С. 64 – 68.

139. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента / А. В. Субботин [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. - № 3 (76). – С. 104-108.

140. Современные подходы к экстренной специфической профилактике клещевого энцефалита / И. В. Козлова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2007. - № 6. – С. 25 – 30.

141. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Костромской области (Центральный федеральный округ России) / С. Г. Герасимов [и др.] // Медицинская вирусология. – 2013. – XXVII (1). – С. 55.

142. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области / С. В. Лучинина [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. - № 2 (75). – С. 32-37.

143. Сорокина, М. Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей / М. Н. Сорокина, Н. В. Скрипченко. - Москва : Медицина, 2004. - 416 с.

144. Состояние перспективы вакцинопрофилактики в Российской Федерации в соответствии с национальным календарем прививок / А. В. Буркин [и др.] // Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням – Москва : 28-30 марта 2011. – С. 61.

145. Стенько, Е. А. Состояние клеточного и гуморального иммунитета при инфицировании вирусом семейства flaviviridae / Е. А. Стенько, Л. И. Ратникова, Н. В. Ермакова // Известия высших учебных заведений. – Уральский регион. – 2013. - № 2. – С. 138-144.

146. Стратегии профилактики клещевого энцефалита / В. И. Злобин [и др.] // Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней : материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 2010. - С. 51.

147. Сумливая, О. Н. Роль нейромедиатора серотонина в патогенезе клещевого энцефалита / О. Н. Сумливая, Ю. В. Караулова // Фундаментальные исследования. – 2013. - № 7-1. – С. 178-181.

148. Сурова, Ю. Ю. Динамика формирования специфического иммунитета при вакцинации против клещевого энцефалита / Ю. Ю. Сурова, О.

В. Стронин, Р. Г. Соляник // Клещевой энцефалит (к 65-летию открытия). Владивосток. - 2002. - С. 170-179.

149. Сурова, Ю. Ю. Сравнительное изучение вакцин клещевого энцефалита по их неспецифическому влиянию на человека / Ю. Ю. Сурова // Тезисы докладов научной конференции г. Санкт-Петербург. – Санкт-Петербург, 2002. - С. 344.

150. Таточенко, В. К. Вопросы и ответы по экономике вакцинации / В. К. Таточенко // Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. - 2000. - № 7 (1). - С. 12.

151. Теслин, А. А. Некоторые аспекты синдрома эндогенной интоксикации при клещевом энцефалите : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Теслин Андрей Анатольевич ; Новосибирская ГМА. - Новосибирск, 2004. - 21 с.

152. Утенкова, Е. О. Неблагоприятные исходы клещевого энцефалита в Кировской области / Е. О. Утенкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2008. - № 6. - С. 49-51.

153. Утенкова, Е. О. Природно-очаговые инфекции в Волго-Вятском регионе : автореферат дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.30 ; 14.00.10 / Утенкова Елена Олеговна ; Омская ГМА. - Киров, 2009. - 38 с.

154. Фельдблюм, И. В. Популяционные аспекты вакцинопрофилактики: итоги и перспективы дальнейшего развития / И. В. Фельдблюм // Материалы X съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации» - Москва : 12-13 апреля 2012. – С. 111.

155. Хронический клещевой энцефалит в неврологической практике / А. В. Субботин [и др.] // Медицина в Кузбассе. - 2008. - № 5. - С. 149-151.

156. Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики / И. Ф. Хафизова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – том 6 (выпуск 3). – С. 79-85.

157. Черницына, Л. О. Клещевой энцефалит: гуморальный иммунный ответ при различных формах и вариантах течения нейроинфекции / Л. О. Черницына // Бюллетень СО РАМН. – 2008. - № 6 (134). – С. 52-60.

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

159. Шашина, Н. И. Новое в неспецифической профилактике инфекций, возбудителей которых передают иксодовые клещи / Н. И. Шашина, О. М. Германт // Инфекция и иммунитет. - 2012. - № 2. – С. 214.

160. Шашина, Н. И. Современный уровень неспецифической профилактики природно-очаговых клещевых инфекций / Н. И. Шашина, О. М. Германт // Медицинский алфавит. – 2012. – том 1. - № 3. – С. 32-35.

161. Шелкова, Е. С. Оценка эффективности специфической профилактики клещевого энцефалита у детей в период массовой иммунизации : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Шелкова Елена Сергеевна ; Уральская ГМА. - Екатеринбург, 2008. - 26 с.

162. Широкоступ, С. В. Оценка эффективности влияния акарицидных обработок на динамику заболеваемости клещевым энцефалитом в Алтайском крае / С. В. Широкоступ, Е. А. Бобровский // Материалы III Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням – Москва : 28-30 марта 2011. – С. 411.

163. Широкоступ, С. В. Эпидемическая ситуация по клещевому энцефалиту в Алтайском крае и влияние на нее превентивных мероприятий / С. В. Широкоступ // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. - № 2 (69). – С. 62-65.

164. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя / В. В. Погодина [и др.] // Вопросы вирусологии. - 2007. - № 5. - С. 16-21.

165. Экологические предпосылки циркуляции вируса клещевого энцефалита в Ростовской области / С. Ю. Водяницкая [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. - № 3 (70) – С. 47-50.

166. Экономические аспекты лечения клещевого энцефалита / В. Г. Козлова [и др.] // Организация здравоохранения и общественное здоровье. – 2009. – С. 56-60.

167. Эпидемиологический анализ : учебно-методическое пособие под ред. А. В. Слободенюка. – Екатеринбург, 2002. – 52 с.

168. Эпидемиологическая обстановка по клещевому энцефалиту, ее прогноз и основные направления профилактических мероприятий в регионах Сибири / А. Я. Никитин [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. - 2008. - выпуск 98 (4). - С. 21 - 24.

169. Эпидемиологические особенности боррелиозной инфекции на территории Кировской области / О. Н. Любезнова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012. - № 6. - С. 24 - 28.

170. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2012 г. и прогноз на 2013 г. / С. В. Балахонов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. - 2013. - № 1. - С. 34-37.

171. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации (2009 – 2011 гг.) и прогноз на 2012 г. / А. К. Носков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. - 2012. - Выпуск 111. - С. 30 – 33.

172. Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита у детей на территории Томской области и эффективность его профилактики / А. П. Помогаева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2004. - № 3. - С. 59 -62.

173. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика клещевого энцефалита : методические указания / Л. И. Волкова [и др.]. – Екатеринбург: СОЦМП, ЭКС-Пресс, 2004. – 72 с.

174. Эффективность детекции вируса клещевого энцефалита в иксодовых клещах (Acari: Ixodidae) с помощью ИФА и ПЦР в реальном времени / О. А. Белова [и др.] // Вопросы вирусологии. - 2014. - № 5. - С. 32 - 36.

175. Ястребов, В. К. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита / В. К. Ястребов, Т. Г. Хазова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. - № 1 (62). – С. 19-24.

176. Amicizia, D. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) in Europe and its prevention by available vaccines / D. Amicizia // Human Vaccines and immunotherapeutics. – 2013. - 9 (5). – P. 1163-1171.

177. Atrasheuskaya, A. V. Changes in immune parameters and their correction in human cases of tick-borne encephalitis / A. V. Atrasheuskaya, T. M. Fredeking, G. M. Ignatyev // Clinical and Experimental Immunology. - 2003. - V. 131 (1). - P. 148 -154.

178. A fatal tick bite occurring during the course of tick-borne encephalitis vaccination / Y. B. Brauchli [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. - 2008. - V. 27. - P. 363 – 365.

179. A protective chimeric antibody to tick-borne encephalitis virus / I. K. Baykov [et al.] // Vaccine. - 2014. - V. 32 (29). - P. 3589-3594.

180. A tick-borne encephalitis model in infant Rats infected with Langat virus / C. Maffioli [et al.] // Journal Neuropathology Experimental Neurology. – 2014. - 73 (12). – P. 1107-1115.

181. Bakhvalova, V. N. Tick-borne encephalitis virus quasispecies rearrangements in ticks and mammals / V. N. Bakhvalova, V. V. Panov, O. V. Morozova // Flavivirus encephalitis. - Chapter 11. - 2011. - P. 213 – 234.

182. Banzhoff, A. Protection against tick-borne encephalitis (TBE) for people living in and travelling to TBE-endemic areas / A. Banzhoff, M. Broker, O. Zent // Travel Medicine and Infectious Disease. – 2008. – V. 6. - P. 331 - 341.

183. Barret, P. N. History of TBE vaccines / P. N. Barret, S. Schober - Bendixen, H. J. Ehrlich // *Vaccine*. - 2003. - V. 21 (1) - P. 41-49.
184. Belova, O. A. Different tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalences in unfed versus partially engorged ixodid ticks – Evidence of virus replication and changes in tick behavior / O. A. Belova, L. A. Burenkova, G. G. Karganova // *Ticks and Tick-borne Diseases*. – 2012. - № 3. - P. 240 – 246.
185. CDC. Tick-borne encephalitis among US travelers to Europe and Asia – 2000 – 2009 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2010. – 59 (11). – P. 335 - 338.
186. Challenges in vaccination of neonates, infants and young children / M.E. Pichichero [et al.] // *Vaccine*. - 2014. - V. 32 (31). - P. 3886 - 3894.
187. Clinical evaluation to determine the appropriate paediatric formulation of a tick-borne encephalitis vaccine / E. M. Pöllabauer [et al.] // *Vaccine*. - 2010. – 28. - P. 4558-4565.
188. Clinical evaluation of a polygeline-free encephalitis vaccine for adolescents and adult / O. Zent [et al.] // *Vaccine*. – 2003. – 21. – P. 738-746.
189. Comparison of Immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines / E. M. Pöllabauer [et al.] // *Vaccine*. – 2010. – 28. - P. 4680-4685.
190. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis aged 50-59 years / B. Weinberg [et al.] // *Vaccine*. - 2010. - V. 28 (20). - P. 3511-3515.
191. Distribution and characterization of tick-borne encephalitis viruses from Siberia and far-eastern Asia / D. Hayasaka [et al.] // *Journal of General Virology*. – 2001. - V. 82 - P.1319-1328.
192. Donoso Mantke, O. Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe / O. Donoso Mantke, A. Vaheri, H. Ambrose // *Eurosurveillance*. - 2008. – 13 (3).
193. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Europe and its prevention by available vaccines / D. Amicizia [et al.] // *Human Vaccines Immunotherapeutics*. - 2013. - № 9(5). - P. 1163-1171.

194. Evaluation of European tick-borne encephalitis virus vaccine against recent Siberian and far-eastern subtype strains / D. Hayasaka [et al.] // *Vaccine*. - 2001. - V. 19 (32). - P. 4774-4779.
195. Evaluation of vaccine Encepur Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far-Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus / G. N. Leonova [et al.] // *Vaccine*. - 2007. - V. 25. - P. 895 – 901.
196. Extension of *Ixodes ricinus* ticks and agent of tick-borne diseases to mountain in the Czech Republic / V. Danielova [et al.] // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2006. – 296. - S. 1. - 48-53.
197. Family Flaviviridae. Virus Taxonomy: classification and nomenclature of viruses. Seventh report of the International Committee on Taxonomy of Viruses / F. X. Heinz // Academic Press, San Diego, California. – 2000. – P.858-878.
198. Foci of tick-borne diseases in southwest Germany / R. Oehme [et al.] // *International Journal of Medical Microbiology*. - 2002. – 291 (33). - P 22 - 29.
199. Gag-binding variants of Tick-Borne Encephalitis virus / L. I. Kozlovskaya [et al.] // *Virology*. – 2010. - 398 (2). – P. 262 – 272.
200. Gilbert, L. Altitudinal patterns of tick and host abundance: a potential role for climate change in regulating tick-borne diseases? / L. Gilbert // *Oecologia*. - 2010. – V. 162 (1). - P. 217-225.
201. Gritsun, T. S. Tick-borne encephalitis / T. S. Gritsun, V. A. Lashkevich, E. A. Could // *Antiviral Research*. – 2003. – V. 57 (1-2) - P. 129-146.
202. Günther, G. Tick-borne encephalopathies: epidemiology, diagnosis, treatment and prevention / G. Günther, M. Haglund // *CNS Drugs*. - 2005. – 19 (12). - P. 1009-1032.
203. Hagland, M. Tick-borne encephalitis – pathogenesis, clinical course and long – term follow-up / M. Hagland, G. Günther // *Vaccine*. – 2003. – V. 21. – P. 11-18.
204. Heinz F. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination / F. Heinz, C. Kunz // *Archives of Virology*. – 2004. - V.18. – P. 201-205.

205. Heinz, F. X. Molecular aspects of TBE virus research / F. X. Heinz // *Vaccine*. – 2003. – 21 (1). – P. 3 - 10.
206. Heinz, F. X. Tick-borne encephalitis: rounding out the picture / F. X. Heinz // *Eurosurveillance*. - 2008. - Volume 13.
207. Holzmann, H. Diagnosis of tick-borne encephalitis / H. Holzmann // *Vaccine*. – 2003. - 21 (1). - P. 36 – 40.
208. Infection and injury of human astrocytes by tick-borne encephalitis virus / M. Palus [et al.] // *Journal of General Virology*. – 2014. – 95. – P. 2411-2426.
209. Ixodes ricinus tick saliva modulates tick-borne encephalitis virus infection of dendritic cells / A. Fialova [et al.] // *Microbes and Infection*. - 2010. - V. 12. - 7. - P. 580-585.
210. Kaiser, R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease / R. Kaiser // *International Journal of Medical Microbiology*. - 2002. - 291 (33). - P. 58 - 61.
211. Korenberg, E. I. Problems in the study and prophylaxis of mixed infections transmitted by ixodid ticks / E. I. Korenberg // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2004. - 293 (37). – P. 80 -85.
212. Korenberg, E. I. Recent epidemiology of tick-borne encephalitis: an effect of climate change? / E. I. Korenberg // *Advances in Virus Research*. - 2009. - V. 74. - P. 123-144.
213. Krech, T. TBE foci in Switzerland / T. Krech // *International Journal of Medical Microbiology*. - 2002. – V. 33. - P. 30-33.
214. Kunz, C. TBE vaccination and the Austrian experience / C. Kunz // *Vaccine*. – 2003. – V. 21 (1). – P. 50-55.
215. Lindquist, L. Tick-borne encephalitis / L. Lindquist, O. Vapalahti // *The Lancet*. - 2008. - V. 371. - P. 1861 – 1871.
216. Loew-Baselli, A. Immunogenicity and safety of FSME-Immun 0.5 ml using a rapid immunization schedule / A. Loew-Baselli // *International Journal of Medical Microbiology*. - 2006. - V. 296. - P. 213- 214.

217. Lotric-Furlan, S. An abortive form of tick-borne encephalitis (TBE) – a rare clinical manifestation of infection with TBE virus / S. Lotric-Furlan, T. Avsic-Zupanc, F. Strle // Wiener Klinische Wochenschrift. - 2002. - 114 (13 -14). – P. 627-629.

218. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis. Report of four cases and review of the literature / S. Marjelund [et al.] // Acta Radiologica. - 2004. - 45 (1). - P. 88 – 94.

219. Marth, E. Albumin is a necessary stabilizer of TBE-vaccine to avoid fever in children after vaccination / E. Marth, B. Kleinhappl // Vaccine. - 2001. - V. 20 (3-4). - P. 532-537.

220. Marth, E. Stimulation of the immune system by different TBE-virus vaccines / E. Marth, B. Kleinhappl, S. Jelovcan // International Journal of Medical Microbiology. - 2004. - V. 293 (37). - P. 139-144.

221. Microevolution of tick-borne encephalitis virus in course of host alternation / L. I. Romanova [et al.] // Virology. – 2007. - 362 (1). - P.75 – 84.

222. Patterns of tick-borne encephalitis virus infection in rodents in Slovenia / N. Knap [et al.] // Vector - Borne and Zoonotic Diseases. - 2012. - 12. - P. 236-242.

223. Pazdiora, P. Tick-borne encephalitis in children and adolescents in the Czech Republic between 1960 and 2007 / P. Pazdiora, V. Struncova, M. Svecova // World Journal of Pediatrics. - 2012. - V. 8 (4). - P. 363.

224. Persistence of immunity to tick-borne encephalitis after vaccination and natural infection / T. Baldovin [et al.] // Journal of Medical Virology. – 2012. – 84 (8). – P. 1274 – 1278.

225. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis-longer than expected? / P. Rendi - Wagner [et al.] // Vaccine. - 2004. - V. 22 (21-22). - P. 2743 - 2749.

226. Pichichero, M. E. Challenges in vaccination of neonates, infants and young children / M. E. Pichichero // Vaccine. - 2014. - V. 32 (31). - P. 3886 – 3894.

227. Plisek, S. TBE infection in an incomplete immunized person at-risk who lives in a high-endemic area – impact on current recommendations for immunization

of high-risk groups / S. Plisek, K. Honegr, J. Beran // *Vaccine*. - 2008. - V. 26. - P. 301 – 304.

228. Plotkin, S. A. Vaccines, vaccination, and vaccinology / S. A. Plotkin // *The Journal Infectious Diseases*. -2003.-V. 187. - P. 1349-1359.

229. Poponnikova, T.V. Specific Clinical and Epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia / T. V. Poponnikova // *International Journal of Medical Microbiology*. - 2006. - V. 296. - P. 59 - 62.

230. Prevalence and molecular characterization of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* ticks collected in Slovenia / E. Durmiši [et al.] // *Vector - Borne and Zoonotic Diseases*. – 2011. – 11 (6). – P. 659-664.

231. Protection against tick-borne encephalitis with a new vaccine formulation free of protein-derived stabilizers / O. Zent [et al.] // *Journal of Travel Medicine*. - 2005. - V. 12 (2). - P. 85-93.

232. Protective antibody titer for patients vaccinated against Tick-borne Encephalitis / G. N. Leonova [et al.] // *Procedia in Vaccinology*. - 2011. - 4. - P. 84 - 91.

233. Randomized, phase II dose -finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine: evaluation of safety and immunogenicity / J. Hartmut [et al.] // *Vaccine*. – 2003. – V. 22. – P. 217 - 223.

234. Rate of evolution and molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus in Europe, including two isolations from the same focus 44 years apart / A. E. Jääskeläinen [et al.] // *Journal of General Virology*. – 2012. – 93. – P. 786 - 796.

235. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations / P. Stefanoff [et al.] // *Vaccine*. – 2011. – 29 (6). – P. 1283 - 1288.

236. Samuel, C. E. Antiviral Actions of Interferons / C. E. Samuel // *Clinical Microbiology Reviews*. - 2001. - V. 14 (4). - P. 778-809.

237. Schwaiger, K. Epidemiology of emerging and resurging vector-borne diseases with special attention to climate change in Germany (review) / K.

Schwaiger, J. Bauer // Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift. - 2009. – 122 (5-6). -P. 60-141.

238. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-Immun 0.5 ml in adults aged 18-67 years / A. Loew-Baselli [et al.] // Hum Vaccin. - 2009. – 5 (8). - P. 551- 556.

239. Seroprevalence of tick-borne encephalitis (TBE) in naturally exposed monkeys (*Macaca sylvanus*) and sheep and prevalence of TBE virus in ticks in a TBE endemic area in Germany / C. Klaus [et al.] // Ticks and Tick-borne Diseases. - 2010. - V. 1 (3). - P. 141 – 144.

240. Severe tick borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI / A. Bender [et al.] // Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. – 2005. – 76 (1). - P. 135 - 137.

241. Siberian subtype tick-borne encephalitis virus, Finland / A. E. Jääskeläinen [et al.] // Emerging Infectious diseases. – 2006. – V.12 (10). – P. 1568-1571.

242. Sips, G. J. Neuroinvasive flavivirus infections / G. J. Sips, J. Wilschut, J. M. Smit // Reviews in Medical Virology. – 2012. – 22. – P. 69-87.

243. Šmit, R. Explanation of «Cost-effectiveness» of tick-borne encephalitis vaccination in Slovenia adults / R. Šmit // Vaccine. - 2014. - V. 32 (11). - P. 1227 - 1228.

244. Stefanoff, P. Epidemiology of tick-borne diseases in Poland / P. Stefanoff, M. Rosinska, A. Zielinski // Przegl. Epidemiol. - 2006. - 60(1). - P. 151-159.

245. Stupica, D. Tick-borne encephalitis without cerebrospinal fluid pleocytosis / D. Stupica // BMC Infectious Diseases. – 2014. – 14. – P. 614.

246. Süß, J. Epidemiology and ecology of TBE relevant to the production of elective vaccines / J. Süß // Vaccine. – 2003. – 21 (1). – P. 19 - 35.

247. Süß, J. Tick-borne encephalitis 2010: Epidemiology, risk areas, and virus strains in Europe and Asia – An overview / J. Süß // Ticks and Tick-borne diseases. – 2011. - 2 (1). – P. 2-15.

248. TBE booster immunization according to the rapid immunization schedule: are 3-year booster intervals really necessary? / O. Zent [et al.] // *Vaccine*. - 2004. - V. 23 (3). - P. 312-315.

249. The current perspective on tick-borne encephalitis awareness and prevention in six Central and Eastern European countries report: from a meeting of experts convened to discuss TBE in their region / H. Kollaritsch [et al.] // *Vaccine*. - 2011. - 29. - P. 4556-4564.

250. The role of Game (wild Boar and Roe Deer) in the Spread of tick-borne encephalitis in the Czech Republic / K. Bohumer [et al.] // *Vector - Borne and Zoonotic Diseases*. - 2014. - 14(11). - P. 801-807.

251. Tick-born encephalitis / R. Jaussaud [et al.] // *La Revue de Medicine Interne*. - 2001. - V. 22. № 6. - P. 542 - 548.

252. Tick-borne encephalitis in childhood consensus 2004 / U. Kunze [et al.] // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. - 2004. - 154 (9-10). - P. 42-45.

253. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany-epidemiological data, development of risk areas and virus prevalence in -eld-collected ticks and in ticks removed from humans / J. Süß [et al.] // *International Journal of Medical Microbiology*. - 2004. - 293 (37). - P. 69-79.

254. Tick-borne encephalitis in Latvia / I. Lucenko [et al.] // *Eurosurveillance*. - 2004. - V. 8. - 24 - 26.

255. Tick-borne encephalitis virus: a review of an emerging zoonosis / K. L. Mansfield [et al.] // *Journal of General Virology*. - 2009. - V. 90. - P. 1781 - 1794.

256. Tick-borne encephalitis in Latvia 1973 -2009: epidemiology, clinical features and sequelae / G. Karelis [et al.] // *European Journal of Neurology*. - 2012. - 19. - P. 62 -68.

257. Tick-borne encephalitis virus foci in Slovakia / M. Labuda [et al.] // *International Journal of Medical Microbiology*. - 2002. - 291 (33). - P. 43 - 47.

258. Tick-borne encephalitis transmitted by unpasteurized cow milk in western Hungary, September to October 2011 / S. Caini [et al.] // *Eurosurveillance*. - 2012. - V. 17.

259. Tick-borne encephalitis virus in ticks in Finland, Russian Karelia, and Buryatia / A. E. Jääskeläinen [et al.] // *Journal of General Virology*. - 2010. - V. 91. - P. 2706 – 2712.
260. Tick-borne encephalitis virus, Kyrgyzstan / B. J. Briggs [et al.] // *Emerging Infectious diseases*. - 2011. - V. 17 (5). - P. 876 – 879.
261. Tick-borne infections in children: epidemiology, clinical, manifestations, and optimal management strategies / S. C. Buckingham [et al.] // *Paediatr Drugs*. – 2005. – 7 (3). – P. 163-176.
262. Tick-borne meningo-encephalitis in a 6-week-old infant / T. Iff [et al.] // *European Journal of Pediatrics*. – 2005. - 164 (12). – P. 787-788.
263. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe / R. N. Charrel [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. - 2004. - V. 10 (12). - P. 1040 – 1055.
264. Tick-borne encephalitis in north-eastern Poland in 1997-2001: a retrospective study / S. Grygorchuk [et al.] // *Scand. J. Infect Dis*. - 2002. – V. 34 (12). - P. 904-909.
265. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993 – 2008 - epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients / P. Czupryna [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2011. – 18 (5). – P. 673 - 679.
266. Tolerability of modified tick-borne encephalitis vaccine FSME-IMMUN «NEW» in children: results of post marketing surveillance / B. G. Pavlova [et al.] // *Vaccine*. - 2003. – V. 21 (7-8). - P. 742 – 745.
267. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis / C. R. Andersson [et al.] // *Vaccine*. - 2010. – V. 28. - P. 2827 – 2831.
268. Vaccination and Tick-borne Encephalitis, Central Europe / F. X. Heinz [et al.] // *Emerging Infectious diseases*. - 2013. - V. 19 (1). - P. 69-76.
269. Villinger, F. Cytokines as clinical adjuvants: how far are we? / F. Villinger // *Expert Review Vaccines*. - 2003. - V. 2. - P. 317-326.
270. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases / E. Gelpi [et al.] // *Journal Neuropathology Experimental Neurology*. - 2005. - V. 64 (6). - P. 506 – 512.

271. Wittermann C. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in children 5 years after first booster vaccination with Encepur children / C. Wittermann, E. Petri, O. Zent // *Vaccine*. - 2009. - V. 27 (10). - P. 1585 - 1588.

272. Working Group for Tick-Borne Encephalitis Virus. Tick-borne encephalitis in Europe 2007 to 2009 / O. Donoso Mantke [et al.] // *Eurosurveillance*. - 2011. - 16 (39).

273. World Health Organization Weekly Epidemiological Record (WER) 10 // June 2011. - V. 86 (24). - P. 241-256.

274. Zent, O. Tick-borne encephalitis vaccines: past and present / O. Zent, M. Broker // *Expert Review Vaccines*. - 2005. - V. 4 (5). - P. 747-755.

275. Zent, O. Post-marketing surveillance of immediate allergic reactions: polygeline-based versus polygeline-free pediatric TBE vaccine / O. Zent, R. Hennig // *Vaccine*. - 2004. - V. 23 (5). - P. 579-584.