

На правах рукописи

Анкудинова Анна Владимировна

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

14.01.08 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2015

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты:

Бейкин Яков Борисович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией иммунопатофизиологии

Рычкова Ольга Александровна – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций» Федерального медико-биологического агентства

Защита диссертации состоится «__» _____ 2015 г. в «__-00» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с текстом автореферата - на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak2.ed.gov.ru и на сайте университета: www.usma.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.102.02
доктор медицинских наук, профессор



**Гришина
Ирина Федоровна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) в России остается эпидемиологически значимым природно-очаговым заболеванием на протяжении многих десятков лет (Носков А. К., 2012; Пенъевская Н. А., 2013). Болезнь распространяется за пределы прежних границ, что связано с целым рядом факторов, включая климатические, социальные, экономические и демографические изменения, влияющие на образ жизни населения (Дружинина Т. А. и соавт., 2013; Конькова-Рейдман А. Б. и соавт., 2011; Коротков Ю. С., 2013; Korenberg E. I., 2009; Süß J. 2011). Заболеваемость детского населения Свердловской области превышает общероссийский показатель в два раза, при этом менингеальная форма в общей структуре заболеваемости составляет 40% и более (Волкова Л. И. и соавт., 2007; Ковтун О. П., 1997). Каждый 4-й ребенок, перенесший заболевание в тяжелой форме (с поражением нервной системы), остается инвалидом (Шелкова Е. С., 2008). Эффективным средством профилактики КВЭ признана вакцинопрофилактика (Жукова Н. Г. и соавт., 2002; Фельдблюм И. В., 2012; материалы CDC 2010; Baldovin T. et al., 2012; Plotkin S. A., 2003; Stefanoff P. et al., 2011; World Health Organization Weekly Epidemiological Record, 2011). 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 (Власова Н. М. и соавт., 2012; Воробьева М. С. и соавт., 2009; Павлова Л. И. и соавт., 2002; Ильиченко Т. Э. и соавт., 2009; Хайнц Ф. и соавт., 2008; Andersson C. R. et al., 2010; Leonova G. N. et al., 2011; Marth E. et al., 2001; Rendi-Wagner P. et al., 2004; Weinberg V. et al., 2010). 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 (Pöllabauer E. M. et al., 2010; Hartmut J. E. et al., 2003; Pichichero M. E. et al., 2014; Wittermann C. et al., 2009; Zent O. et al., 2004). Отдельные ученые настаивают на необходимости использовать только те вакцины против КВЭ, которые содержат штаммы вируса КЭ, циркулирующие на данной территории (Морозова О. В. и соавт., 2012; Орлингер К. К. и соавт., 2011; Павленко Е. В., 2008; Bakhlova V. N. et al., 2000; Hayasaka D. et al., 2001). 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 (Борисов В. А. и соавт., 2002; Дорогина Ю. В., 2012; Коренберг Э. И., 2013; Широкоступ С. В. и соавт., 2011; Buckingham S. C. et al., 2005).

Поэтому для педиатрической науки и практики 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.

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», «Энцепур 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.

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.

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.).

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.

Личный вклад автора

Автором лично проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, составлена программа научного исследования, проведен статистический анализ, обработка и интерпретация полученных данных. 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.

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.

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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в Екатеринбурге в период с 2007 по 2014 гг. на базе ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Клинический материал был набран на базе муниципального бюджетного учреждения «Детская городская клиническая больница № 11» (главный врач – Аверьянов О.Ю.), муниципального автономного учреждения «Городская клиническая больница № 40» (главный врач – член-корреспондент РАЕН Прудков А.И.). Набор статистического материала осуществлен на базе Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» (главный врач – Романов С.В.), Управления Роспотребнадзора по Свердловской области (руководитель – д.м.н. Кузьмин С.В.). Общий объем проанализированных и обработанных материалов составил 1 млн. 751 тыс. 897 единиц информации.

В исследования по оценке эффективности и безопасности противоклещевых вакцин в объеме 0,25 и 0,5 мл были включены 708 детей, таблица 1. В ходе проспективного исследования по данным индивидуальных регистрационных карт оценивалась частота развития местных и общих реакций на введение первой и второй вакцинирующих прививок детям. Анамнестические данные у привитых детей анализировались по форме 112/у «История развития ребенка». Критериями включения ребенка в исследование являлись: предоставление родителями письменного информированного согласия о возможности выполнять все процедуры; возраст 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 менее года и старше 16 лет; на момент осмотра наличие 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.

Таблица 1

Характеристика групп детей, включенных в исследования

| 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 Инжекст» (7-8 лет - 119 детей), 4) «ФСМЕ Иммуно Джуниор» (5-16 лет – 18 детей), 5) «Энцекур» (12-13 лет – 118 детей), 6) «Энцекур 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 «Энцекур 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> | |

В зависимости от вида вакцин, объема и концентрации действующего вещества (антигена ВКЭ), схемы иммунизации, дети были распределены на три подгруппы: 140 детей были привиты вакциной «Энцекур детский» по

стандартной схеме; 212 детей – вакциной «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по стандартной и экстренной схеме иммунизации; 356 детей - противоклещевыми вакцинами в объеме 0,5 мл по стандартной схеме, группой сравнения для них были дети, привитые вакцинами в объеме 0,25 мл (143 ребенка).

В ретроспективное исследование клинической эффективности вакцинопрофилактики КВЭ сплошным методом было включено 395 детей, заболевших клещевым вирусным энцефалитом (таблица 1). Проводилась комплексная оценка состояния здоровья детей, по данным первичной медицинской документации изучалось наличие профилактических прививок против КВЭ в анамнезе.

Статистические данные о количестве детей, пострадавших от укуса клещей (n=86380 случаев), заболевших КВЭ, в ежедневном режиме анализировалась в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» с использованием первичной медицинской документации (форма 058/у – «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку»), компьютерной программы. Количество привитых против клещевого вирусного энцефалита оценивали по учетно-отчетным документам (форма федерального статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках»; форма статистического наблюдения № 6 «Сведения о контингентах детей и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний»), вся информация о привитых в ежемесячном режиме обрабатывалась с использованием компьютерной программы (n=1 654 271 единица информации).

Лабораторные исследования выполнены на базе ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области» (заведующая лабораторией – Дурасова А.Л.). 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, 14 дней после госпитализации), с целью определения Ig M и Ig G к вирусу КЭ.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office. Использовались общепринятые статистические приемы, различия считались достоверными, если уровень значимости не превышал 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Свердловская область является природным очагом клещевого вирусного энцефалита. Риск нападения клещей подвержены, как взрослые, так и дети, в т.ч. дети до года. Основным путем передачи вируса является трансмиссивный, на его долю приходилось $97,6 \pm 1,0\%$ (ДИ 95,5; 99,6). Показатели пострадавших от укусов клещей среди детского населения превышали показатели взрослого населения, $p=0,036$. Случаи заболевания клещевым вирусным энцефалитом регистрировались во всех возрастных группах детского населения, превышая среднероссийские в 1,8-3,1 раза, $p<0,05$. Наиболее неблагоприятная ситуация по заболеваемости КВЭ отмечалась 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 среднегодовом 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.

В реализации программы вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита, начавшейся в 1995 году, было выделено два периода. В первый период (1995-2000 гг.) 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 планомерно в рамках регионального календаря профилактических прививок. Четырнадцатилетний период иммунопрофилактики клещевого вирусного энцефалита детского населения был реализован в два этапа с разными тактиками иммунизации.

На первом этапе (2001-2008 гг.) – применялась тактика плановой иммунизации детского населения с 7-летнего возраста в рамках реализации календаря профилактических прививок Свердловской области. За время реализации первого этапа охват прививками против КВЭ у детей 7-14 лет достиг 86%, при этом заболеваемость снизилась с $5,7 \pm 2,1$ до $2,9 \pm 1,8$ на 100 тыс. детского населения, $p < 0,05$ (рисунок 1). СМУ заболеваемости составил $4,9 \pm 0,7$ на 100 тыс. детского населения, что в 3,8 раза ниже СМУ заболеваемости аналогичного восьмилетнего периода (1993 по 2000 гг.) - $18,5 \pm 3,9$ на 100 тыс. детского населения, $p < 0,001$.

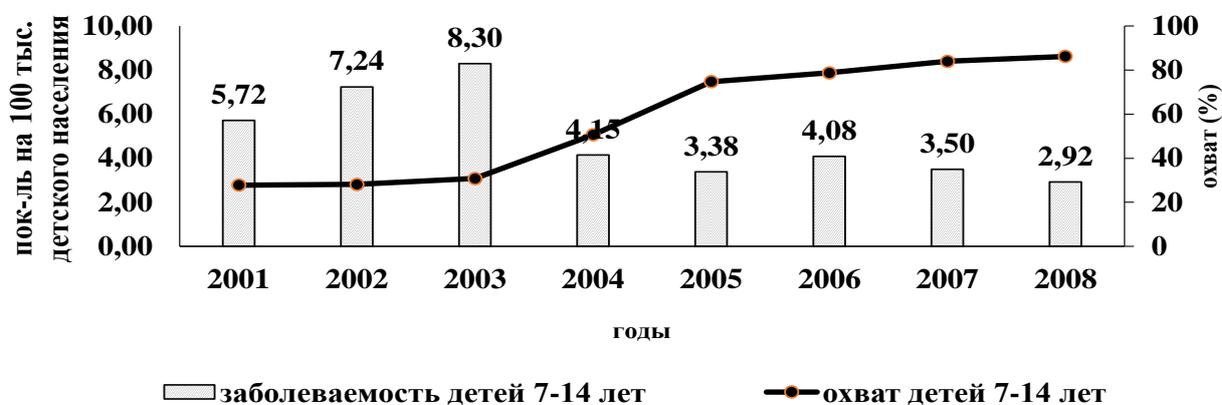


Рисунок 1. Динамика заболеваемости КВЭ у детей 7-14 лет

В группе детей 1-6 лет прививки против КВЭ проводились по желанию родителей (и в основном у детей 3-6 лет), 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. детского населения, что в 2,5 раза ниже уровня аналогичного 8-летнего периода

(1993-2000 гг.) - $13,0 \pm 1,7$ на 100 тыс. детского населения, $p < 0,001$. В возрастной группе 1-2 года заболеваемость в период 2001-2008 гг. соответствовала уровню 1993-2000 гг. – $3,3 \pm 1,4$ и $3,9 \pm 0,6$ на 100 тыс. детского населения, соответственно.

На втором этапе вакцинопрофилактики клещевого вирусного энцефалита с 2009 по 2014 год включительно была внедрена тактика плановой иммунизации детей с 12-месячного возраста, регламентированная региональным календарем профилактических прививок. В результате охват прививками увеличился 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 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, что ниже периода 2001 – 2008 гг. и 1993-2000 гг. в 1,6 раза и в 3,9 раза, соответственно, $p < 0,05$ (рисунок 2).

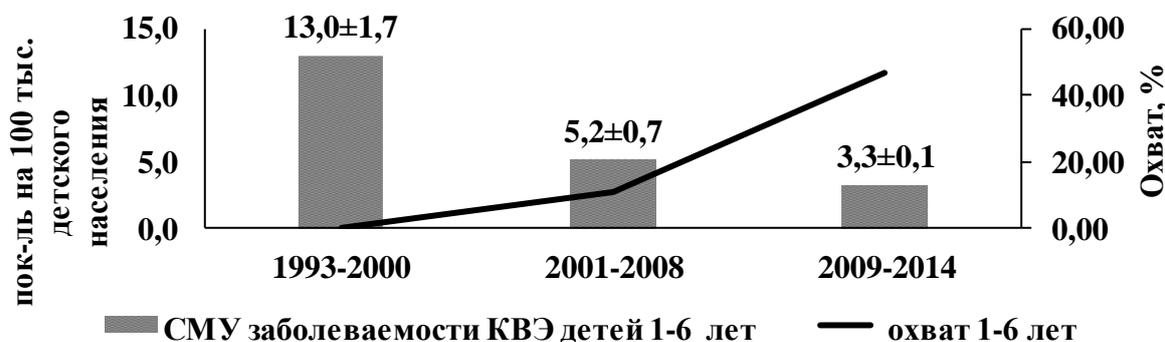


Рисунок 2. Динамика заболеваемости КВЭ и охвата прививками детей 1-6 лет

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 3.

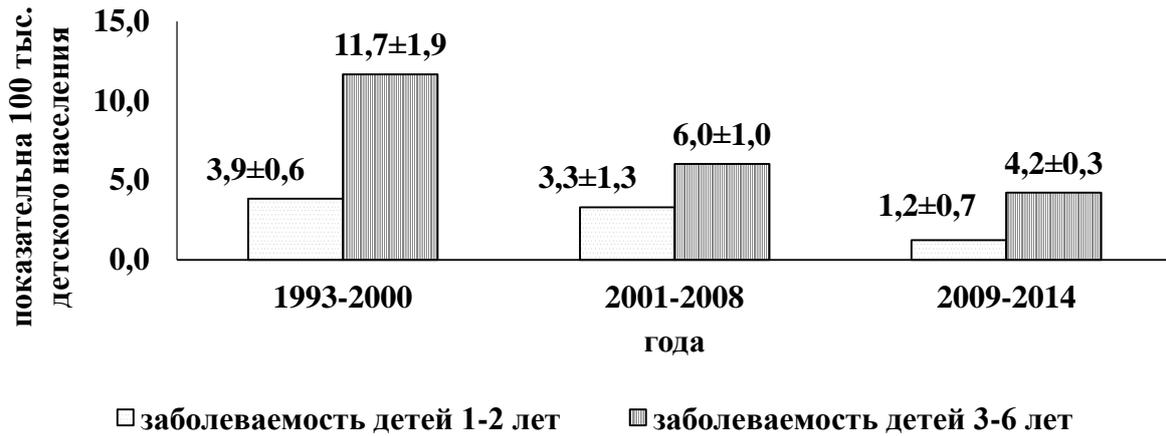


Рисунок 3. Динамика заболеваемости КВЭ у детей 1-2 и 3-6 лет

У детей 7-14 лет при второй тактике вакцинации заболеваемость продолжала снижаться - СМУ составил $2,6 \pm 0,8$ на 100 тыс. детского населения, что ниже СМУ периода 1993 – 2000 гг. в 7,3 раз ($p < 0,001$) и в 1,9 раза ($p < 0,001$) периода 2001-2008 гг., рисунок 4.

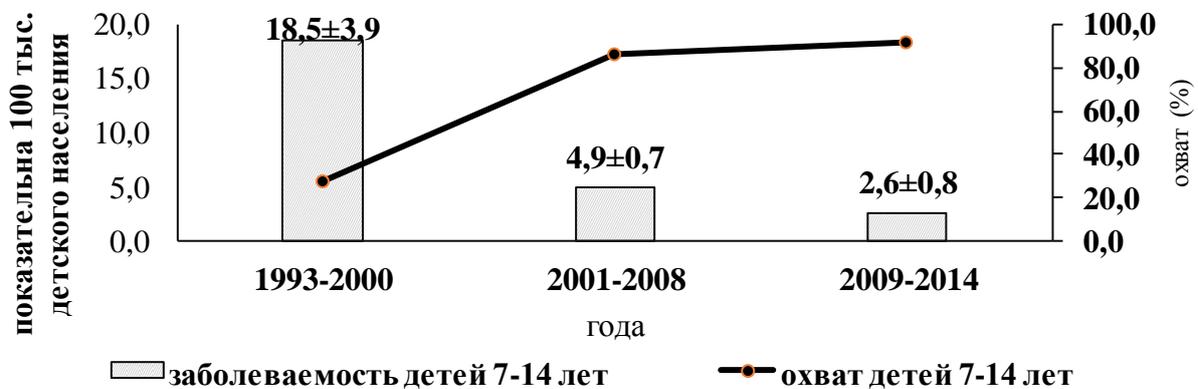


Рисунок 4. Динамика заболеваемости КВЭ и охвата прививками детей 7-14 лет

Таким образом, реализация тактики плановой иммунизации детей с 12-месячного возраста обеспечила резкое увеличение охвата прививками у детей раннего возраста и снижение заболеваемости КВЭ во всех возрастных группах детского населения.

Для анализа частоты развития клинических форм у привитых и непривитых детей было проведено ретроспективное наблюдение, включающее 336 непривитых и 59 привитых против клещевого вирусного энцефалита.

Установлено, что показатель заболеваемости у непривитых в 5,1 раз выше, чем у привитых детей (СМУ 9,8 на 100 тыс. непривитого детского населения), $p < 0,001$. За 14 лет заболеваемость КВЭ в этой группе детей снизилась в 2,0 раза, при среднегодовом темпе снижения 5,2%, $p < 0,05$. У непривитых детей регистрировались все клинические формы. Доля лихорадочной формы в общей структуре клинических форм составила 57%, на долю менингеальной и очаговой приходилось 39,6% и 3,3%, соответственно, таблица 2.

Таблица 2

Динамика клинических форм среди привитых и непривитых детей

| Лихорадочная форма | | | | Менингеальная форма | | | | Очаговая форма | | | | | | | | | |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|--------|-------|----------------------|-----------------------|---------------|---------------------|--------|-------|--------------------|---------------------|---------------|---------------------|-------|
| год | Непривитые дети | | Привитые дети | | р | год | Непривитые дети | | Привитые дети | | р | год | Непривитые дети | | Привитые дети | | р |
| | абс. | % от непривитых детей | абс. | % от привитых детей | | | абс. | % от непривитых детей | абс. | % от привитых детей | | | абс. | % от привитых детей | абс. | % от привитых детей | |
| 2001 | 19 | 51,4 | 5 | 83,3 | >0,05 | 2001 | 17 | 46,0 | 1 | 16,7 | >0,05 | 2001 | 1 | 2,7 | 0 | - | >0,05 |
| 2002 | 15 | 41,7 | 5 | 71,4 | >0,05 | 2002 | 20 | 55,6 | 2 | 28,6 | >0,05 | 2002 | 1 | 2,8 | 0 | - | >0,05 |
| 2003 | 32 | 71,1 | 11 | 91,7 | >0,05 | 2003 | 11 | 24,4 | 1 | 8,3 | >0,05 | 2003 | 2 | 4,4 | 0 | - | >0,05 |
| 2004 | 15 | 62,5 | 5 | 100,0 | =0,01 | 2004 | 8 | 33,3 | 0 | - | =0,05 | 2004 | 1 | 4,2 | 0 | - | >0,05 |
| 2005 | 22 | 62,9 | 9 | 90,0 | =0,05 | 2005 | 13 | 37,1 | 1 | 10,0 | >0,05 | 2005 | 0 | - | 0 | - | - |
| 2006 | 11 | 61,1 | 4 | 100,0 | =0,01 | 2006 | 7 | 38,9 | 0 | - | =0,05 | 2006 | 0 | - | 0 | - | - |
| 2007 | 16 | 61,5 | 2 | 66,7 | >0,05 | 2007 | 9 | 34,6 | 1 | 33,3 | >0,05 | 2007 | 1 | 3,9 | 0 | - | >0,05 |
| 2008 | 13 | 68,4 | 3 | 100,0 | =0,05 | 2008 | 6 | 31,6 | 0 | - | =0,05 | 2008 | 0 | - | 0 | - | - |
| 2009 | 10 | 58,8 | 2 | 100,0 | =0,01 | 2009 | 6 | 35,3 | 0 | - | =0,05 | 2009 | 1 | 5,9 | 0 | - | >0,05 |
| 2010 | 9 | 50,0 | 0 | - | =0,01 | 2010 | 9 | 50,0 | 0 | - | =0,01 | 2010 | 0 | - | 0 | - | - |
| 2011 | 10 | 47,6 | 4 | 100,0 | =0,001 | 2011 | 9 | 42,9 | 0 | - | =0,01 | 2011 | 2 | 9,5 | 0 | - | >0,05 |
| 2012 | 8 | 53,3 | 1 | 100,0 | =0,01 | 2012 | 6 | 40,0 | 0 | - | =0,05 | 2012 | 1 | 6,7 | 0 | - | >0,05 |
| 2013 | 5 | 41,7 | 1 | 100,0 | =0,01 | 2013 | 7 | 58,3 | 0 | - | =0,01 | 2013 | 0 | - | 0 | - | - |
| 2014 | 7 | 53,9 | 1 | 100,0 | =0,01 | 2014 | 5 | 38,5 | 0 | - | =0,01 | 2014 | 1 | 7,7 | 0 | - | >0,05 |
| Итого | 192 | 57,1 | 53 | 89,8 | <0,01 | Итого | 133 | 39,6 | 6 | 10,2 | <0,001 | Итого | 11 | 3,3 | 0 | - | <0,01 |
| СМУ | 14±1,9 (ДИ 12; 16) | | 4±0,8 (ДИ 3; 5) | | <0,001 | СМУ | 10±1,2 (ДИ 8; 11) | | 0 | | <0,001 | СМУ | 1±0,2 (ДИ 0; 1) | | 0 | | >0,05 |

У детей, привитых против КВЭ, СМУ заболеваемости составил $1,9 \pm 0,5$ на 100 тыс. привитого детского населения, за 14 лет заболеваемость снизилась в 13,2

раз при среднегодовом темпе снижения 18,0%, $p < 0,001$. Дети, привитые против КВЭ, достоверно чаще переносили заболевание в более легкой форме – преимущественно в лихорадочной. За 14 лет наблюдения менингеальная форма была зарегистрирована у шести детей (10,2%) и у 53 – лихорадочная (89,8%), таблица 2.

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. Вакцинопрофилактика клещевого вирусного энцефалита является ведущим мероприятием, обеспечивающим снижение тяжести клинических проявлений и уровня заболеваемости детского населения.

С целью оценки безопасности и иммунологической эффективности отечественной противоклещевой вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл (детская доза) для детского населения с возраста 12 месяцев было проведено исследование в группе детей 1-4 и 5-16 лет. Группой сравнения для них были дети, привитые вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор» в объеме 0,25 мл.

Из 34 детей 1-4 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, общие и местные реакции на первое введение зарегистрированы у 26,5%, на второе - у 12,1%; а из 40 детей, привитых вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор», у 30,0% и 15,0%, соответственно. Различия по частоте регистрации общих и местных реакций между двумя группами детей, как на первое, так и на второе введение были статистически не значимы, $p > 0,05$. Реакции на прививку и в той, и в другой группе прошли самостоятельно, не требовали приема лекарственных препаратов. Серьезных нежелательных явлений не выявлено.

Через 30 дней после второй прививки у детей 1-4 лет, привитых противоклещевыми вакцинами по стандартной схеме, показатели серопротекции и сероконверсии были высокие, таблица 3. Различия между группами были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Таблица 3

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 | ФСМЕ ИММУН Джуниор | p |
|---------------|------------|--------------------|-------|
| Сероконверсия | 75,9±8,0 | 81,1±6,4 | >0,05 |
| СГТ | 708 | 935 | >0,1 |
| Серопротекция | 100 | 94,6±3,7 | >0,05 |

У детей 5-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме (n=58), общие и местные реакции на первое введение зарегистрированы у 29,3%, на второе - у 19,3%; у детей, привитых вакциной сравнения (n=20) - у 20,0% и 21,1%, соответственно. Различия по частоте регистрации общих и местных реакций между двумя группами детей, как на первое, так и на второе введение были статистически не значимы, $p > 0,05$. Реакции на прививку у детей прошли самостоятельно, не требовали приема лекарственных препаратов. Серьезных нежелательных явлений не выявлено.

У привитых по стандартной схеме детей 5-16 лет через 30 дней после второй прививки отмечался высокий уровень иммунного ответа. Однако у детей, привитых вакциной «ФСМЕ ИММУН Джуниор», показатель СК через 30 дней после второй прививки был выше, чем в группе детей, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак», $p < 0,05$ (таблица 4).

Таблица 4

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 | ФСМЕ ИММУН Джуниор | p |
|---------------|------------|--------------------|-------|
| Сероконверсия | 63,6±6,5 | 94,4±5,4 | <0,05 |
| СГТ | 549 | 896 | =0,05 |
| Серопротекция | 90,9±7,8 | 100 | >0,05 |

У детей 1-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» по экстренной схеме (n=30), общие и местные реакции на первое введение зарегистрированы у 30,0%, на второе - у 3,3%. В группе сравнения (n=30) – у 20,0% и 10,3%, соответственно. Различия по частоте регистрации общих и местных реакций между двумя группами детей, как на первое, так и на второе введение, были статистически не значимы ($p>0,05$). Реакции у детей прошли самостоятельно, не требовали приема лекарственных препаратов. Серьезных нежелательных явлений не выявлено.

При экстренной схеме иммунизации иммуногенность вакцины «Клещ-Э-Вак» через 14 и 30 дней после второй прививки соответствовала вакцине сравнения, различия в показателях СП и СК через 14 и 30 дней после второй прививки были статистически не значимы, таблица 5.

Таблица 5

Показатели иммуногенности через 14 и 30 дней после второй прививки у детей 1-16 лет, привитых вакциной «Клещ-Э-Вак» и «ФСМЕ ИММУН Джуниор» по экстренной схеме

| Показатель | Клещ-Э-Вак | ФСМЕ ИММУН Джуниор | р |
|------------------------|------------|--------------------|----------|
| через 14 дней после V2 | | | |
| Сероконверсия | 30,0±8,37 | 34,48±8,83 | $p>0,05$ |
| СГТ | 399 | 295 | $p>0,05$ |
| Серопротекция | 50,0±9,13 | 55,20±9,20 | $p>0,05$ |
| через 30 дней после V2 | | | |
| Сероконверсия | 36,67±8,80 | 37,04±9,29 | $p>0,05$ |
| СГТ | 304 | 271 | $p>0,05$ |
| Серопротекция | 76,67±7,72 | 92,59±5,04 | $p>0,05$ |

Таким образом, полученные результаты исследования продемонстрировали высокий уровень безопасности и иммуногенности при вакцинации детей 1-16 лет по стандартной и 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 СП и СК, а у вакцины «ФСМЕ ИММУН Джуниор» показатель СК, таблица 6.

Таблица 6

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 | Р |
|---------------------------|-------------------|------------------|--------|
| 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 |

В ходе проведенного исследования по сравнительной оценке иммуногенности трех противоклещевых вакцин в объеме 0,25 мл (детская доза) и 0,5 мл (взрослая доза) у детей 1-16 лет было установлено, что дети отвечают выработкой высокого титра антител на введение, как объема 0,25 мл, так и 0,5 мл, таблица 7.

Через 30 дней после второй прививки у детей, привитых 0,25 мл вакцины «Клещ-Э-Вак» по стандартной схеме, показатель СП составил 82% и не отличался от показателя СП при применении 0,5 мл, $p > 0,05$. Также не было различия между этими двумя группами по показателю СК и СГТ, таблица 7.

У детей, привитых вакциной «ФСМЕ-Иммун Джуниор» в объеме 0,25 мл, показатели СП и СК составили 100% и 94,4%, соответственно, что выше показателей иммуногенности у детей, привитых 0,5 мл вакцины «ФСМЕ Иммун Инжект», $p < 0,05$ (92% и 75%, соответственно). По СГТ различий между двумя группами не выявлено, таблица 7.

Таблица 7

Сравнительная характеристика показателей иммуногенности у детей, привитых противоклещевыми вакцинами в объеме 0,25 мл и 0,5 мл

| 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 Иммун 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 |
| «Энцеपुर», 0,5 мл, 12-13 лет | 118 | 60,2±4,5% | 32,3±4,3% | 369 |
| «Энцеपुर 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 (СП, СК) у детей, привитых 0,5 мл вакцины «Энцеपुर», были ниже, чем у детей, привитых 0,25 мл вакцины «Энцеपुर детский», $p > 0,05$: показатель СП у детей, привитых 0,25 мл вакцины «Энцеपुर детский» составил $72,1 \pm 5,4\%$, тогда как в группе детей, привитых 0,5 мл – $60,2 \pm 4,5\%$ (таблица 7). По СГТ различий между двумя группами не выявлено.

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.

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 Иммуно Джуниор», «Энцекур 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», «Энцекур 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита у детей в Свердловской области в условиях массовой иммунизации / В. В. Романенко, А. С. Килячина, М. С. Есюнина, **А. В. Анкудинова** // **Уральский медицинский журнал**. – 2008. - № 8 (48). - С. 149-153.
2. Анкудинова, М. В. Анализ заболеваемости острым клещевым энцефалитом у вакцинированных пациентов в сезон 2006 и 2007 гг. в Свердловской области / М. В. Анкудинова, Л. И. Волкова, **А. В. Анкудинова** // **Уральский медицинский журнал**. – 2008. - № 1 (41). - С. 68-70.
3. Эффективность программы массовой иммунопрофилактики клещевого энцефалита / В. В. Романенко, А. С. Килячина, М. С. Есюнина, А. В. Анкудинова, Т. А. Пименова // **Биопрепараты**. – 2008. - № 2 (30). – С. 9-14.
4. Клиническая эффективность вакцинации и экстренной серопротекции клещевого энцефалита на Среднем Урале / Л. И. Волкова, О. П. Ковтун, М. В. Анкудинова, **А. В. Анкудинова** // **Уральский медицинский журнал**. – 2009. - № 2. – С. 55-58.
5. Длительность постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у лиц с нарушением схемы иммунизации / М. С. Есюнина, **А. В. Анкудинова**, А. С. Килячина [и др.] // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. – 2013. - №1 (68). – С. 90-92.
6. Результаты исследования постпрививочного иммунитета у детей до трех лет, привитых вакциной «Энцепур детский» / **А. В. Анкудинова**, В. В. Романенко, О. П. Ковтун [и др.] // **Вестник уральской медицинской академической науки**. – 2013. - №4 (46). – С. 120-123.
7. Влияние исходного иммунного статуса реципиентов на формирование иммунного ответа после вакцинации инактивированными вакцинами против клещевого энцефалита / Г. Б. Байкалова, Л. Л. Терехина, М. Ф. Ворович, Ю. В.

Рогова, А. В. Киктенко, В. В. Романенко, М. С. Есюнина, А. В. Анкудинова, Г. Г. Карганова // Медицинская вирусология. – 2013. – том XXVII (1). – С. 78.

8. Применение ИФА и реакции нейтрализации для оценки защищенности населения от клещевого вирусного энцефалита / Л. А. Терехина, М. Ф. Ворович, Г. Б. Майкова, Ю. В. Рогова, А. В. Киктенко, В. В. Романенко, М. С. Есюнина, А. В. Анкудинова, Г. Г. Карганова // Медицинская вирусология. – 2013. – том XXVII (1). – С. 81.

9. Результаты клинического исследования по оценке безопасности и иммуногенности вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл (детская доза) / А. В. Анкудинова, В. В. Романенко, М. Ф. Ворович, О. П. Ковтун [и др.] // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. - № 5 (51). – С. 49-55.

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 |
| РТГА | реакция торможения гемагглютинации |
| 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 |

Анкудинова Анна Владимировна

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

14.01.08 - педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по разрешению диссертационного совета Д.208.102.02
27.03.2015 г. ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России

