

На правах рукописи

Шелкова Елена Сергеевна

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ
В ПЕРИОД МАССОВОЙ ИММУНИЗАЦИИ**

14.00.09- Педиатрия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
Кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2008

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ковтун Ольга Петровна

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки РФ

доктор медицинских наук, профессор

Фомин Виталий Васильевич

Заслуженный врач РФ,

кандидат медицинских наук

Романенко Виктор Васильевич

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Тюменская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Защита диссертации состоится « 10 » июня 2008 года в 10⁰⁰ часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.102.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17а, с авторефератом на сайте академии www.usma.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2008 г.

Ученый секретарь Совета,
доктор медицинских наук, профессор

Гришина И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы.

С начала изучения КЭ прошло более семидесяти лет. За этот период достаточно полно изучены и представлены в литературе вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники заболевания, разработана стратегия лечения. Российским ученым принадлежит приоритет в изучении КЭ. Работы Д.Г.Шефера, 1948, С.С. Магазанник, 1962 и их последователей [Г.Г. Ванеева, 1969; Н.Н. Боднянская и соавторы, 1972; Э.П. Харитонова, 1977; Э.А. Кветкова. 1984, В.В. Погодина и соавторы, 1986; К.Г. Уманский и соавторы, 1990; Л.В.Боброва, 1991; С.Е.Гуляева и соавторы, 1991] заложили основы верификации этиологии и механизмов инфицирования при КЭ, клинических форм заболевания, разработки методов лечения, профилактики и прогноза.

На фоне резкого сокращения массовых акарицидных мероприятий, по мнению исследователей, восстановилась численность переносчиков КЭ, образовались новые и активизировались существующие антропоургические очаги. Территории Урала, Сибири, Дальнего Востока традиционно считаются высоко эндемичными по КЭ. Уровень заболевания в этих территориях в 10-15 раз превышает средние показатели по Российской Федерации. Свердловская область остается постоянно действующим очагом КЭ, где показатели заболеваемости в 2-2,5 раза превышают таковые по Российской Федерации, в том числе среди детей до 14 лет в 1,5 – 2 раза. Продолжают регистрироваться тяжелые формы заболевания, высок риск развития хронических форм и формирования инвалидности после перенесенной болезни.

Приоритеты по предупреждению заболевания, его осложнений и летальных исходов отданы активной специфической профилактике, которая с 1998 г. включена в областные долгосрочные программы «Вакцинопрофилактика». Свердловская область - единственная территория в Российской Федерации, где охват населения прививками против КЭ достигает 70%.

Существует мнение, что КЭ относится к группе заболеваний, ликвидация которых в принципе невозможна методами иммунопрофилактики [В.К. Таточенко и со-

авторы, 2001]. Тем не менее, резкое снижение заболеваемости до спорадических случаев, уменьшение тяжести клинических симптомов КЭ - достаточно весомая компенсация усилий и затрат программ по вакцинопрофилактике этого заболевания.

Научный интерес к проблеме КЭ по-прежнему не снижается. Новые сведения, накопленные по отдельным дисциплинам, требуют сопоставления, обобщения и осмысления. Реализация различных механизмов и путей передачи КЭ является основанием для совершенствования тактики всего комплекса проведения профилактических мероприятий.

Разноречивы мнения в литературе по тактике и стратегии проведения активной и пассивной профилактики заболеваемости; оптимальности используемых схем и сроков введения иммунологических препаратов против КЭ; по выбору вакцин с высокой протективной активностью и низкой реактогенностью; по эффективности используемых лекарственных средств и курсовых доз препаратов, адаптированных к детскому возрасту.

Сегодня наступил новый этап в изучении КЭ, который сопряжен с массовой иммунизацией населения против этой инфекции. Однако на фоне широкого использования вакцинальных препаратов не сокращаются объемы применения иммуноглобулина, как метода пассивной профилактики КЭ. Несмотря на успехи, обусловленные вакцинопрофилактикой КЭ, еще недостаточно сведений об особенностях эпидемического процесса, изменении структуры клинических форм заболевания, его течения и исходов. Отсутствуют сведения об экономической целесообразности вакцинации по предотвращению причиняемого ущерба, вызванного заболеваемостью КЭ, инвалидностью и смертностью. Изучению этих вопросов и посвящена наша работа.

Цель работы: оценить эффективность и обоснованность применения методов специфической профилактики КЭ у детей в период массовой иммунизации на основе совокупности индикаторных показателей.

Задачи исследования:

1. Представить структуру клинических форм и выявить особенности КЭ у детей в период начала вакцинации (1992-1995гг.) и в период проведения массовой иммунизации (2002-2005 гг.).
2. Оценить клиническую картину заболевания и динамику специфического иммунитета у больных КЭ при различных методах активной и пассивной профилактики.
3. Выявить особенности формирования специфического иммунитета у не болевших КЭ детей на этапах иммунизации.
4. Провести сравнительную оценку нарастания специфических антител к вирусу КЭ при использовании “Московской” вакцины, “ФСМЕ-ИММУН Инжект”, “Энцепур” и определить их безопасность.
5. Проанализировать показатель инвалидности у детей.
6. Обосновать экономическую эффективность использования активной специфической профилактики при КЭ у детей.
7. Предложить совокупность индикаторных показателей для оценки эффективности методов специфической профилактики на примере КЭ.

Научная новизна исследования.

В результате проведенных исследований впервые обобщен многолетний опыт использования активной и пассивной специфической массовой иммунизации детей с целью профилактики КЭ на эндемичной территории. Показано, что проведение вакцинации способствовало сокращению в 3 раза общего числа заболевших и в 5 раз тяжелых очаговых форм КЭ, приводящих к инвалидности.

В работе установлено, что вакцинация существенно влияет на длительность ведущих клинических симптомов КЭ у детей, а именно: у получивших ранее прививки по сравнению с непривитыми сокращается период лихорадки, длительность менингеального синдрома и симптомов церебральной гипертензии ($p < 0,05$).

Проведенными исследованиями доказано, что непривитые дети переносят КЭ, как и прежде, в виде острой нейроинфекции с высоким риском формирования хронической формы болезни. При развитии КЭ у детей, ранее получивших прививки, в остром периоде болезни регистрируется более высокий уровень специфических антигеммагглютининов в сыворотке крови ($p < 0,05$), по сравнению с непривитыми детьми и детьми, получившими иммуноглобулин с профилактической целью. Очевидно, высокий стартовый уровень антител предполагает более благоприятный вариант течения болезни, сокращая длительность и уменьшая число тяжелых форм, протекающих с поражением ЦНС ($p < 0,05$).

В отличие от ранее проведенных исследований нами выделена особая группа детей, получивших неполный курс иммунизации или курс иммунизации с нарушением схемы, которым при установлении факта присасывания клеща, дополнительно назначали иммуноглобулин. Введение иммуноглобулина привитым детям оказывает супрессивное влияние на динамику специфических антител, снижая их уровень в 2 раза в периоде реконвалесценции.

Анализ реакций и осложнений, зарегистрированный после проведения прививок против КЭ показал, что современные вакцины обладают низкой реактогенностью и обеспечивают 100% сероконверсию после введения трех доз вакцины. Данная кратность иммунизации повышает уровень антигеммагглютининов сыворотки крови в 25 раз по сравнению с исследованиями, проведенными до иммунизации.

Практическая значимость.

В Свердловской области за 15 лет реализации долгосрочных программ “Вакцинопрофилактика” с целью предупреждения КЭ детям сделано около одного миллиона профилактических прививок. Проведение иммунизации доказало отчетливую эпидемиологическую, клиническую, иммунологическую и экономическую эффективность.

Преимущество активной специфической профилактики КЭ по сравнению с пассивной доказывается тем, что число заболевших КЭ в группе детей, получивших

прививки, в 8 раз меньше, чем среди детей, получивших иммуноглобулин. Данные об отсутствии поствакцинальных реакций и осложнений при использовании современных вакцин придадут уверенность педиатрам при назначении детям активной иммунизации, начиная с раннего возраста.

Изменилась клиническая картина КЭ. В случае возникновения заболевания КЭ у детей, получивших прививки, болезнь всегда протекает более гладко, при этом регистрация лихорадочных форм по сравнению с непривитыми сократилась в 4,4 раза, форм с поражением ЦНС - в 7,5 раз, из них менингеальных - в 10,7 раза, очаговых – в 4,4 раза. В результате чего в 3 раза сократилось число заболевших КЭ детей и впервые признанных инвалидами, нуждающихся в стационарном лечении, что позволит организаторам здравоохранения оптимизировать объемы медицинской помощи и коечного фонда, а так же доказывает преимущество профилактического направления здравоохранения.

Сведения анамнеза о наличии активной или пассивной иммунизации против КЭ, определение стартового уровня специфических антигемагглютининов сыворотки крови к вирусу КЭ в начале острого периода, позволяют врачам прогнозировать развития клинической картины заболевания и его исход.

Впервые в практике здравоохранения проведены расчеты, позволяющие оценить затраты, направленные на профилактику КЭ. Экономическую эффективность подтверждает показатель ППЖ - “Потерянные годы потенциальной жизни” от КЭ, который рассчитан в качестве фактической меры ущерба и составил -464,4 года. Эффективность инвестиций в детскую программу “Вакцинопрофилактика КЭ” составляет 390 %.

Представленные материалы дают возможность врачам всех специальностей понять, что иммунизация детей против КЭ, является наиболее эффективным мероприятием, предупреждающим тяжелые формы болезни и развитие инвалидности, а так же существенно сократить число медицинских отводов.

По итогам исследования разработана система индикаторных показателей для оценки эффективности программ «Вакцинопрофилактика», которая наряду с традиционными показателями (заболеваемость, инвалидность, смертность), включает иммунологические данные (показатель напряженности популяционного иммунитета), расчет показателя «Потерянные годы потенциальной жизни» и экономические расчеты. Система индикаторных показателей может быть использована для оценки эффективности программ «Вакцинопрофилактика» при любом инфекционном заболевании.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. КЭ – инфекция, управляемая средствами активной специфической профилактики. Проведение массовой иммунизации детей способствует снижению заболеваемости, предупреждению тяжелых форм болезни и сокращению показателей инвалидности.

2. КЭ, как в период начала иммунизации, так и в период проведения массовой вакцинации, у непривитых детей, остается по-прежнему тяжелой формой нейроинфекции, приводящей у каждого четвертого ребенка к формированию инвалидности.

3. Иммуноглобулин, используемый в качестве пассивной иммунизации детям, пострадавшим от нападения клещей, оказывает несущественное влияние на предупреждение развития заболевания и снижение тяжести клинических симптомов КЭ. Применение иммуноглобулина в качестве дополнительного профилактического мероприятия у получивших прививки и имеющих неполный курс иммунизации или нарушение сроков вакцинации, необоснованно.

4. Для объективной оценки эффективности вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний необходимо использовать систему индикаторных показателей, включающих показатели заболеваемости, инвалидности, смертности, напряженности популяционного иммунитета, «Потерянные годы потенциальной жизни» и экономическую целесообразность.

Внедрение результатов исследования.

По результатам исследования подготовлены методические рекомендации по иммунизации детей в разные календарные сроки с использованием комбинированных схем иммунизации, включающих как импортные, так и отечественные вакцины. В адрес Министерства здравоохранения Свердловской области подготовлено рекомендательное письмо, с основанием включения в областную программу вакцинацию детей против КЭ на эндемичной территории, начиная с возраста одного года. Материалы диссертации используются в обучающих программах кафедры неврологии детского возраста и неонатологии ГОУ ВПО УГМА.

Публикации: материалы диссертации опубликованы в семи научных работах, две из которых - в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Апробация диссертационной работы.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на межкафедральном заседании кафедры детских инфекционных заболеваний и клинической иммунологии, совместно проведенной с кафедрой неврологии детского возраста и неонатологии. Основные положения работы доложены на региональной научно-практической конференции "Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики КЭ"(2008) и на Первом конгрессе педиатров Урала (2008).

Работа апробирована на заседании проблемной комиссии по педиатрии ГОУ ВПО УГМА 23 ноября 2007 года.

Весь материал, представленный в диссертации, обработан, и проанализирован и изложен автором лично.

Внедрение результатов исследования.

Полученные результаты работы используются в практике здравоохранения Свердловской области. Успешно были реализованы областные программы 1995-1997 и 1998-2005 г.г. по вакцинопрофилактике.

Сравнительные результаты сероконверсии и реактогенности вакцин учитываются при ежегодном заказе иммунобиологических препаратов для иммунизации населения Свердловской области, в том числе детей.

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 212 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав с описанием результатов собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций. списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 21 рисунком и 35 таблицами. Список использованной литературы включает 390 изданий (365) отечественных и (25) зарубежных источников.

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных в диссертации задач использовали клинические, эпидемиологические, лабораторные и статистические методы исследования.

Все дети были распределены по возрасту, полу, полученной активной иммунизации до начала заболевания и пассивной иммунизации после факта присасывания клеща.

Из эпидемиологических методов исследования в работе были использованы:

- многолетний ретроспективный анализ заболеваемости КЭ по Свердловской области в целом, а также в различных возрастных группах детей. Использовали статистические данные о заболеваемости КЭ в показателях на 100 тысяч населения за 15 лет;

- проанализированы закономерности эпидемического процесса при КЭ в Свердловской области и особенности клинического течения заболевания у детей в зависимости от проведенных профилактических мероприятий: вакцинации против КЭ и введение иммуноглобулина с различными титрами после факта присасывания клеща.

Работа включает ретроспективные и проспективные исследования представленные на рис. 1.

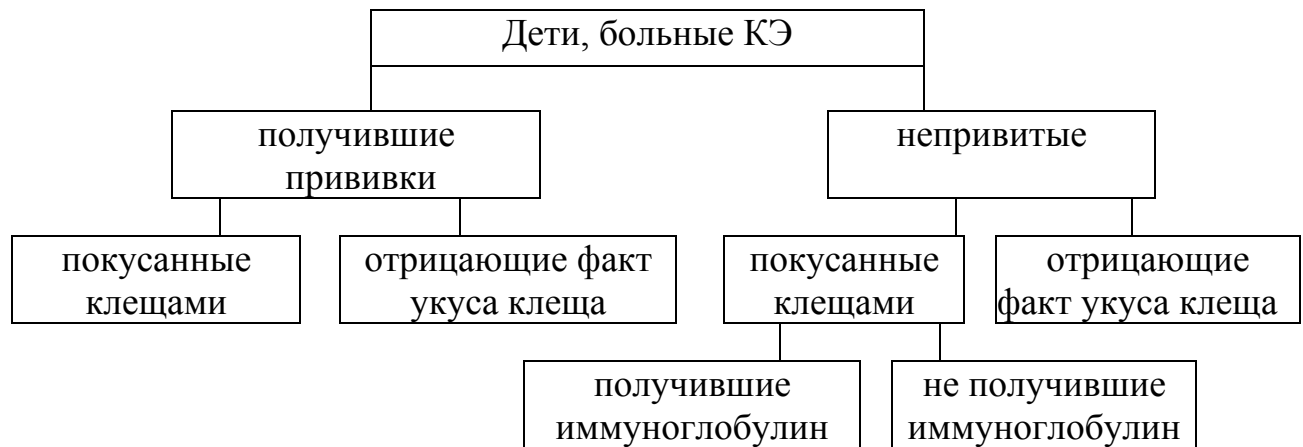


Рис. 1 Дизайн исследования

В разработку взяты дети, больные КЭ (диагноз подтвержден лабораторными методами исследования).

I. По группе больных КЭ представлены следующие материалы:

- анализ структуры клинических форм заболевания КЭ у 146 детей от 6 мес. до 14 лет в два периода наблюдения по четыре года с интервалом в 10 лет: первый период – начала вакцинации против КЭ (1992-1995 гг.) и второй период - массовой иммунизации (2002-2005 гг.);

- проанализировано 1088 результата лабораторных исследований сыворотки крови у детей, больных КЭ и у не болевших КЭ детей, в процессе формирования специфического иммунитета на этапах иммунизации.

II. В группе детей в возрасте от 7 до 14 лет, ранее не привитых, не отмечавших факта присасывания клеща и не болевших КЭ проведено 730 серологических исследований у 558 детей, получивших одну, две и три дозы профилактических прививок против КЭ. Данные были внесены в программу АРМ “Серология”. Для вакцинации использовались три вакцины: вакцина ФСМЕ-ИММУН Инжект (фирма Бакстер АГ, Австрия): вакцина Энцепур – взрослый (фирма Кайрон Беринг, Германия): вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая для детей старше 4 лет и взрослых (г. Москва, далее Московская вакцина).

В работе проведена оценка популяционного иммунитета к вирусу КЭ среди детей от 7 до 14 лет, получивших прививки против КЭ в период проведения массовой иммунизации.

III. В группе детей и взрослых - данные 37 актов расследования, составленных на основании донесений, поступивших в ОблЦГСЭН на случаи реакций и осложнений, возникших после проведения прививок против КЭ в период 2000-2002 гг.,

IV. Информация ФГУ “Главное Бюро медико-социальной экспертизы по Свердловской области” о первично и повторно установленной инвалидности у 102 детей, в результате перенесенного заболевания КЭ.

V. Расчеты:

- расчет фактической меры ущерба от КЭ по показателю - “Потерянные годы потенциальной жизни” (ППЖ) [Т.Н. Грибанова, В.Г. Кочмашев, А.В. Штоль, О.А. Егорова];

- стоимости ежегодных экономических затрат, связанных с активной и пассивной иммунизацией, лечением и содержанием детей-инвалидов после перенесенного заболевания КЭ в ценах 2006 г. на основании стоимости медико-экономического стандарта, предоставленного Территориальным фондом обязательного медицинского страхования по Свердловской области, данных ФГУ “МСЭ по Свердловской области” и Фонда социального страхования.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики. Показатель достоверности различий между сравниваемыми величинами определяли по t- критерию Стьюдента, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Многолетней анализ заболеваемости КЭ свидетельствует о том, что территория Свердловской области, по-прежнему, остается напряженным очагом с постоянной регистрацией случаев КЭ среди взрослых и детей. Показатель заболеваемости детей до 14 лет в 1,5 – 2 раза превышает уровень, регистрируемый в Российской

Федерации. Удельный вес детского населения от числа всех заболевших ежегодно варьирует от 10 % до 22%.

Исследования доказали, что благодаря введению активной специфической профилактики в Свердловской области наметилась четкая положительная тенденция снижения заболеваемости КЭ среди детей (рис. 2).

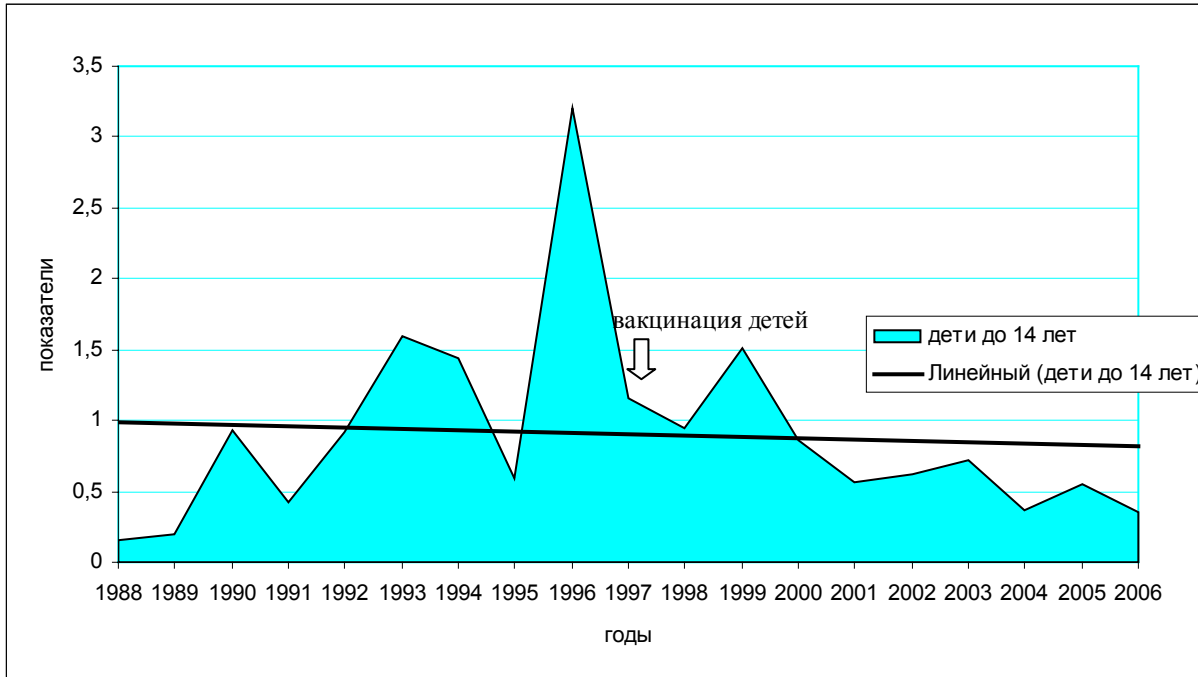


Рис 2. Динамика заболеваемости КЭ детей до 14 лет в Свердловской области в период с 1988 по 2006 гг. (на 10 тыс.)

Среди эпидемиологических особенностей КЭ у детей важно отметить следующее: максимальный подъем заболеваемости в период сезонной активности клещей (с мая по июнь), когда в клинику поступало 95% пациентов. Трансмиссивный путь передачи инфекции регистрировался в 62,7 %. Заражение другими путями отмечено в 37,3 % случаев. Мальчики болели в 2,2 раза чаще (68,3 %), чем девочки. Городские жители составили 70,3 %. Удельный вес детей школьного возраста с 7 до 14 лет составил 70 %.

Как показали проведенные исследования, в период начала вакцинации против КЭ (1992-1995 гг.) было зарегистрировано 469 случаев заболеваний. Показатель заболеваемости варьировал от 0,59 до 1,59 на 1000 детей. Соотношение лихорадочной, менингеальной и очаговой форм КЭ составило 1:1,7:1,1; соотношение полу-

чивших прививки против КЭ, непривитых и не получивших иммуноглобулин, непривитых и получивших его - 1:5,4:5,1. За медицинской помощью в специализированный стационар г. Екатеринбурга обратилось 109 чел. (23 % от числа зарегистрированных случаев).

Во второй период - период массовой иммунизации (2002-2005 гг.), зарегистрировано 143 случая КЭ. Общее количество больных и число детей, обратившихся за медицинской помощью, сократилось в 3 раза.

Нами проведена сравнительная характеристика структуры клинических форм и длительности ведущих клинических симптомов КЭ в разные периоды наблюдения. Исследования показали, что удельный вес больных очаговыми формами сократился в 5,3 раза, менингеальными – (55,5 %) и лихорадочными (38,9%) формами - увеличился на 26,1 и 41,2 % (рис.3).

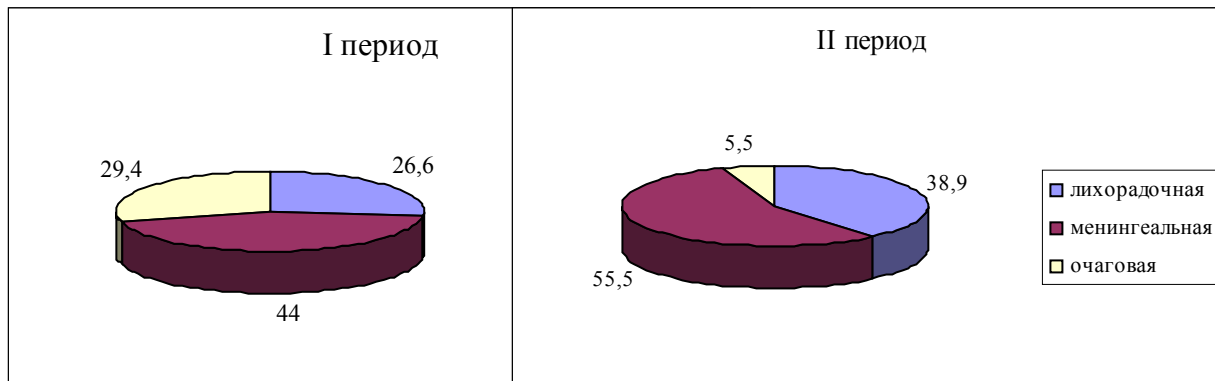


Рис 3. Удельный вес клинических форм у детей

в период начала иммунизации и в период массовой иммунизации

Соотношение лихорадочной, менингеальной и очаговой форм стало следующим – 1:1,4:0,1. Соотношение лиц, получивших прививки; непривитых и не получивших иммуноглобулин; непривитых и получивших иммуноглобулин составило, 1:1,2:1,1. Среди больных КЭ детей появилась новая группа - «привитые и получившие иммуноглобулин». Удельный вес детей, получивших прививки, увеличился в 3 раза; непривитых, получивших иммуноглобулин - на 41%, а не привитых и не получивших иммуноглобулин, сократился в 8,2 раза.

Соотношение клинических форм у детей, больных КЭ, в период начала вакцинации и в период массовой иммунизации наглядно демонстрирует изменение структуры заболевания: сокращение наиболее тяжелых форм болезни с увеличением удельного веса лихорадочных и менингеальных форм. Очевидно у ребенка, получившего прививки против КЭ, болезнь всегда характеризуется более благоприятным течением.

В работе установлено, что вакцинация существенно влияет на длительность ведущих клинических симптомов КЭ у детей, а именно: у получивших ранее прививки по сравнению с непривитыми сокращается период лихорадки, длительность менингеального синдрома и симптомов церебральной гипертензии ($p < 0,05$). Лихорадочные формы у детей, получивших прививки, встречались в 4,4 раз реже, чем у непривитых ($p < 0,05$), а формы КЭ, протекающие с поражением ЦНС - в 7,5 раз реже, из них: менингеальные - в 10,7 раза реже, очаговые - в 4,3 раза ($p < 0,05$). Очевидно у ребенка, получившего прививки против КЭ, болезнь всегда характеризуется более благоприятным течением.

В настоящее время в период массовой иммунизации, как и ранее, у непривитых детей преобладали формы, сопровождающиеся поражением ЦНС, при этом на долю менингеальных форм приходится 46,0%, очаговых - 18,7%. Таким образом, и сегодня КЭ у непривитого ребенка протекает в классическом варианте острой нейроинфекции.

Появились особенности КЭ и в группе не привитых детей, получивших иммуноглобулин с профилактической целью: у них увеличился инкубационный период до $14,5 \pm 2,1$ дней, сократился период лихорадки до $5,5 \pm 2,7$ дней и продолжительность менингеальных симптомов до $4,6 \pm 0,5$ дней ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что нами выявлены некоторые особенности клинической картины болезни при различных формах КЭ. У большинства больных лихорадочной формой КЭ температурная кривая отличается одноволновым типом ($p < 0,05$), остальные клинические симптомы протекали так же, как и в период начала иммунизации

($p > 0,05$). У детей, страдающих менингеальной формой КЭ, сократился период лихорадки, исчез волнообразный характер температурной кривой, уменьшилась продолжительность менингеальных симптомов, но увеличилась продолжительность рвоты ($p < 0,05$). В связи с малым числом наблюдения очаговых форм КЭ провести сравнение длительности симптомов не представилось возможным.

Обращает на себя внимание тот факт, что у непривитых детей, отрицающих факт укуса клеща, соотношение лихорадочной, менингеальной и очаговой форм КЭ составило 1:13,5:4. Иначе говоря, на один случай лихорадочной формы приходится 13,5 случаев менингеальных и 4 случая очаговых форм заболевания. Это значительно выше, чем у непривитых детей при трансмиссивном пути инфицирования. Можно предположить, что реализация путей передачи КЭ, не связанных с укусами клещей, происходит значительно активнее, чем предполагалось ранее, при этом, как оказалось, среди больных преобладают дети с менингеальными формами ($p < 0,05$).

В группе непривитых детей, покусанных клещами и получивших иммуноглобулин, показатель на 1000 заболевших в 2,8 раза выше, чем в группе детей, не получивших его, $p < 0,05$. Кроме того, показатели заболеваемости среди не привитых детей, получивших и не получивших иммуноглобулин, практически не отличаются и значительно, в 4 раза превышают показатель заболеваемости среди привитых детей. Очевидно, введение иммуноглобулина не оказывает существенного влияния на предупреждение развития КЭ. У детей, получивших прививки, клиническая картина КЭ развивается в 4 раза реже, чем у больных, получивших иммуноглобулин с профилактической целью. Это еще раз убедительно доказывает, что иммунизация значительно снижает частоту регистрации тяжелых форм КЭ, и, прежде всего, протекающих с поражением ЦНС.

Нами проанализирована и представлена на рис.4 динамика СГТА (реакции РТГА) у больных КЭ в ранее обозначенных группах в острый период заболевания и период ранней реконвалесценции (через 2 и 3 месяца от начала КЭ). Во всех группах сравнения стартовый уровень СГТА и характер кривой оказались различными.

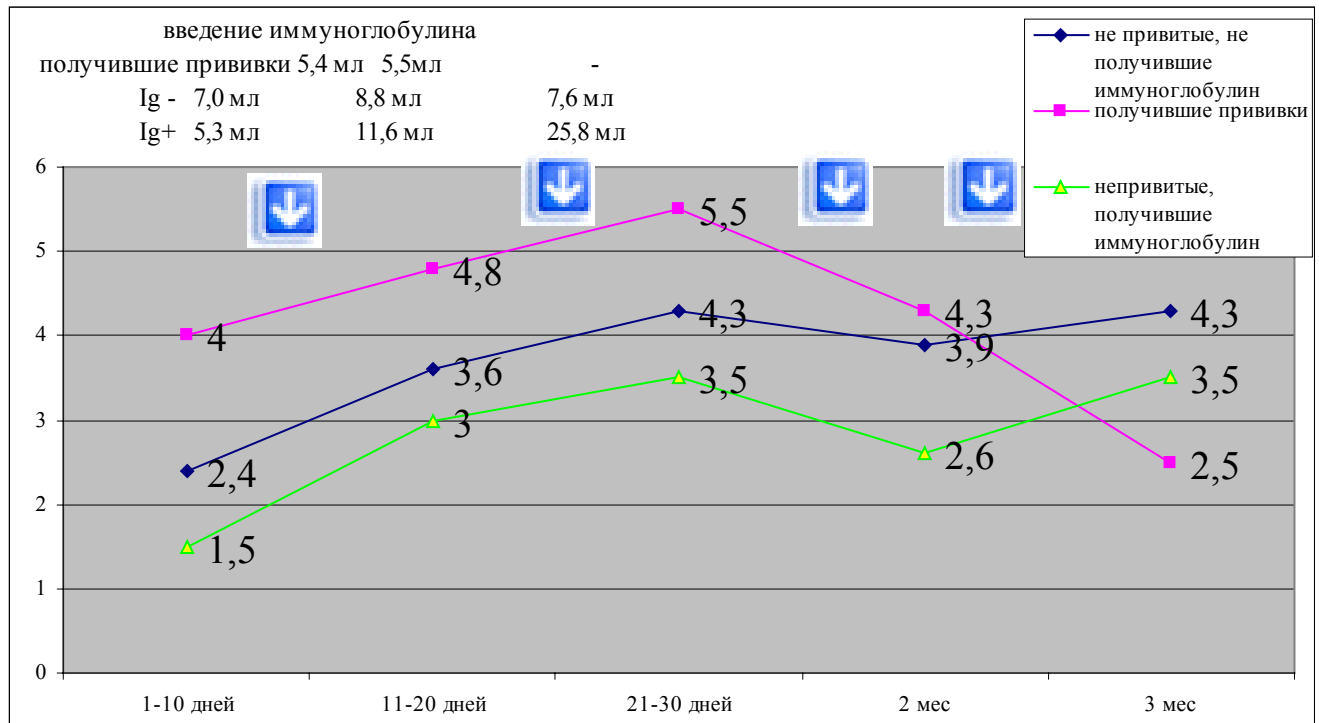


Рис.4. Динамика изменения СГТА у больных КЭ.

У детей, не привитых против КЭ и не получивших иммуноглобулин, характер кривой имеет “классический вариант”. Стартовый уровень СГТА в первую декаду заболевания составил $2,4 \pm 0,3 \log_2$, достигал максимальной величины к третьему месяцу наблюдения $4,3 \pm 0,3 \log_2$ ($p < 0,05$). Число серопозитивных детей составляло 100% к третьей декаде болезни.

У детей, ранее получивших прививки против КЭ, характер кривой имеет “супрессивный вариант”. Стартовый уровень в первую декаду заболевания самый высокий и составил СГТА $4,0 \pm 0,5 \log_2$. Максимальной величины $5,5 \pm 2,5 \log_2$ СГТА достигает в третью декаду заболевания, а затем постепенно снижается до уровня $2,5 \pm 2,0 \log_2$ через три месяца наблюдения, при этом число серопозитивных детей в первую декаду составляет 93,8 %, а во вторую и третью декаду достигает 100 %.

У детей, получивших пассивную специфическую профилактику, кривая имеет “ломаный” характер. Стартовый уровень СГТА в первую декаду заболевания самый низкий и составил $1,5 \pm 0,3 \log_2$. СГТА сыворотки крови и достигает максимальной величины $3,5 \pm 0,6 \log_2$ в третьей декаде заболевания. На втором месяце значение СГТА снижается до $2,6 \pm 0,8 \log_2$, а затем снова поднимается и достигает уровня

$3,5 \pm 0,7 \log_2$ в течение второго месяца наблюдения. Стартовый уровень СГТА этой группе в 2,7 раза ниже, чем у получивших прививки ($p < 0,05$) и на 62,5 % ниже, чем у не получивших специфическую профилактику ($p < 0,05$), а число серопозитивных детей даже к третьему месяцу не превышает 81,8 %.

Максимальный уровень СГТА у детей, получивших прививки, достигается в третьей декаде заболевания, и составляет $5,5 \pm 2,5 \log_2$. У детей, не получивших специфическую профилактику, в этот период времени максимальный уровень СГТА составил $4,3 \pm 0,3 \log_2$.

Проводимая активная и пассивная специфическая профилактика оказывает влияние на стартовый уровень антител у больных КЭ. Иммуноглобулин, полученный с лечебной целью, влияет на характер кривых во всех трех группах больных. Иначе говоря, на стартовый уровень специфических антител оказывает влияние введенный с профилактической целью иммуноглобулин (самый низкий титр антител). Следует подчеркнуть, что в группе детей, ранее получивших прививки, титр снижается в два раза по сравнению с максимальным уровнем, что в свою очередь не исключает влияние введенного иммуноглобулина. Мы полагаем, что детям, получившим прививки против КЭ, не следует назначать иммуноглобулин с лечебной целью.

В ходе иммунизации детей вакцинами против КЭ ФСМЕ-ИММУН Инжект, «Энцекур» и Московской вакциной сравнивалась иммунологическая активность используемых вакцин (рис.4).

Однократное использование Московской вакцины обеспечило самый высокий удельный вес серопозитивных (47,8 %) и прирост СГТА в 7,4 раз до $1,4 \pm 0,05 \log_2$, ($p < 0,05$) по сравнению с уровнем антител до иммунизации. У вакцины «Энцекур» удельный вес серопозитивных в 3 раза ниже, а значение СГТА увеличивается 4,7 раза до $0,9 \pm 0,03 \log_2$, ($p < 0,05$). У детей, получивших прививки вакциной FSME-ИММУН Инжект, самый низкий удельный вес серопозитивных – 7,5 %, а СГТА сыворотки крови ($0,13 \pm 0,04 \log_2$) не превышала значений результатов лабораторного и обследования до иммунизации ($p > 0,05$).

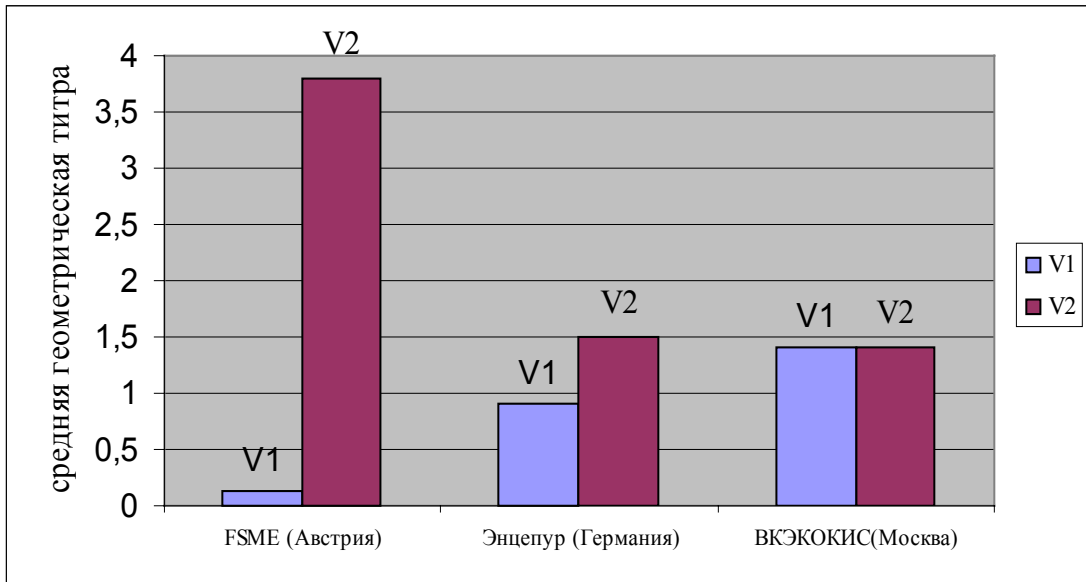


Рис.4. Динамика нарастания титра антител при иммунизации различными вакцинами против КЭ.

После второй прививки вакциной ФСМЕ-ИММУН Инжект удельный вес серопозитивных достигает 91,5 % и вырос в 13 раз, а СГТА дает самый высокий титр антител - $3,8 \pm 0,38 \log_2$ и прирост - в 29 раз, ($p < 0,05$), по сравнению с результатами первой иммунизации, превысив в 20 раз значение СГТА сыворотки крови до иммунизации. У получивших прививки вакциной «Энцеपुर» удельный вес серопозитивных составляет 54,7 % (рост в 3,5 раза), $p < 0,05$, СГТА дает прирост в 1,8 раза и достигает значения $1,6 \pm 0,11 \log_2$, что в 8,4 раза выше значения до иммунизации ($p < 0,05$). При повторной иммунизации Московской вакциной удельный вес серопозитивных существенно не изменился, ($p > 0,05$), а значение СГТА осталась на прежнем уровне ($1,41 \pm 0,06 \log_2$), $p > 0,05$, превысив значение до иммунизации в 7,4 раза, ($p < 0,05$). Таким образом, при определении состояния популяционного иммунитета к вирусу КЭ у детей от 7 до 14 лет ранее не болевших КЭ и не привитых специфическими вакцинами: ФСМЕ-ИММУН, «Энцеपुर» и Московской вакциной в свободной выборке показало, что при использовании всех вакцин отмечен прирост антител после второй прививки, причем самый высокий их уровень зарегистрирован после использования вакцины ФСМЕ-ИММУН Инжект (рис.4).

Проанализирован так же уровень СГТА у детей при получении одной, двух и трех прививок (V_1 , V_2 , V_3) специфическими вакцинами в соответствии со схемой. Уровень СГТА нарастает через месяц после первой прививки в 3 раза, через месяц после второй прививки - в 13,5 раз, а через месяц после третьей прививки – в 25,8 раза, по сравнению с уровнем СГТА группе непривитых (рис.5).

Таким образом, у детей, получивших активную специфическую профилактику, после трехкратного введения вакцины уровень сероконверсии достигает 100 %, а СГТА повышается в 25 раз, достигая уровня $4,92 \pm 1,2 \log_2$, т.е. практически такого же, как у привитых детей, перенесших заболевание через три недели от момента проявления клинических симптомов. Уровень сероконверсии после третьей иммунизации не зависит от названия вакцины. При сопоставлении СГТА разных вакцин на эндемичной территории, предпочтительнее использовать вакцину ФСМЕ-ИММУН Инжект, которая дает наибольший прирост титра антител при двухкратной иммунизации.

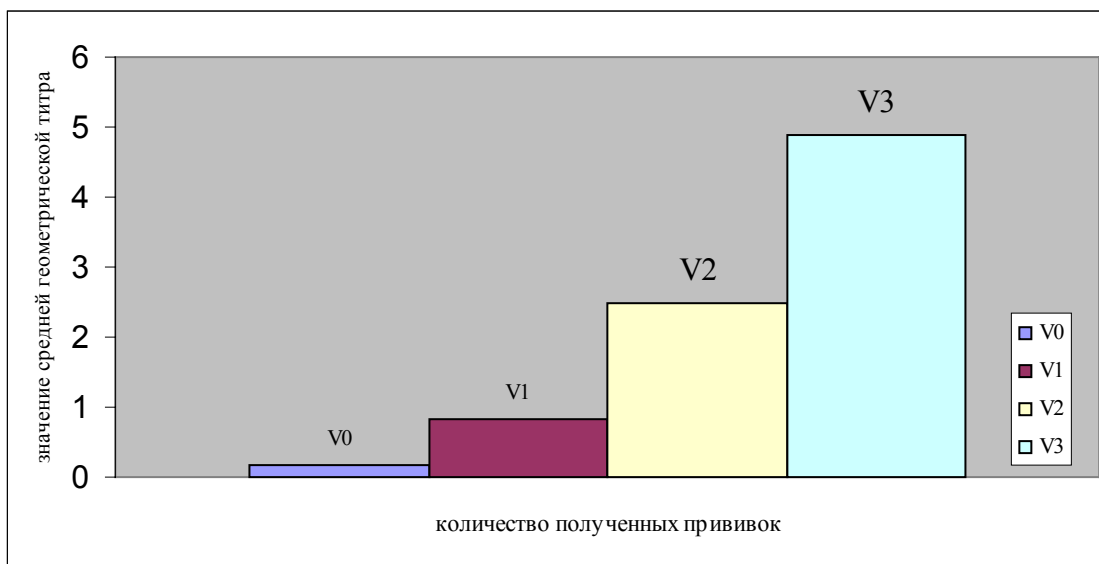


Рис.5. Динамика нарастания титра специфических антител в процессе иммунизации у детей, получивших прививки против КЭ.

При анализе данных, полученных от ФГУ "Главного бюро медико-социальной экспертизы по Свердловской области" установлено, что каждый четвертый ребенок, переболевший КЭ, становится инвалидом.

Среднегодовой показатель впервые признанных инвалидами вследствие перенесенного заболевания составил 128,8 на 1000 заболевших детей. Самый высокий показатель зарегистрирован в возрасте от 0 до 2 лет – 200. В возрасте с 3 до 6 лет – 122,8, с 7 до 14 лет – 56,8. Таким образом, чем меньше возраст заболевшего КЭ, тем больше вероятность формирования впервые установленной инвалидности после перенесенного заболевания. Среднегодовой показатель повторно установленной инвалидности составил 301, что в 2,3 раза выше показателя впервые установленной инвалидности. Соотношение показателей впервые и повторно установленной инвалидности составил 1: 2,3. Этот факт, возможно, свидетельствует о том, что увеличение числа детей-инвалидов происходит за счет больных, ранее перенесших КЭ и не только в виде тяжелых форм. Среди детей, повторно признанных инвалидами, наиболее высокий показатель зарегистрирован в возрасте с 3 до 6 лет – 315,8 на 1000 заболевших. Показатели повторно установленной инвалидности выше показателя впервые установленной инвалидности в возрастных группах с 3 до 6 лет и с 7 до 14 лет в 2,6 и 2 раза соответственно. Изложенные факты характеризуют КЭ, как инфекцию с прогрессирующим течением (рис. 6).

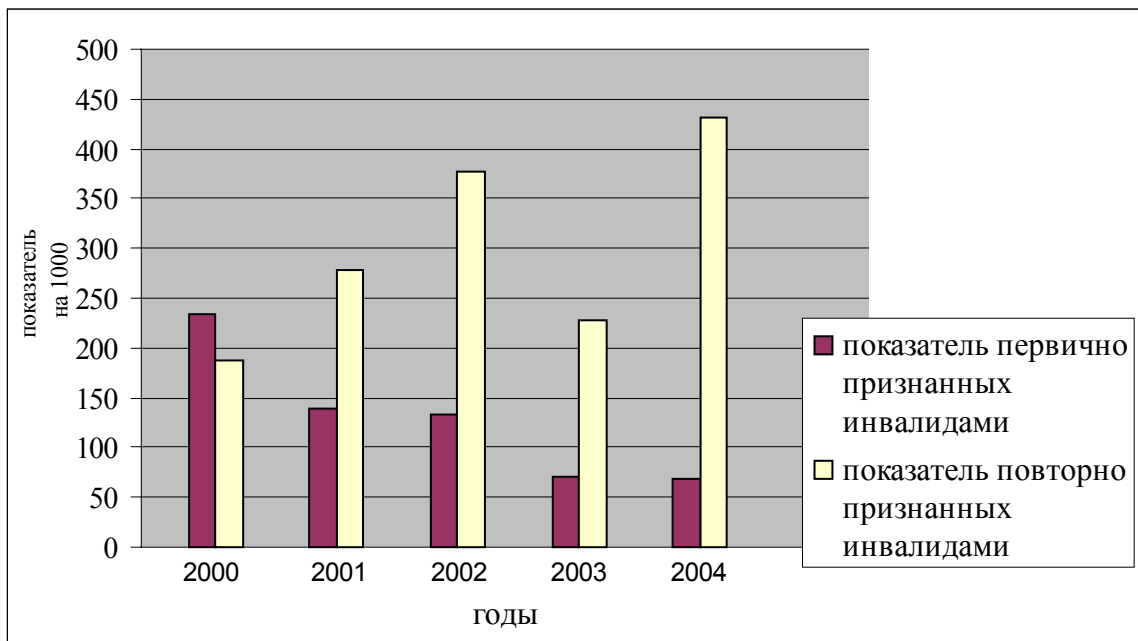


Рис. 6. Динамика регистрации детей до 17 лет, первично и повторно признанных инвалидами в период с 2000 по 2004 г. в пок. на 1000

В качестве фактической меры ущерба от КЭ нами проведена оценка показателя «Потерянные годы потенциальной жизни» (ППЖ), который объективен, реалистичен, формируется в текущих условиях конкретной субпопуляции людей и определяется по фактическим данным о смертности населения. Для вычисления популяционного ППЖ для КЭ нами использована формула для вычисления отдельных причин смерти:

$$\text{ППЖ} = (V_{\text{пр}} - V_{\text{ЛМ}}) \times Ч, \text{ где}$$

$V_{\text{пр}}$ – средний возраст смерти от анализируемой причины;

$Ч$ – число смертей от указанной причины;

$(V_{\text{пр}} - V_{\text{ЛМ}})$ – индивидуальные потери продолжительности жизни или ППЖинд.

В связи с тем, что ППЖ не учитывает возрастную структуру населения, нами проведен расчет для данного показателя за 10 лет в период с 1994 г. по 2004 г. Всего за указанный период зарегистрировано 110 случаев смерти от КЭ. Средний возраст умерших за 10 лет составил 53,76 лет.

$$\text{за 10 лет ППЖ} = (53,76 - 95 \pm 2) \times 110 = -42,24 \times 110 = -4646,4 \pm 2,$$

Показатель «Потерянные годы потенциальной жизни» (ППЖ) от КЭ ежегодно составляет -464,4 лет жизни. Средний валовый региональный продукт Свердловской области, не произведенный за год ППЖ в результате смертности от КЭ, составил 17,7 млн. руб.

Затраты на иммунизацию одного ребенка с возраста 12 мес. жизни, по предложенной схеме, составляют 35,8 руб.

Эффективность инвестиций в программу «Вакцинопрофилактика» детей против КЭ составляет 390 % (в 3,9 раза выше, чем вложений на лечение, реабилитацию и содержание детей-инвалидов с учетом предотвращенных ППЖ).

Таким образом, использование активной иммунизации против КЭ на эндемичной по данному заболеванию территории (на примере Свердловской области), убедительно доказало эффективность и преимущество вакцин перед пассивной иммуни-

зациями. Массовая вакцинация обеспечила уменьшение числа заболевших, тяжести (очаговых форм) клинических проявлений, частоты регистрации очаговых форм и снижению инвалидности.

ВЫВОДЫ

1. В период начала иммунизации (1992-1995 гг.) среди клинических форм КЭ у детей доминировали формы, протекающие с поражением ЦНС,- 73,4% (менингеальные - 44,4%, очаговые – 29,4 %), на долю лихорадочных форм приходилось 26,6%.

Во второй период, период массовой иммунизации (2002-2005 гг.), структура клинических форм изменилась за счет сокращения в 5,3 раза очаговых форм (5,5%), при этом удельный вес менингеальных форм составил 55,5 %, лихорадочных-38,9 %.

2. У больных КЭ, ранее получивших активную иммунизацию, клиническая картина заболевания характеризуется более гладким течением, уменьшением длительности лихорадки, симптомов церебральной гипертензии, преобладанием более легких лихорадочных форм и высоким стартовым уровнем специфических антител.

У детей, не получивших активную и пассивную иммунизацию (непривитых) КЭ протекает по классическому варианту острой нейроинфекции и у 25% приводит к формированию инвалидности, при этом стартовый уровень специфических антител у них ниже в 1,7 раза, по сравнению с детьми, получившими прививки.

У больных с пассивной иммунизацией в анамнезе КЭ развивается в 2,5 раза чаще, по сравнению с непривитыми и не получившими иммуноглобулин на фоне минимального стартового уровня ($1,5 \pm 0,3 \log_2$) специфических антител.

3. Введение иммуноглобулина с профилактической целью предупреждает развитие КЭ не снижает уровень заболеваемости и оказывает супрессивный эффект на формирование специфического иммунитета.

4. Уровень специфических антител при иммунизации против КЭ имеет положительную динамику: после первой прививки нарастает в 3 раза, второй - в 13,5 раз, после третьей прививки – в 25,8 раза, по сравнению с уровнем антител до начала

иммунизации. Трехкратная вакцинация обеспечивает синтез специфических антител к вирусу КЭ у всех детей.

5. Используемые для активной профилактики КЭ вакцины (“Московская”, “ФСМЕ-ИММУН Инжект”, “Энцеपुर”) не обладают реактогенностью. В период предсезонной профилактики (с двухкратным назначением вакцины) наиболее высокие титры специфических антител регистрировались при введении вакцины “ФСМЕ-ИММУН Инжект”.

6. Каждый четвертый ребенок, перенесший КЭ, становится инвалидом. Группу риска по формированию инвалидности составляют непривитые дети в возрасте от 0 до 6 лет.

7. Эффективность инвестиций в детскую программу “Вакцинопрофилактика” по КЭ составляет 390 % (в 3,9 раза выше, чем вложений на лечение, реабилитацию и содержание детей-инвалидов, с учетом предотвращенных «Потерянных лет потенциальной жизни»). Затраты на иммунизацию одного ребенка в год составляет 35,8 руб.

8. Для объективной оценки эффективности программ вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний необходимо использовать систему индикаторных показателей, включающих показатели заболеваемости, инвалидности, смертности, а также напряженности популяционного иммунитета, «ППЖ» и экономические расчеты.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шелкова, Е.С. Об инфекциях, вакцинации и... правах человека [Текст] / Е.С. Шелкова // Медицинские вести.- 1995.- № 5. – 5 мая. - С. 1-2.

2. Вестник педиатра [Текст] / Е.С. Шелкова, В.В.Романенко, С.В.Скрябина, И.О.Кузнецова, Д.Н. Пономарев, В.И. Ковалева, А.А. Голубкова, А.М.Градинаров // Научно-популярный журнал, № 2 (3), -1996, - 186 с.

3. Планирование профилактических прививок и отбор подлежащих иммунизации: методические рекомендации [Текст] / Е.С. Шелкова, С.В.Скрябина,

А.И.Юровских, В.В. Романенко // Приложение № 1 к приказу МЗСО и ФГУЦГСЭН в СО, - 2001. - № 01/1-311/577-п. - 28 декабря. – 15 с.

4. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у детей [Текст]: методические рекомендации / В.В Фомин, В.В Романенко, С.А. Царькова, Е.И. Краснова, Л.Н.Никонова, А.У. Сабитов, Е.П. Старцева, О.А. Чеснакова, Е.С. Шелкова, А.И. Юровских, С.В. Скрыбина, А.П.Поспелова, Ю.Г. Лагерева, Н.Б.Патрушева, Р.Т.Бабина, Т.Л.Савинова. - Екатеринбург, 2002. - 50 с.

5. Шелкова, Е.С. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Свердловской области в период массовой иммунизации [Текст] / Е.С. Шелкова, О.П.Ковтун, В.В. Романенко // Неврологический вестник. - 2007. –Т.XXXIX, Вып.1.- С.75-79.

6. Шелкова, Е.С. Клинические особенности течения клещевого энцефалита у детей в период массовой иммунизации [Текст] / Е.С. Шелкова, О.П.Ковтун // Материалы Первого Балтийского Конгресса по детской неврологии.- СПб.: ОО «Человек и его здоровье», 2007.- С.193-194.

7. Шелкова, Е.С. Клинико-эпидемиологические особенности течения КЭ у детей Свердловской области и оценка формирования специфического иммунитета у здоровых детей, привитых против КЭ [Текст] / Е.С. Шелкова, О.П.Ковтун// Госпитальный вестник: - 2007. -№1(14).- С.20-24.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КЭ	- клещевой энцефалит
ЦНС	- центральная нервная система
СГТА	- средняя геометрическая титра антител
ППЖ	- потерянные годы потенциальной жизни
ЦГСЭН	- центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора
ФГУЦГСЭН	- Федеральное государственное учреждение «Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора»
РТГА	- реакция торможения гемагглютинации

V	- вакцинация
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
Ig	- иммуноглобулин