

Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых

С.В. Лучинина¹ (spn@chel.surnet.ru), А.И. Семенов¹, О.Н. Степанова¹,
В.В. Погодина² (pogodina_v_v@mail.ru), С.Г. Герасимов², М.С. Щербинина²,
Л.И. Колесникова¹, Т.А. Суслова³

¹Управление Роспотребнадзора по Челябинской области, г. Челябинск

²ФГБНУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», Москва

³ГБУЗ «Челябинская областная станция переливания крови», г. Челябинск

Резюме

Челябинская область является высокоэндемичной по клещевому энцефалиту (КЭ) территорией Уральского региона со средне-годовым показателем заболеваемости $3,57 \pm 1,7$ на 100 тыс. населения. В течение 1990 – 2013 годов масштабы вакцинопрофилактики КЭ выросли с 0,3 до 34,8%. Охват прививками детей 8 – 9 лет составил 71,1%, у школьников 16 – 17 лет – 46%, в группах профессионального риска заражения – 92%. Популяционный специфический иммунитет в 35,9% определяется вакцинацией, в 64,1% – естественной иммунизацией жителей эндемичной территории. Приведены данные о динамике повышения уровня популяционного иммунитета, его особенностях в ландшафтно-климатических зонах, в различных возрастных группах населения. Этиология заболеваний КЭ в Челябинской области связана с сибирским подтипом вируса КЭ (ВКЭ), изоляты выделены из мозга умерших пациентов. Среди больных КЭ 77,7% приходится на непривитых, 18,6% на лиц, получивших экстренную иммунопрофилактику, 3,7% – на привитых. Описан редкий случай летального исхода КЭ у пациента, привитого 8 раз вакцинами из штаммов дальневосточного и европейского подтипов ВКЭ.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, вакцинопрофилактика, популяционный иммунитет, вакцинальный иммунитет, сибирский подтип вируса, Челябинская область

Vaccinal Prevention of Tick-Borne Encephalitis in Chelyabinsk Region: Dynamics of Vaccination, Population Immunity, Analysis of TBE Cases in Vaccinated Persons

S.V. Luchinina¹ (spn@chel.surnet.ru), A.I. Semenov¹, O.N. Stepanova¹, V.V. Pogodina² (pogodina_v_v@mail.ru), S.G. Gerasimov², M.S. Shcherbinina², L.I. Kolesnikova¹, T.A. Suslova³.

¹The administration of Rospotrebnadzor in Chelyabinsk region

²Federal State Budgetary Scientific Institute «M.P. Chumakov institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis», Moscow.

³Federal State Institution «Regional Station of Hemotransfusion», Chelyabinsk

Abstract

The Chelyabinsk Region (Southern Urals) is high endemic territory. The TBE incidence is 3.57 ± 1.7 per 100 000 of population. A level of vaccination against TBE increased from 0.3 to 34.8% in 1999 – 2013. Specific immunity of population in 35.9% is connected with vaccination, in 64.1% with natural immunity consequently latent contact with TBE virus. Dynamics of vaccinal prevention, increasing of population immunity in different landscapes, and in different age groups were studied. 77.7% of TBE patients did not vaccinated, 18.2% received of specific immunoglobulin at postexposure and 3.7% persons were vaccinated. Unusual lethal case in patient, who received 8 doses of vaccine is analysed in this article.

Key words: TBE, vaccination, Chelyabinsk region, Southern Urals, population immunity.

Введение

Вакцинация против клещевого энцефалита (КЭ) является ключевым звеном в системе мер профилактики заболевания [1]. Современные вакцины для иммунизации взрослых и детей в Российской Федерации производятся из штаммов дальневосточного подтипа вируса КЭ (ВКЭ), зарубежные вакцины из штаммов европейского подтипа ВКЭ [2]. На большей части территории РФ за пределами Дальнего Востока рас-

пространен сибирский подтип ВКЭ, составляющий в Свердловской, Курганской, Кемеровской, Ярославской, Вологодской областях до 100% современных вирусных популяций, в других регионах – 40 – 70% [3, 4]. В Свердловской области в условиях генетических отличий природных и вакцинных вариантов ВКЭ при охвате прививками 78% населения достигнут высокий эпидемиологический (98,1%), иммунологический и клинический эффект [5]. Санитарно-эпидемиологическими пра-

вилами «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» (2008 г.) регламентирован уровень охвата прививками 95% [6]. Во многих регионах РФ в зоне доминирования сибирского подтипа ВКЭ в настоящее время охват населения прививками варьирует от 8 до 20% [4, 7], в отдельных регионах превышает 30%. В целом по РФ объем вакцинации (абсолютные цифры) в 2012 – 2014 годах составил 2 945 070 – 2 743 491 человек [8, 9].

В последние десятилетия произошло расширение ареала КЭ вместе с антропогенной трансформацией природных ландшафтов, эволюционировал патоморфоз инфекции, отмечаются изменения в составе традиционных групп риска и высокая частота заражения городского населения [10, 11]. Особенности современной эпидемиологической ситуации влияют на тактику вакцинопрофилактики. В Ярославской области при низком общем охвате населения прививками (8%), вакцинировано 68 – 83% детей [4].

Даже высокоэффективные вакцины не обеспечивают стопроцентную защиту от заболевания [12, 13]. В Свердловской области на ранних этапах массовой вакцинопрофилактики 30,0% больных КЭ были привитые, но в основном с неполной или нарушенной схемой иммунизации [14].

В Австрии, где уровень охвата прививками превысил 95%, эпидемиологическая эффективность достигла 99% [13], на ранних стадиях внедрения вакцины ФСМЕ-Иммун среди привитых регистрировались менингеальные и тяжелые очаговые формы КЭ [15]. В Курганской области зарегистрирован случай летального КЭ у многократно вакцинированного пациента [16]. Причины проявления неэффективности вакцинального иммунитета, зависимость от уровня популяционного иммунитета недостаточно изучены.

Челябинская область (ЧО) относится к высокоэндемичным по КЭ регионам Уральского Федерального округа, среднемноголетний уровень заболеваемости $3,57 \pm 1,7$ на 100 тыс. населения выше, чем в целом по РФ [17]. Современная эпидемиологическая ситуация по КЭ в ЧО характеризуется расширением ареала, увеличением сроков сезонной активности клещей, высоким уровнем заболеваемости городского населения [17].

Цель работы – показать этапы и масштабы вакцинопрофилактики КЭ, динамику популяционного иммунитета в различных ландшафтно-климатических зонах и разных возрастных группах населения, проанализировать случаи заболевания привитых.

Материал и методы

В работе использованы материалы Управления Роспотребнадзора в Челябинской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Челябинской области», данные медицинских карт стационарного больного Ф №003-у и государственных статистических форм № 2 «Сведения об инфекционных

и паразитарных заболеваниях» и № 5 «Сведения о профилактических прививках».

Вакцинация

Учитывались лица, получившие двухкратную вакцинацию против КЭ. Вычислялся процент привитости как доля привитых по полной схеме от общей численности населения или отдельной группы риска.

Иммунологические исследования

Для исследования отбирались дети, получившие полный курс вакцинации через год после последней прививки, и взрослые (доноры) методом сплошной выборки с учетом прививочного анамнеза. В 80 – 90-х годах XX века использовалась реакция торможения гемагглютинации (РТГА) с диалогическим производством Томского научно-исследовательского института вакцин и сывороток. В настоящее время при характеристике естественного иммунитета и иммунитета у вакцинированных определяли титр антител методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов производства «Вектор-Бест» г. Новосибирск. Серопозитивными к ВКЭ считались лица, в сыворотке которых определялись специфические иммуноглобулины класса G, пороговая величина – 1/100. Диагноз КЭ ставился при наличии факта присасывания клеща, клиники КЭ, лабораторного серологического подтверждения – наличие иммуноглобулинов классов M и G, сероконверсия IgG.

Вирусологические, морфологические и иммуноморфологические исследования

Проводились в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Для изоляции ВКЭ биоматериал пассировали в перевиваемых культурах почек свиного эмбриона (СПЭВ) с последующим заражением в мозг белых мышей массой 5 – 6 г. Для определения нейтрализующей активности сывороток штаммы ВКЭ титровали в культуре СПЭВ и на мышах в смеси с нормальной и испытуемой сывороткой, определяя индекс нейтрализации (IgИН). Детали методов гистологических исследований и иммунофлуоресценции для детекции антигена ВКЭ описаны В.Я. Кармышевой [16]. Генотипирование изолятов ВКЭ проводили совместно с ЦНИИ эпидемиологии (Л.С. Карань) методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени с гибридационно-флуоресцентной детекцией с генотипспецифическими зондами, а также секвенированием гена белка E, как описано [18].

Статистическая обработка полученных данных проводилась стандартными методами вариационной статистики (вычисление значений средних величин, среднеквадратического отклонения, доверительного интервала) с использованием критериев t (Стьюдента) и F (Фишера), корреляционный анализ проводили по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Этапы вакцинопрофилактики

Вакцинопрофилактика КЭ в Челябинской области проводится более 50 лет в несколько этапов.

1-й этап – 40 – 60-е годы XX века. Селективная специфическая профилактика КЭ – иммунизация профессиональных групп риска.

2-й этап – 1960 – 2000 годы. Селективная специфическая профилактика КЭ – иммунизация профессиональных групп риска и контингентов детей (группы риска). Охват прививками населения на конец данного периода составил 7,0%.

3-й этап – 2000 – 2011 годы. Массовая иммунизация населения против КЭ и плановая иммунизация учащихся 1-х классов школ с 2007 года. С 2011 года начата плановая иммунизация детей дошкольного возраста. Охват прививками – 28,0%.

4-й этап – 2012 – 2014 годы. Массовая плановая иммунизация детей дошкольного возраста 3 – 6 лет и учащихся 1-х классов школ, массовая иммунизация населения. В 2013 году охват прививками 34,8%, привитость – 11,7%.

5-й этап начался в 2015 году – плановая иммунизация детского населения с 1 года до 17 лет и взрослых групп риска. Цель этапа охватить вакцинацией 95% целевых групп населения.

В настоящее время вакцинопрофилактика КЭ в области проводится в соответствии с Приказом Минздрава ЧО и Управления Роспотребнадзора по ЧО №566/104 от 23.04.12 «Об утверждении основных положений иммунизации населения Челябинской области», в котором утверждены Региональный календарь прививок и подпрограмма «Вакцинопрофилактика» областной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями», в рамках которой финансируется Региональный календарь.

За счет финансирования муниципальных программ проводятся плановые ревакцинации школьников и вакцинация детей из групп риска, не привитых ранее. В плановом порядке прививаются лица из профессиональных групп риска за счет работодателей. Остальное население вакцинируется по желанию за свой счет. Для профилактики используются все вакцины, разрешенные к применению в РФ.

Масштабы вакцинации

В 2010 году в ЧО вакцинацией и ревакцинацией было охвачено 2,12 – 5,6% населения, в среднем по административным территориям от 3,4 до 42,5% населения, преимущественно использовалась вакцина Энцевир – 58,9% [19].

С 1990 по 2014 год для иммунизации населения против КЭ использовались препараты отечественного и зарубежного производства: вакцина производства Предприятия по производству бактериальных и вирусных препаратов института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова, Москва (ПИПВЭ им. М.П. Чумакова), Клещ-Э-вак ПИПВЭ им. М.П. Чумакова, ФСМЕ-Иммун (Бакстер АГ, Австрия), ФСМЕ-Иммун Джуниор (Бакстер АГ, Австрия), Энцепур (Новартис, Германия), Энцевир (филиал НПО «Микроген» НПО «Вирион», Томск). Вакцина ФСМЕ-Иммун Джуниор использовалась только для иммунизации детей с 1 года до 16 лет, Энцевир (с 2012 г.) – только для взрослого населения.

За 25-летний период охват прививками населения ЧО вырос с 0,3 до 34,8%, привитость – до 11,7% (рис. 1). Ежегодный прирост охвата вакцинацией до 1999 года составлял от 0,3 до 1,0%, с 2003 года – превышал 2%, с 2004 по 2012 год – 2,0 – 3,1%, в 2013 году – 3,2%.

На рисунке 2 в абсолютных цифрах представлено ежегодное количество первично вакциниру-

Рисунок 1.

Охват иммунизацией населения Челябинской области против клещевого энцефалита (1990 – 2013 гг.)

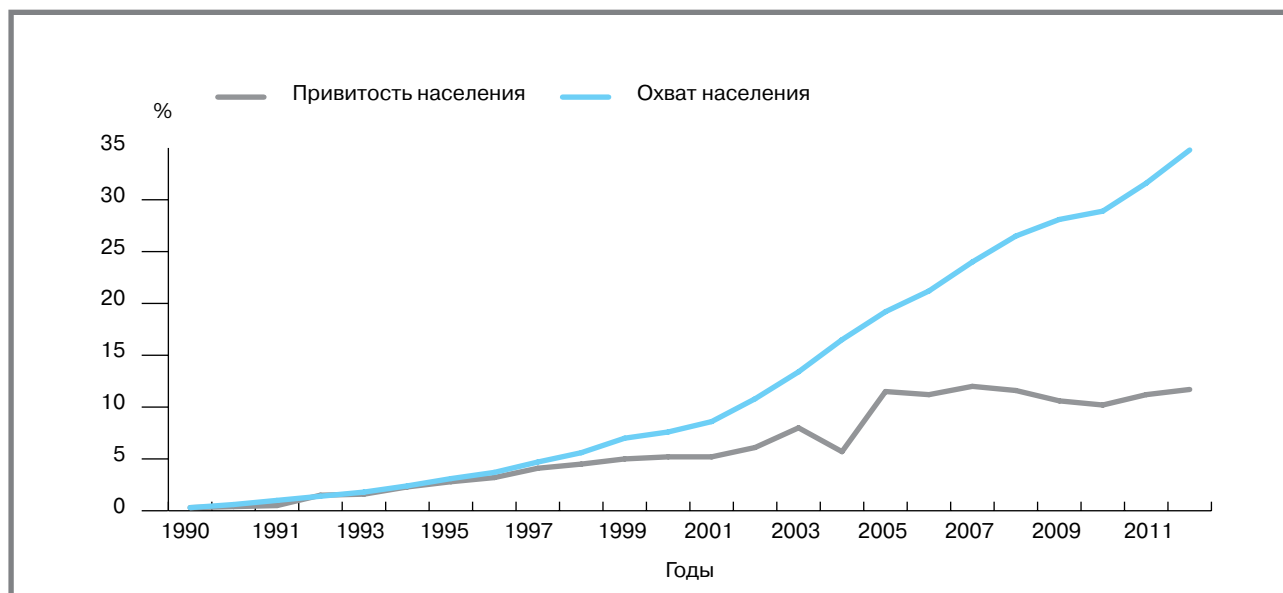
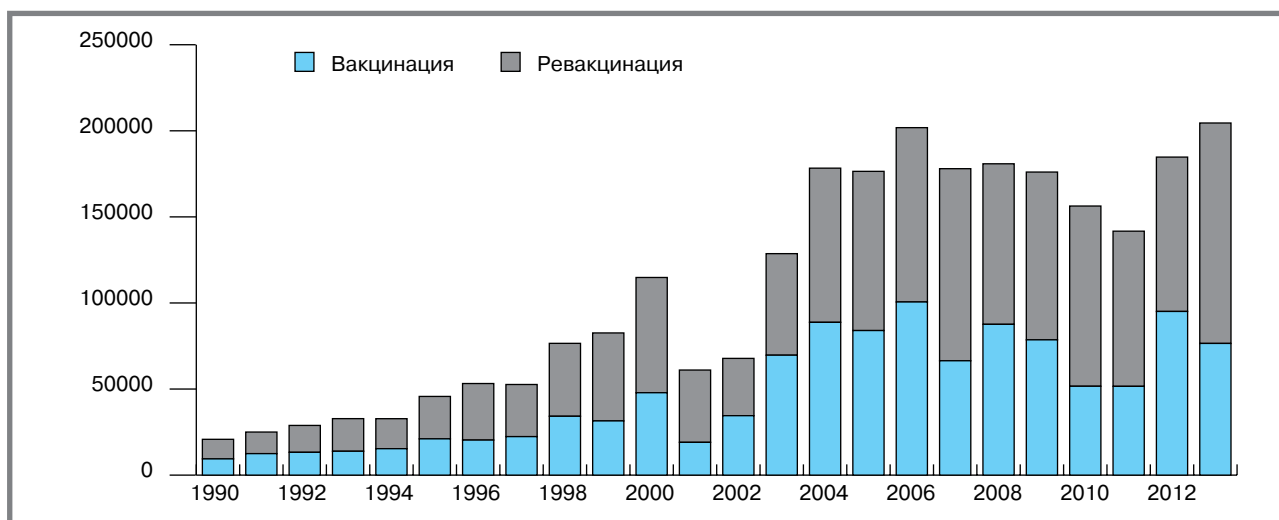


Рисунок 2.

Вакцинация против клещевого энцефалита населения Челябинской области (1990 – 2013 гг.).



емых и ревакцинируемых лиц. Ежегодно прививки против КЭ получают около 186 тыс. жителей области, из них 86,5 тыс. (47%) – дети. Взрослые из профессиональных групп риска ежегодно получают около 25 тыс. прививок. Охват вакцинацией детей достигает 92%.

От 5,7 до 43,2% колеблется охват населения вакцинацией на разных территориях. Наиболее высок уровень иммунизированных и привитость в традиционно неблагополучных по КЭ районах горно-лесной зоны, наименьший – в степной. Такая ситуация возникла из-за неравномерного финансирования прививочной кампании муниципалитетами и отсутствия должной настороженности жителей степной зоны, что сделало степные районы территорией риска.

В течение 2010 – 2012 годов охват прививками по муниципальным районам колебался в пределах 1,9 – 15,2% (в 2012 г.: а Сосновском районе – 15,1%, в Чебаркульском городском округе – 14,3%, в районах Нязепетровском – 11,6%, Чебаркульском – 10,6%, Аргаяшском – 10,4%, в городах Верхний Уфалей – 6,9%, Челябинск и Кыштым – 5,3%, Карабаш – 4,7%, Магнитогорск и Южно-Уральск – 4,6%, Копейск – 4,5%, Миасс – 4,3%, Златоуст – 4,2%, Троицк – 3,9%, в районах Еманжелинском – 4,2%, Варненском и Верхне-Уральском – 3,7%.

Анализ случаев заражения населения Миасского городского округа показал, что в 2005 году из 611 человек, обратившихся за медицинской помощью, 449 отметили присасывание клещей в небольших палисадниках в черте города, 131 человек – в парках и скверах, 31 – на территории кладбищ [20].

Низкий охват вакцинопрофилактикой городского населения не соответствует современной эпидемиологической ситуации, когда доля горожан среди больных КЭ в ЧО составляет $83,7 \pm 3,0\%$ [17]. Охват вакцинацией сельских и город-

ских детей равнозначен. В таблице 1 приведены данные о вакцинации детей в возрасте 1 – 17 лет в сельской местности и в г. Челябинске (01.01.2014 г.).

Привитость школьников по классам за годы плановой иммунизации увеличилась в 2 и более раза. К 3-му классу 71,3% учащихся привиты против КЭ. В 2008 году, когда начиналась программа плановой иммунизации школьников, привитых было 17,7%. В 2014 году 46% выпускников школ были привиты (рис. 3).

Однако охват населения прививками против КЭ недостаточен для существенного влияния на эпидемический процесс. Сдерживающим фактором является ограниченное финансирование региональной и муниципальной программ, также резкое сокращение вакцинации взрослого населения за счет собственных средств. Так, за последние 10 лет количество привитых взрослых снизилось с 100 тыс. до 60 тыс. Это обусловлено выбором взрослого населения в пользу экстренной серо-профилактики по факту присасывания клеща на фоне активизации деятельности страховых компаний, которые предлагают страховые полисы на исследование клеща и введение бесплатного иммуноглобулина. Сложившаяся ситуация требует дополнительных усилий медицинских служб по разъяснению преимуществ активной иммунизации.

Популяционный иммунитет

Иммунологический мониторинг напряженности популяционного специфического иммунитета у жителей Южного Урала в 1985 – 2014 годах показал, что на всех 16 территориях трех природно-климатических зон Челябинской области, вошедших в исследование, среди взрослых выявляются иммунные к ВКЭ лица. ЧО по уровню иммунной прослойки (23,9%) может быть отнесена к территориям со средней интенсивностью эпидемического процесса КЭ ($< 30,0\%$) [21].

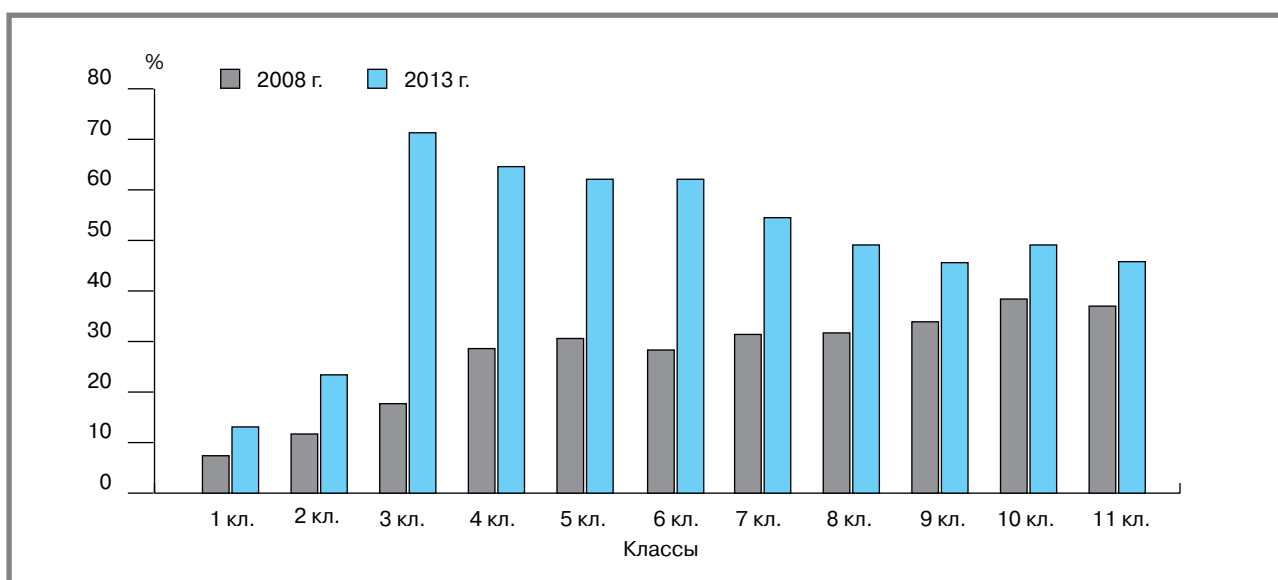
Таблица 1.

Охват прививками против КЭ детей сельских территорий и г. Челябинска (2014 г.)

Возраст	Охват прививками в Челябинской области (%)	Охват прививками в г. Челябинске (%)
1 год	0,1	0,2
2 года	3,1	5,8
3 года	19,2	16,0
4 года	52,7	32,3
5 лет	45,7	38,4
6 лет	43,7	49,5
7 лет	49,2	58,8
8 лет	75,9	68,8
9 лет	72,9	69,2
10 лет	69,2	62,1
11 лет	70,6	60,7
12 лет	63,3	59,7
13 лет	57,1	54,8
14 лет	52,5	53,3
15 лет	47,3	48,6
16 лет	39,0	41,7
17 лет	34,3	41,8
всего	45,2	42,2

Рисунок 3.

Привитость школьников в Челябинской области в 2008 и в 2013 годах

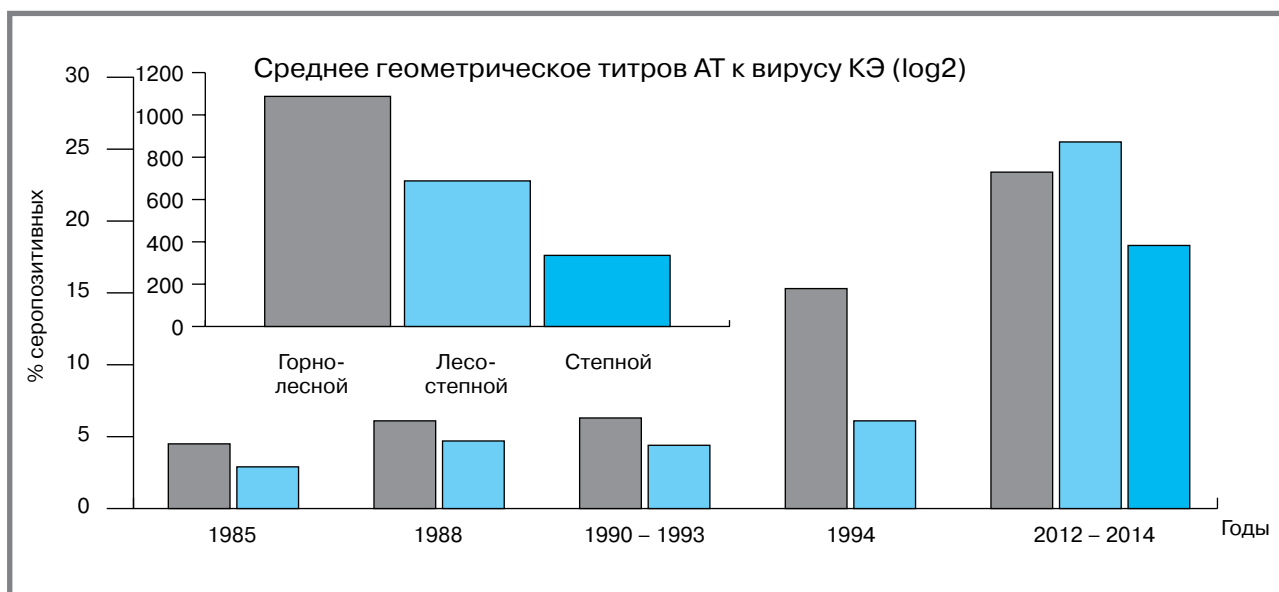


Количество серопозитивных лиц к ВКЭ в ЧО в 1985 – 1999 годах составляло в среднем 4,4%, в том числе проживающих в горнолесной зоне: в 1985 году – 4,5%, в 1988 – 6,1%, в 1993 – 6,3%, в 1994 году – 15,3%; в лесостепной зоне – 2,9, 4,7, 4,4 и 6,1% соответственно. В 2012 – 2014 годах

в горно-лесной зоне иммунные лица составили 23,4%, в лесостепной – 25,5%, в степной – 18,3%, в среднем по области – 23,9% (рис. 4). Таким образом, отмечается постепенное нарастание уровня популяционного иммунитета к ВКЭ среди населения на территории всей области: доля

Рисунок 4.

Динамика популяционного иммунитета к ВКЭ по ландшафтно-климатическим зонам



населения, имеющего специфический иммунитет статистически значимо увеличилась ($p < 0,01$) по 2 зонам, что отражает общую тенденцию развития эпидемической ситуации. При этом обращает на себя внимание отсутствие в современном периоде различия в доле серопозитивных к ВКЭ в лесостепной (25,5%) и горно-лесной (23,4%) зонах, которые имели место в предыдущем периоде (6,1 и 15,3% соответственно) при $F > F_{кр}$ при $p < 0,05$. По сравнению с 1994 годом уровень серопозитивных лиц увеличился в горно-лесной зоне в 1,5 раза, в лесостепной – в 4,2 раза. Статистически достоверно различаются и значения среднегеометрического титров антител (СГТ) в разных зонах. Так, среди обследованных взрослых горнолесной зоны СГТ антител составили $1097,5 \log_2$, в лесостепной зоне – $588,1$, в степной зоне – $333,5 \log_2$. Таким образом, уровень популяционного иммунитета у населения горно-лесной зоны выше (см. рис. 4).

Существенным фактором, формирующим иммунологическую структуру населения, является естественное проэпидемичивание населения, проживающего на территории очагов. Так, при исследовании популяционного иммунитета у населения степной зоны было установлено, что доля серопозитивных лиц к ВКЭ составляет 18,6%, а при исключении привитых – 11,4%, аналогичные результаты получены и в других зонах.

При проведении анализа структуры популяционного специфического иммунитета установлено, что из общего количества серопозитивных взрослых 35,9% составляли привитые и 64,1% – непривитые, что свидетельствует о превалировании естественной активной иммунизации (рис. 5). Естественный активный иммунитет характеризует степень контакта населения с переносчиком. При этом удельный вес серопозитивных взрослых в

горно-лесной зоне составлял 23,2%, лесостепной – 18,5%, степной – 11,4%. Полученные данные об уровне специфического иммунитета говорят о том, что на территории области во всех природно-климатических зонах в большей или меньшей степени встречаются иннапарантные формы КЭ, не учитываемые официальной статистикой. Напряженность иммунитета у лиц, проживающих на территории степной зоны, свидетельствует о значительной вовлеченности населения в эпидемический процесс. Выявление при серологическом скрининге среди невакцинированных взрослых Брединского и Октябрьского районов, где в последние десятилетия не регистрировались случаи заболевания КЭ, серопозитивных лиц (14,0 и 15,0% соответственно) с высокими титрами антител (1:100 – 1:800) указывает на активность очага КЭ на этих территориях.

В изучаемых возрастных группах взрослого населения количество иммунных лиц к ВКЭ варьирует от 35,3 до 0%, при этом число серопозитивных уменьшается с возрастом и к 70 годам они не выявляются (рис. 6). Наибольшее количество иммунных лиц выявлено в возрасте 20 и 30 лет (35,3 и 29,5% соответственно), что может объясняться их более активным образом жизни. Обращают на себя внимание особенности распределения по возрасту иммунных лиц различных ландшафтных зон: наибольший уровень естественного популяционного иммунитета в горно-лесной зоне в группе 40-летних; в лесостепной – 20-летних; в степной зоне – 20 – 30-летних. Процент серопозитивных в возрастной группе 40 – 50 лет значительно меньше, чем в группе 20 – 30 лет во всех ландшафтных зонах. Такое распределение говорит в пользу гипотезы об относительно недавней активизации эпидпроцесса КЭ в степной

Рисунок 5.

Иммунологическая структура взрослого населения Челябинской области к ВКЭ (2012 – 2014 гг.)

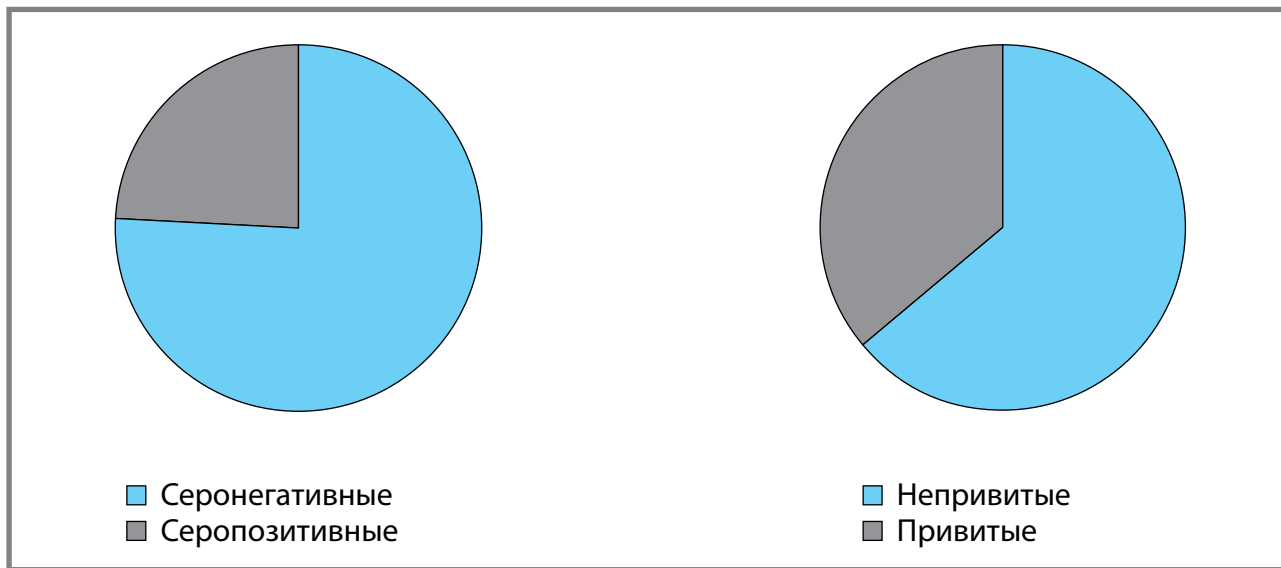
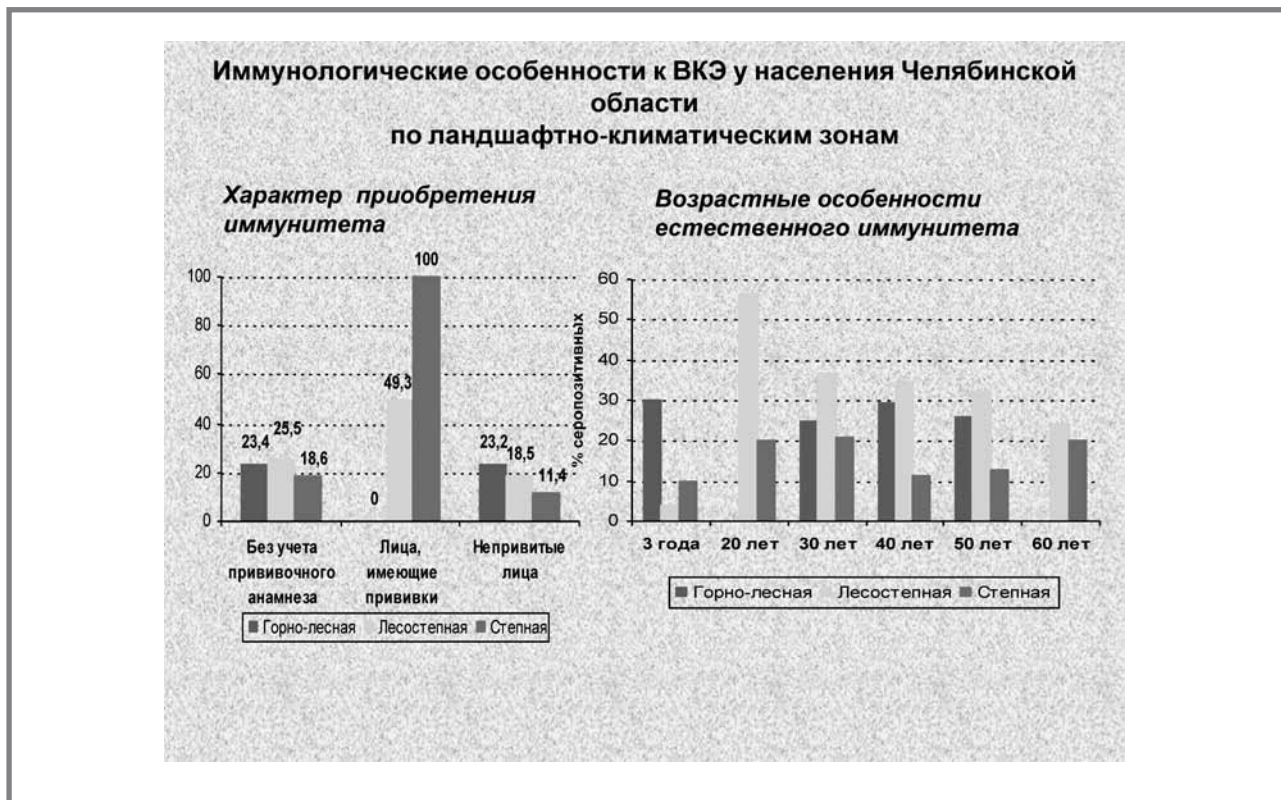


Рисунок 6.

Иммунологические особенности к ВКЭ у населения Челябинской области по ландшафтно-климатическим зонам



зоне. При иммунологическом скрининге населения было установлено, что число иммунных лиц среди мужчин достоверно выше, чем среди женщин: 28,2% (217 из 770) и 19,2% (117 из 609) соответственно, при значении $F > F_{кр} < 0,05$,

При исследовании методом ИФА сывороток непривитых детей 3 лет, IgG были обнаружены в 15,6%, в возрасте 8 – 16 лет – 22,7% сывороток, что говорит о ранней встрече детей с возбу-

лем КЭ, постепенном проэпидемичивании и необходимости снижения возрастного порога начала вакцинации в ЧО до минимально возможного (1 год). Таким образом, иммунологический скрининг выявил 2 возрастные группы риска по заболеваемости КЭ, которыми являются лица старше 70 лет и дети младше 3 лет.

Корреляционный анализ показал заметное прямое влияние ($r = 0,5$, при $p < 0,05$) охвата при-

Таблица 2.

Заболеваемость клещевым энцефалитом (КЭ) по годам (2008 – 2012 гг.)

Годы	Всего больных	Не защищены	Привиты*	Экстренная серопрофилактика
2008	111	84 (75,7%)	5 (4,5%)	22 (19,8%)
2009	110	81 (73,6%)	9 (8,2%)	20 (18,2%)
2010	98	72 (73,4%)	6 (6,2%)	20 (20,4%)
2011	197	164 (83,2%)	1 (0,6%)	32 (16,2%)
2012	78	61 (78,2%)	1 (1,3%)	16 (20,5%)
Всего	594	462 (77,7%)	22 (3,7%)	110 (18,6%)

Примечание: *официально не учтен летальный случай КЭ у 8-кратно привитого пациента, 2011 г.

вивками на уровень специфического иммунитета населения к ВКЭ. Уровень влияния составляет 25,3% и является статистически значимым ($F > Ft$). При этом было установлено, что большее количество прививок проводилось в эпидемически неблагополучных территориях, что подтверждают результаты корреляционного анализа ($r = 0,91$, $p < 0,05$, $T_n > T_{кр}$).

Анализ заболеваемости привитых

Заболеваемость вакцинированных и невакцинированных пациентов этиологически связаны с генотипом (подтипом) ВКЭ, распространенным на территории. Сведения о генетической структуре популяции ВКЭ в ЧО ограничены. О.В. Морозова и др. [22] выявили сибирский подтип ВКЭ, кластер Заусаев, в клещах *Ixodes persulcatus*, собранных в 2009 году в антропогенном очаге пос. Каштак.

Исследования Л.С. Карань, проведенные в 2008 и 2014 годах, показали, что сибирский подтип ВКЭ распространяется клещами *Ixodes persulcatus* в различных районах ЧО [23]. Однако для подтверждения его роли в этиологии заболеваний КЭ потребовались дополнительные исследования.

Среднемноголетний показатель заболеваемости КЭ в ЧО в 2008 – 2012 годах составил $3,57 \pm 1,7$ на 100 тыс. населения с максимумом в 2011 году – 5,84 [17]. Летальность варьировала в пределах 1,02 – 2,56%, в 2011 году – 4,57% [17].

Исследован аутопсийный материал (мозг) от 8 умерших больных (2004, 2011 – 2014 гг.) в ЧО с клиническим диагнозом «подозрение на КЭ» и «энцефалит неуточненной этиологии». В 5 случаях (2004, 2011 – 2014 гг.) диагноз КЭ был подтвержден вирусологическими, молекулярно-генетическими, гистологическими, иммуноморфологическими методами. Заражение больных произошло на территории горнолесной и лесостепной ландшафтных зон. Из различных участков головного и спинного мозга невакцинированных пациентов изолирован штамм ВКЭ и 7 образцов РНК ВКЭ, генотипированных как сибирский подтип ВКЭ, из них 3 изолята отнесены к кластеру Васильченко, 5 изолятов – к кластеру Заусаев [23]. В качестве

примера приведены 3 случая КЭ с летальным исходом у невакцинированных пациентов.

Пациент А., 66 лет, г. Пласт (лесостепная зона) 2012 год. В анамнезе: не привит, укус клеща, экстренную профилактику не получал. Инкубационный период – 3 дня, клиническая симптоматика поражения головного и спинного мозга. Диагноз КЭ подтвержден выявлением методом ИФА специфических IgM, сероконверсией IgG. Умер на 29-й день болезни. Из ткани головного и спинного мозга выделены 2 образца РНК и штамм ВКЭ. Изоляты генотипированы как сибирский подтип, кластер Васильченко; штамм зарегистрирован в базе данных GenBank (Chelyabinsk-Abd-12, KJ936631).

Пациент Я., 61 год, г. Копейск (лесостепная зона). Укус клеща в сентябре 2013 года, инкубационный период – 20 дней, летальный исход на 23-й день болезни. Из 3-х участков головного мозга (лобная, теменная доли, варолиев мост) изолирована РНК ВКЭ, все образцы генотипированы как сибирский подтип ВКЭ, кластер Заусаев.

Пациент Ч., 47 лет. Снят ползающий клещ в мае 2014 года, инкубационный период 30 дней, летальный исход на 15-й день болезни. Серонегативность – отсутствие антигена ВКЭ и возбудителей боррелиоза, ГАЧ, МЭЧ. Из ткани мозга выделена РНК ВКЭ, сибирский подтип, кластер Заусаев.

Полученные данные показали роль сибирского подтипа ВКЭ в этиологии летальных случаев КЭ в ЧО, что оказалось важным в расследовании необычного случая летального исхода КЭ у 8-кратно привитого пациента, входящего в группу профессионального риска.

Пациент М., 59 лет, житель г. Челябинска, получил первичный курс вакцинации из 3-х прививок в 1999 году вакциной НПО «Вирион» (Томск), две ревакцинации в 2000 и 2001 годах той же вакциной и вакциной производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов (Москва), 3-ю и 4-ю ревакцинации в 2004 и 2006 годах вакциной Энцепур, 5-ю ревакцинацию в 2009 – вакциной ФСМЕ-Иммун. Таким образом, иммунопрофилактика проведена всеми современными

вакцинами из штаммов дальневосточного и европейского подтипов ВКЭ. Через 2 года, (2011 г.) произошло присасывание двух клещей в районе Верхнего Уфалея (горно-лесная зона). Экстренную серопротекцию не получал. Инкубационный период 10 дней. Заболевание началось с выраженных неврологических нарушений: слабость и судороги в конечностях, нарушение речи. В течение 8 дней развилась дыхательная недостаточность, генерализованные судорожные припадки, кома III степени, нижнедолевая пневмония. Смерть на 9-й день болезни. Иммунологические исследования выявили специфические IgM в крови на 3-й и 5-й дни, 8-кратную сероконверсию IgG – от 1:1600 до 1:12800. Участки головного мозга поступили в 10% формалине, что не позволило изолировать вирус и вирусную РНК. Однако методом иммунофлуоресценции в различных структурах головного мозга В.Я. Кармышевой выявлен антиген ВКЭ. При гистологическом исследовании показано почти полное разрушение и потеря нейронов, глиоцитов, отслоение и гибель эндотелио-, миоцитов микроциркуляторного русла и другие тяжелейшие морфологические изменения в ЦНС [23]. Учитывая приведенные выше данные о связи летальных случаев КЭ в ЧО с сибирским подтипом вируса, данное заболевание также следует считать этиологически связанным с сибирским подтипом ВКЭ. Исключительность случая состоит в развитии летального КЭ на фоне выраженного вакцинального иммунитета – титр IgG 1:1600. На таком же иммунном фоне (IgG 1:1600) развился летальный случай у 6-кратно привитого пациента в Курганской области [16].

В обоих случаях болезнь развивалась стремительно, состояние ухудшилось после введения с лечебной целью специфического иммуноглобулина, что указывает на роль иммунопатологического механизма.

В таблице 2 показан уровень заболеваемости КЭ среди непривитых, привитых, и лиц, получивших постэкспозиционную иммунопрофилактику по факту присасывания клеща. Заболеваемость вакцинированных достоверно ниже ($p < 0,05$) срав-

нительно с группами незащищенных и получивших пассивную иммунизацию.

Из 23 случаев КЭ 4 были привиты по неполной схеме (2 прививки). Из 19 человек, получивших полный курс иммунизации, 16 были вакцинированы препаратом Энцевир, 1 – вакциной производства ИПВЭ им. М.П. Чумакова, 1 – вакциной ФСМЕ-Иммун и один человек получил комбинированную иммунизацию всеми сертифицированными вакцинами.

Выводы

1. В Челябинской области реализованы 4 этапа вакцинопрофилактики КЭ – от селективной иммунизации профессиональных групп риска до массовой плановой вакцинации детей 3 – 17 лет и массовой иммунизации населения (2012 – 2014 гг.) с переходом с 2015 года на иммунизацию детей в возрасте 1 года.
2. С 1990 – 2013 годов охват прививками вырос с 0,3 до 34,8%, привитость – до 11,7%. К 2014 году привитость школьников 3 класса (8 – 9 лет) составила 71,3%, выпускников школ (16 – 17 лет) – 46%.
3. В структуре популяционного иммунитета 35,9% приходится на долю привитого населения, 64,1% – на непривитое население. В горно-лесной ландшафтно-климатической зоне иммунные лица составляют 23,9%, в лесостепной – 25,5%, в степной – 18,3%, в среднем по области – 23,9%.
4. На всей территории Челябинской области распространен сибирский подтип вируса КЭ, с ним связана этиология летальных случаев КЭ, регистрировавшихся в 2004, 2011 – 2014 годах. Генотипирование изолированных штаммов вируса КЭ и образцов РНК показало принадлежность к кластеру Заусаев (преимущественно) и Васильченко.
5. Среди больных КЭ 77,7% составляют невакцинированные лица, 18,6% – лица, получившие экстренную профилактику специфическим иммуноглобулином, 3,7% – вакцинированные пациенты.

Литература

1. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Паккина Н.Д. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры его профилактики в Российской Федерации. Вопросы вирусологии. 2007; 5: 8 – 10.
2. Воробьева М.С., Меркулов В.А., Ладыженская И.П., Рукавишников А.В., Шевцов В.А. История изучения и оценка качества современных вакцин клещевого энцефалита отечественного и зарубежного производства. Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2013; 3: 40 – 44.
3. Колясников Н.М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования). Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008.
4. Герасимов С.Г., Дружинина Т.А., Карань Л.С., Колясников Н.М., Баранова Н.С., Левина Л.С. и др. Особенности клещевого энцефалита в Ярославской области на современном этапе. Проблема эволюции инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 4: 37 – 44.
5. Романенко В.В., Анкудинова А.В., Килячина А.С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области. Вестник Уральской Государственной медицинской академии. Екатеринбург. 2010; 21: 125 – 132.
6. Профилактика клещевого вирусного энцефалита. Санитарно-эпидемиологические правила, СП 3.1.3. 2352-07. Москва; 2008.
7. Ефимова А.Р., Карань Л.С., Дроздова О.М., Григорьева Я.Е., Фролова Н.А., Шейдерова И.Д. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и генетическое разнообразие ВКЭ на территории Кемеровской области. Медицинская вирусология. 2015; XXIV (1). Dx.doi.org/10.15610/29_1_1.
8. Балахонов С.В., Паккина Н.Д., Никитин А.Я., Носков А.К., Андаев Е.И., Чеснокова М.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2012 г. и прогноз на 2013 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2013; 1: 34 – 37.
9. Носков А.К., Ильин В.П., Андаев Е.И., Паккина Н.Д., Веригина Е.В., Балахонов С.В. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации по федеральным округам в 2009-2013 гг., эпидемиологическая ситуация в 2014 г. и прогноз на 2015 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2015; 1: 46 – 50.

10. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Левина Л.С., Маленко Г.В. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя. Вопросы вирусологии. 2007; 5: 16 – 20.
11. Злобин В.И., Малов И.В., Львов Д.К. Эпидемиология и вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Российской Федерации. В кн. Власов В.Р., Репин В.Е., отв. Ред. Инфекции, передаваемые клещами в Сибирском регионе. Новосибирск: изд-во Сибирского отделения РАН; 2011: 73 – 83
12. Медунитцын Н.В., Миронов А.Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации. Вопросы вирусологии. 2012; приложение 1: 43 – 51.
13. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссль А., Кундт М. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2008; 2: 19 – 27.
14. Волкова Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге. Дис. ... д-ра. мед. наук. Екатеринбург, 2009: 335.
15. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience. Vaccine. The official journal of international society for vaccines. 2003; 21 (1): 50 – 55.
16. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М., Травина Н.С., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. Вопросы вирусологии. 2013; 2: 33 – 37.
17. Лучинина С.В., Степанова О.Н., Погодина В.В., Стенько Е.А., Чиркова Г.Г., Герасимов С.Г. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 2: 32 – 37.
18. Карань Л.С., Браславская С.И., Мязин А.Е. Развитие методов детекции и генотипирования вируса клещевого энцефалита на основе амплификационных технологий. Вопросы вирусологии. 2007; 6: 17 – 22.
19. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И. Специфическая и неспецифическая профилактика клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов на Южном Урале. Сибирский мед. Журнал. 2012; 4: 71 – 74.
20. Миронов И.Л. Клещевой энцефалит в Миасском городском округе: проблемные аспекты. Известия высших учебных заведений. Уральский регион: научный журнал. 2010; 2: 72 – 75.
21. Ястребов В.К., Хазова Т.Г. Оптимизация системы эпидемиологического надзора и профилактики клещевого вирусного энцефалита. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012; 1: 19 – 24.
22. Морозова О.В., Гришечкин А.Е., Конькова-Рейдман А.Б. Количественные оценки ДНК боррелий и бартонелл и РНК вируса клещевого энцефалита в клещах Ixodes persulcatus, собранных в Челябинской области. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2011; 1: 35 – 38.
23. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н., Стенько Е.А., Горфинкель А.Н., Кармышева В.Я. и др. Необычный случай летального клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015; 20 (1): 56 – 64.

References

1. Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Paskina N.D. Organization of supervision for Tick-borne encephalitis and its preventive maintenance in Russian Federation. Voprosy virusologii. 2007; 5: 8 – 10 (in Russian).
2. Vorobieva, M.S., Merkulov V.A., Ladyzhenskaya I.P., Rukavishnikov A.V., Shevtsov V.A. History of creation and quality evaluation of modern Tick-borne encephalitis vaccines of domestic and foreign production. Scientific center of medical products bulletin. 2013; 3: 40 – 44 (in Russian).
3. Kolyasnikova N.M. Monitoring of TBE virus populations in Ural, West Siberian and Nord-Western regions of Russia (Virologic and molecular-biologic investigation). Doctorat of med. sci. Moscow; 2008 (in Russian).
4. Gerasimov S.G., Druzhinina T.A., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Baranova N.S., Levina L.S. The features of Tick-borne encephalitis in Yaroslavl region in modern phase. The problem of evolution of the infection. Epidemiologia i infektsionnye bolezni. 2014; (19) 4: 37 – 44 (in Russian).
5. Romanenko V.V., Ankudinova A.V., Kilyachina A.S. Efficiency of the TBE vaccination program in Sverdlovsk region. J. of Ural med. Academy. 2010; 21: 125 – 132 (in Russian).
6. Tick-borne Encephalitis prevention Sanitary and epidemiologic rules and regulations SP 3.1.3.2352-07. Moscow. 2008.
7. Efimova A.R., Karan L.S., Drozdova O.M., Grigor'eva Ya E., Frolova N.A., Sheiderova I.D. et al. Modern epidemiological situation of Tick-borne Encephalitis and genetic variability TBEV in Kemerovo region territory. Meditsinskaya virusologia. 2015; XXIV: Dx.doi.org/10.15610/29_1_1. (in Russian).
8. Balakhonov S.V., Paskina N.D., Nikitin A. Ya., Noskov A.K., Andaev E.I., Chesnokova M.V. et al. Epidemiological situation on Tick-borne encephalitis in the territory of Russian Federation in 2012 and prognosis for 2013. Problems of peculiar dangerous infections, 2013; 1: 34 – 37 (in Russian).
9. Noskov A.K., Il'in V.P., Andaev E.I., Paskina N.D., Verigina E.V., Balakhonov S.V. Morbidity rates as regards Tick-borne encephalitis in Russian Federation and across Federal Districts in 2009-2013. Epidemiological Situation in 204 and prognosis for 2015. Problemy osobno opasnykh infektsiy. 2015; 1: 46 – 50 (in Russian).
10. Pogodina V.V., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Levina L.S., Malenko G.V., Gamova E.G. et al. Tick-borne Encephalitis evolution and the problem of TBE virus evolution. Voprosy virusologii. 2007; 5: 16 – 20 (in Russian).
11. Zlobin V.I., Malov I.V., Lvov D.K. Epidemiology and prevention of Tick-borne Encephalitis in Russian Federation. In book Eds.: V.V. Vlasov, V.E. Repin, Tick-borne encephalitis in Siberian region, Novosibirsk. Publishing House of Siberian branch of the Russian Academy of sciences, 2011; 73 – 83 (in Russian).
12. Medunitsyn N.Y., Mironov A.N. Vaccines. New approaches for the enhancement of vaccination efficiency and safety. Voprosy virusologii. 2012; 1: 43 – 51 (in Russian).
13. Heinz F., Holtzman H., Essl A., Kundt M. Analysis of efficiency of Tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. Voprosy virusologii. 2008. 2: 19 – 27 (in Russian).
14. Volkova L.I. Tick-borne encephalitis in Middle Urals: clinical and epidemiological analysis of acute and chronic forms, improvement of special medical service in endemic territory. PhD of med. sci. diss. Ekaterinburg; 2009 (in Russian).
15. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience. Vaccine. The official journal of international society for vaccines. 2003; 21 (1): 50 – 55.
16. Pogodina V.V., Levina N.S., Skrynnik S.M., Travina N.S., Karan L.S., Kolyasnikova N.M. et al. Tick-borne Encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patient with plural vaccination. Voprosy virusologii. 2013; 2: 33 – 37 (in Russian).
17. Luchinina S.V., Stepanova O.N., Pogodina V.V., Sten'ko E.A., Chirkova G.G., Gerasimov S.G. et al. Modern epidemiologic situation of Tick-borne encephalitis in Chelyabinsk Region of Russia. Epidemiologia & Vaccinal Prevention. 2014; 3: 32 – 37 (in Russian).
18. Karan L.S., Braslavskaya S.I., Myazin A.E. The development of methods for tick-borne encephalitis virus detection and genotyping based on amplification technologies. Voprosy virusologii. 2007; 6: 17 – 21 (in Russian).
19. Konkova-Reidman A.B., Zlobin V.I. Specific and nonspecific prevention of Tick-borne Encephalitis and Ixodes borreliosis in the Southern Urals. Siberian Medical Journal, 2012; 4: 71 – 74 (in Russian).
20. Mironov I.L. Tick-borne encephalitis in Miass city (Chelabinsk district). News of higher educational establishment. Ural region (Izvestia vysshikh uchebnykh zavedeniy. Ural'skiy region). 2010; 2: 72 – 75 (in Russian).
21. Yastrebov V.K., Hazova T.G. Optimization of epidemiological control system and prevention of Tick-borne encephalitis. Epidemiologia i vaksino profilaktika. 2012; 1: 19 – 24 (in Russian).
22. Morozova O.V., Grisechkin A.E., Konkova-Reidman A.B. Quantitative assay of DNA of borrelia and bartonella and RNA of Tick-borne encephalitis virus in the ticks Ixodes persulcatus collected in Chelyabinsk region. Molecularnaya genetika, mikrobiologia i virusologia, 2011; 1: 35 – 38 (in Russian).
23. Pogodina V.V., Luchinina S.V., Stepanova O.N., Sten'ko E.A., Gorfinkel A.N., Karmysheva V.Ya. Unusual case of lethal Tick-borne encephalitis in patient vaccinated with vaccines produced from different viruses strains (Chelyabinsk region). Epidemiologia i infektsionnye bolezni. 2015; 20 (1): 56 – 65 (in Russian).