

## Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита

\* Т. Ю. Козлова, Л. М. Хантимирова, А. В. Рукавишников, В. А. Шевцов

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

В статье приведен анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита (КЭ), разрешенных для применения на территории Российской Федерации. Показано, что используемые в настоящее время вакцины КЭ отечественного и зарубежного производства обеспечивают высокую иммуногенность, безопасность и эпидемиологическую эффективность в регионах с массовым охватом вакцинацией. Все зарегистрированные вакцины соответствуют основным принципам взаимозаменяемости по показаниям к применению с учетом возрастных ограничений, перечню медицинских противопоказаний, схемам вакцинации, составу вакцин, а также показателям безопасности, иммунологической активности и эффективности. Своевременные меры специфической профилактики приводят к снижению заболеваемости КЭ в эндемичных регионах.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит; вакцинопрофилактика; иммуногенность; реактогенность; эффективность; безопасность; взаимозаменяемость

**Для цитирования:** Козлова ТЮ, Хантимирова ЛМ, Рукавишников АВ, Шевцов ВА. Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2018; 18(1): 33–41. DOI: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-33-41

\***Контактное лицо:** Козлова Татьяна Юрьевна; KozlovaTU@expmed.ru

## Analysis of Efficacy and Safety of Tick-Borne Encephalitis Vaccines

\* T. Yu. Kozlova, L. M. Khantimirova, A. V. Rukavishnikov, V. A. Shevtsov

Federal State Budgetary Institution  
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»  
of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

This article provides a review on efficacy and safety of tick-borne encephalitis vaccines licensed in the Russian Federation. It highlights that both Russian and imported tick-borne encephalitis vaccines demonstrate high immunogenicity, safety and epidemiological effectiveness in regions with high vaccine coverage. All licensed tick-borne encephalitis vaccines meet interchangeability criteria in terms of indications for use (with due regard to age limits), medical contraindications, vaccination schedules, vaccine composition, as well as safety, immunological activity and efficacy parameters. Timely and specific prophylaxis help reduce the incidence of tick-borne encephalitis in endemic regions.

**Key words:** tick-borne encephalitis; preventive vaccination; immunogenicity; reactogenicity; efficacy; safety; interchangeability

**For citation:** Kozlova TYu, Khantimirova LM, Rukavishnikov AV, Shevtsov VA. Analysis of Efficacy and Safety of Tick-Borne Encephalitis Vaccines. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2018; 18(1): 33–41. DOI: 10.30895/2221-996X-2018-18-1-33-41

\* **Contact person:** Kozlova Tatyana Yuryevna; KozlovaTU@expmed.ru

Клещевой энцефалит (КЭ) — наиболее распространенное и тяжелое природно-очаговое инфекционное заболевание, вызываемое вирусами клещевого энцефалита, передающиеся трансмиссивным (через укусы иксодовых клещей) и алиментарным путем (при употреблении в пищу молока инфицированных вирусом животных), клинически проявляющееся инфекционно-токсическим синдромом с преимущественным поражением центральной и периферической нервной системы.

Несмотря на интенсивные и многолетние исследования методов профилактики, эпидемиологии и терапии КЭ, данное заболевание остается проблемой для здравоохранения стран Центральной и Восточной Европы, России, а также Китая, Монголии и Японии [1]. Заболеваемость КЭ регистрируется в 34 странах [2, 3]. По данным научных публикаций, ареал распространения КЭ ежегодно расширяется, случаи КЭ отмечаются на эндемичных ранее территориях (районы Германии, Литвы, России и Швейцарии) [1, 4, 5].

По данным ВОЗ, ежегодно во всем мире регистрируется 10–12 тыс. случаев заболеваний КЭ, из них в Российской Федерации — около 3000 случаев [5, 6]. Эндемичными по КЭ являются 44 из 85 субъектов Российской Федерации. Наибольшее число больных КЭ регистрируется в Сибирском федеральном округе (49,9 % всех случаев) [7].

Актуальность борьбы с клещевым вирусным энцефалитом обусловлена его медико-социальной значимостью, высоким удельным весом тяжелых форм заболевания, инвалидизации и летальных исходов [1, 8]. Особую тревогу вызывает заболеваемость КЭ детского населения, и в первую очередь детей в возрасте до трех лет [9].

Разнообразие клинических случаев КЭ объясняется генетической вариабельностью вируса клещевого энцефалита. Три подтипа (генотипа) вызывают заболевание человека КЭ:

- 1-й генотип или дальневосточный (восточный) — распространен в восточной части Российской Федерации, в Китае и Японии (впервые выявлен в 1931 г. в Приморском и Хабаровском краях);

- 2-й генотип или европейский (западный) — преобладает в западной, северной, центральной и восточной частях Европы (выявлен в 1931 г. в Австрии, на территории СССР в 1930–1950-е годы на европейской части территории России и Белоруссии);

- 3-й генотип или сибирский (урало-сибирский) — встречается во всех районах Российской Федерации (первые штаммы вируса выделены в 1930-е годы).

На территории Российской Федерации в течение последних десятилетий происходит замещение дальневосточного подтипа сибирским генотипом вируса КЭ [10, 11].

Наиболее широкое распространение сибирского генотипа вируса КЭ было выявлено при использовании молекулярно-генетических методов на территории России в начале XXI столетия.

Дальневосточный вариант (генотип 1) вызывает наиболее тяжелые очаговые формы заболевания КЭ с поражением ЦНС, менинго- или полиэнцефаломиелитом, высокий уровень летальности [12].

Для европейского варианта (генотип 2) характерно более легкое течение заболевания с лихорадочными и менингеальными формами. Летальные исходы регистрируются редко [13].

Заболевание, вызываемое сибирским вариантом вируса КЭ (3-й генотип), протекает менее тяжело, при этом оставаясь весьма опасным и трудноизлечимым. Преобладают лихорадочные и менингеальные проявления болезни. Летальность составляет не более 2,4 % [14].

Противовирусные препараты для лечения КЭ отсутствуют [1]. Единственным эффективным методом защиты от заболевания является своевременная вакцинопрофилактика [3].

Вакцинопрофилактику против КЭ проводят круглогодично в соответствии с национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям [15]. Массовая вакцинация населения природных очагов КЭ способствует снижению уровня заболеваемости.

Обязательной вакцинации подлежат не менее 95 % детского и взрослого населения, проживающего на территориях эндемичных (энзоотических) по КЭ, а также лица, подверженные профессиональному риску заражения, по роду занятий связанные с пребыванием в природных станциях, лица, выезжающие на эндемичные по КЭ территории [15].

Целью работы является анализ результатов сравнительных исследований иммунологической эффективности и безопасности вакцин в профилактике клещевого энцефалита для применения у детей и взрослых, рассмотрение вопросов взаимозаменяемости вакцин, а также перекрестной защиты в отношении гетерологичных генотипов вируса.

### Вакцины для профилактики КЭ

Первая вакцина для профилактики КЭ была разработана в Советском Союзе вскоре после выделения и первичного изучения вируса в 1937 г.

«Мозговая» (первая) инактивированная вакцина, полученная на основе 5 % суспензии ткани мозга мышей, инфицированных вирусом КЭ (штамм Софьин), была эффективна, однако при расширении применения этого препарата обнаружили серьезные побочные эффекты (высокая реактогенность: количество поствакцинальных реакций в отдельные годы достигало 1:20000 привитых) [16]. Впоследствии, в 1960-е годы, в НИИ полиомиелита была разработана культуральная инактивированная вакцина против КЭ (антиген вируса КЭ (штамм Софьин) репродуцирован в культуре клеток куриного эмбриона). Под руководством М.П. Чумакова и Д.К. Львова в Кемеровской области, высокоэндемичной по КЭ, впервые были проведены расширенные клинические исследования: безопасность применения, иммунологическая и эпидемиологическая эффективность. Были получены удовлетворительные результаты: вакцина КЭ (культуральная, неочищенная и неконцентрированная) обладала низкой реактогенностью, высоким уровнем безопасности и иммунологической эффективностью со статистически значимым снижением заболеваемости КЭ среди привитых в сравнении с группами лиц, не получавших эту вакцину. При дальнейшем массовом применении были выявлены случаи поствакцинальных реакций. Кроме того, для создания защитного иммунитета у привитых требовалось введение большой дозы вакцины (взрослым и детям по 1,0 мл подкожно). Схема первичной вакцинации состояла из 4 прививок, ревакцинация — ежегодно. Для устранения вышеуказанных недостатков в 1980-е годы в СССР и за рубежом (Австрия и Германия) были разработаны и внедрены вакцины нового поколения, производство которых включает этапы очистки и концентрирования инактивированного вирусного антигена, полученного при реакторном или роллерном культивировании вируса КЭ. Это позволило получить более безопасный препарат, изменить схему вакцинации и дозировку [17].

Современные вакцины представляют собой культуральные очищенные концентрированные инактивированные сорбированные вакцины.

Вакцины для профилактики КЭ производятся четырьмя предприятиями, два из которых находятся в России (ФГУП «НПО «Микроген» и ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова

РАН»), а также «Бакстер АГ» в Австрии и «ГСК Вакцинс ГмБХ» в Германии (табл. 1).

Технология производства отечественных и зарубежных вакцин против КЭ практически идентична и состоит из нескольких этапов [18].

1. Подготовка и ведение производственного штамма вируса КЭ.
2. Подготовка и ведение культуры клеток куриного эмбриона (взвешенной или монослойной).
3. Заражение клеточной культуры, репродукция вируса и получение вирусного сбора.
4. Инактивация вирусного сбора формальдегидом.
5. Проведение очистки и концентрирования вакцинного вирусного антигена.
6. Стабилизация антигена, получение готовой формы вакцины; сорбция жидкого антигена или его лиофилизация.

Доза вакцины содержит специфический инактивированный антиген КЭ — активный компонент, а также вспомогательные вещества (содержание расчетное), состав и количество которых на дозу вакцины указывают в нормативной документации и инструкции по применению.

Современные вакцины КЭ производятся из штаммов дальневосточного (Софьин, 205) или европейского (Нейдорфл, К-23) генотипов [19]. Вакцинные штаммы, используемые при изготовлении вакцин против КЭ, представлены в таблице 1.

Репродукцию вакцинного штамма при производстве вакцин против КЭ осуществляют только в первичных культурах клеток куриных эмбрионов. Следует отметить, что в настоящее время проходят клинические исследования вакцины, разрабатываемой на новом, более стандартизованном субстрате (перевиваемой линии клеток Vero).

Способы очистки и концентрирования вакцин для профилактики КЭ отличаются у разных производителей: например, градиентное ультрацентрифугирование — для вакцины ФСМЕ-Иммун®, гель-фильтрация на макропористом стекле — для вакцины КЭ культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой (далее — КЭ-Москва) и Энцевир®.

В качестве сорбента во всех препаратах применяется гель алюминия гидроксида [1].

При получении готовой формы вакцины может применяться стабилизатор активности очищенного концентрированного вакцинного антигена — 10 % или 20 % раствор альбумина крови человека и сахарозы.

Следует отметить, что в составе вакцин Энцепур® и Энцевир® детский отсутствует стабилизатор — альбумин крови человека. Стабилизация вакцинного антигена достигается при использовании достаточно большого количества сахарозы, которая в составе других вакцин отсутствует или используется в меньших концентрациях [20]. Во всех вакцинах для профилактики КЭ как российского, так и зарубежного производства отсутствует консервант [16].

Титр антигена в вакцине КЭ должен быть не менее 1:128 при использовании метода ИФА. Возможно определение количества антигена вируса КЭ, выраженное в микрограммах на 1 мл [18].

### Иммунологическая эффективность и безопасность вакцин для профилактики КЭ

Основным критерием эффективности вакцин является их способность индуцировать специфический иммунитет (иммунологическая эффективность). Иммунологическая эффективность вакцин для профилактики КЭ оценивается путем использования методов ИФА, реакции нейтрализации (РН) или реакции торможения гемагглютинации (РТГА) для выявления специфических антител к вирусу КЭ на различных этапах вакцинации и ревакцинации.

Главным и самым важным критерием качества и применимости вакцин является их безопасность, т.е. отсутствие отрицательного действия на функции организма человека и риска причинения вреда его здоровью [21]. Реактогенность иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) относится к так называемым ожидаемым реакциям, т.е. свойство

Таблица 1. Вакцины для профилактики клещевого энцефалита, зарегистрированные в Российской Федерации

№ п/п	Торговое наименование	Производственный штамм	Доза, мл	Содержание антигена вируса КЭ, мкг/доза	Производитель
1	Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая / лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения	Софьин	0,5	Титр не менее 1:128	ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия
2	ЭнцеВир® Нео детский / суспензия для внутримышечного введения	205	0,25	0,3–1,5	«Микроген», НПО ФГУП Минздрава России, Россия
3	ЭнцеВир® / суспензия для внутримышечного введения	205	0,5	0,6–3,0	«Микроген», НПО ФГУП Минздрава России, Россия
4	Клещ-Э-Вак / суспензия для внутримышечного введения	Софьин	0,25 или 0,5	Титр не менее 1:128	ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия
5	Энцепур® детский / суспензия для внутримышечного введения	К-23	0,25	0,75	«ГСК Вакцинс ГмБХ», Германия
6	Энцепур® взрослый / суспензия для внутримышечного введения	К-23	0,5	1,5	«ГСК Вакцинс ГмБХ», Германия
7	ФСМЕ-Иммун® Джуниор / суспензия для внутримышечного введения	Нейдорфл	0,25	1,19	«Бакстер АГ», Австрия
8	ФСМЕ-Иммун® / суспензия для внутримышечного введения	Нейдорфл	0,5	2,38	«Бакстер АГ», Австрия

препарата вызывать местные или общие реакции организма. Количественные показатели ожидаемых реакций оцениваются по результатам клинических исследований, информация вносится в инструкцию по медицинскому применению ИЛП [21].

Для инактивированных вакцин реактогенность определяется прежде всего степенью очистки от чужеродных белков. Белковые компоненты в вакцине КЭ представлены специфическим белком (антигеном вируса КЭ) и балластными белками (гетерологичным белком куриного эмбриона и гомологичным сывороточным альбумином). Требования к качеству вакцинных препаратов в отношении содержания белковых примесей постоянно повышаются. Следует отметить, что реактогенность вакцины против КЭ может быть обусловлена не только балластными белками, но также и самим антигеном вируса КЭ [22]. Тем не менее в настоящее время прямой связи между количественными показателями ожидаемых реакций, представленными в инструкциях по применению зарегистрированных вакцин, от содержания антигена вируса КЭ в дозе вакцины не обнаружено.

Следует отметить, что содержание антигена вируса КЭ в вакцинах отечественного производства для применения у детей варьирует от 0,3 до 1,5 мкг/доза, у взрослых — от 0,6 до 3,0 мкг/доза. Мировой опыт вакцинации детей против КЭ показывает, что для уменьшения реактогенности и риска развития поствакцинальных реакций следует использовать уменьшенную дозировку относительно той, которая применяется для вакцинации взрослых. Допустимая частота общих (системных) реакций (повышение температуры тела, лихорадка) для вакцин представлена в таблице 2. Схема вакцинации препаратами для профилактики КЭ представлена в таблице 3.

Данные систематического обзора и мета-анализа многочисленных клинических исследований [23] свидетельствуют о том, что все современные зарегистрированные вакцины против КЭ обеспечивают высокий профиль безопасности и иммунологическую эффективность.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано 8 вакцин для профилактики КЭ для применения у взрослых и детей (табл. 1).

**Таблица 2.** Допустимая частота общих реакций и иммуногенность (по показателю серопротекции) вакцин против клещевого энцефалита (согласно действующим Инструкциям по медицинскому применению препаратов)

№ п/п	Торговое наименование	Возраст вакцинируемых	Содержание антигена вируса КЭ, мкг/доза	Допустимая частота для общих реакций (повышение температуры тела, лихорадка)	Иммуногенность (сероконверсия), %	Источник литературы
1	Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая / лиофилизат для приготовления суспензии для внутримышечного введения	С 3 лет и старше	Титр не менее 1:128	37,5 °С и выше; не более 7 %	У детей — 96–98; у взрослых — 84–93	[27] [32]
2	ЭнцеВир® Нео детский / суспензия для внутримышечного введения	От 3 до 17 лет включительно	0,3–1,5	37,5 °С и выше; не более 4 %	При плановой схеме — 91,6; при экспресс-схеме — 100	[29]
3	ЭнцеВир® / суспензия для внутримышечного введения	С 18 лет	0,6–3,0	37,5 °С и выше; не более 7 %	При плановой схеме — 82–89; при экспресс-схеме — 98	[33]
4	Клещ-Э-Вак / суспензия для внутримышечного введения	От 1 года до 16 лет (доза 0,25 мл); от 16 лет и старше (доза 0,5 мл)	Титр не менее 1:128	От 1 года до 16 лет: от 37,5 до 38,5 °С; часто (> 1/100, < 1/10); от 16 лет и старше: от 37,5 до 38,5 °С; нечасто (> 1/1000, < 1/100)	У детей: при плановой схеме — 63,64–75,86; при экспресс-схеме — 30,0–36,67. У взрослых (показатель серопротекции, %) — 90–100	[30] [36]
5	Энцекур® детский / суспензия для внутримышечного введения	С 12 месяцев до 11 лет	0,75	> 38 °С; часто (1–10 %)	94,0–97,8	[30]
6	Энцекур® взрослый / суспензия для внутримышечного введения	С 12 лет и старше	1,5	Выше 38 °С; часто (1–10 %)	99,3	[30]
7	ФСМЕ-Иммун® Джуниор / суспензия для внутримышечного введения	От 1 года до 16 лет	1,19	У детей 3–15 лет 38–39 °С у 6,8 %; часто (> 1/100, < 1/10)	95,7–100	[30]
8	ФСМЕ-Иммун® / суспензия для внутримышечного введения	От 16 лет и старше	2,38	Часто > 1/100, < 1/10	99,5	[30]

Таблица 3. Схема вакцинации препаратами для профилактики клещевого энцефалита

Вакцина	Первичный полный курс: плановая вакцинация (1 доза — 0 день)		Первичный полный курс: экстренная вакцинация (1 доза — 0 день)			Первая бустерная доза (год)	Вторая бустерная доза (год)
	2-я доза (месяц)	3-я доза (месяц)	2-я доза	3-я доза	4-я доза (месяц)		
Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная	1–7	12	—	—	—	3	3
ЭнцеВир®	5–7	12	21–35 сут	42–70 сут	6–12	3	3
Клещ-Э-Вак	1–7	12	14 сут	12 мес.	—	3	3
ФСМЕ-Иммун®	1–3	5–12	14 сут	5–12 мес.	—	3	5
Энцепур®	1–3 (14 сут)	9–12	7 сут	21 сут	12–18	3	5

Примечание. Таблица адаптирована из работы [35].

### Эффективность и безопасность вакцин для профилактики КЭ для применения у взрослых

Первая инактивированная вакцина для применения у взрослых — вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия) (далее — КЭ-Москва) была зарегистрирована на территории СССР в 1984 г. после проведения сравнительных клинических исследований иммунологической эффективности и безопасности. Испытания проводились в Бурятии согласно приказу Министерства здравоохранения СССР (МЗ СССР) бригадой специалистов — врачей эпидемиологов, вирусологов и клиницистов ГИСК им. Л.А. Тарасевича и НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов. В исследовании на контингенте 1500 здоровых пациентов одного пола (мужчины) и одного возраста (18–20 лет) сравнивали два препарата: коммерческую культуральную неконцентрированную неочищенную вакцину КЭ производства НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР и новый препарат (КЭ-Москва) — культуральную концентрированную очищенную инактивированную сухую вакцину с растворителем. Группы пациентов прививали по первичной схеме в дозировке, принятой для коммерческого препарата, или по новой схеме — две прививки с интервалом два месяца в двух дозах — 1,0 и 0,5 мл. Группы пациентов и полученный сывороточный материал были зашифрованы. По результатам, полученным в этих исследованиях, новый препарат не уступал коммерческой вакцине по иммунологической эффективности и уровню безопасности, что позволило рекомендовать новую вакцину КЭ по схеме с интервалом 1–7 мес. (преимущественно 0–2 мес.) в дозе 0,5 мл для взрослых и детей с трех лет. Вакцина НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов (КЭ-Москва) на основании проведенных исследований была зарегистрирована и с успехом применяется до настоящего времени в Российской Федерации.

Вакцина ЭнцеВир® (ФГУП «НПО «Микроген», Россия) была разработана и внедрена в медицинскую практику в 2001 г.

Сравнительное исследование безопасности и иммунологической эффективности вакцины КЭ-Москва и ЭнцеВир® было проведено в 2003 г. ГИСК им. Л.А. Тарасевича. В исследовании приняли участие 400 взрослых. Обе вакцины обладали высокой иммуногенностью (табл. 2) и хорошей переносимостью [24].

Данные клинических исследований вакцин ЭнцеВир® и ФСМЕ-Иммун® (Австрия) показали, что при вакцинации по экстренной схеме вакцина ЭнцеВир® не уступает препарату сравнения — вакцине ФСМЕ-Иммун® по иммунологической эффективности и безопасности [25].

В 2009 г. ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» был освоен выпуск препарата «Клещ-Э-Вак». В клиническом рандомизированном сравнительном слепом контролируемом исследовании вакцины Клещ-Э-Вак было показано, что двукратная вакцинация с интервалом 14 или 30 сут приводила к формированию выраженного иммунного ответа, при этом различия в уровне серопротекции и титрах противовирусных антител при плановой и экстренной схемах вакцинации были статистически недостоверны. Корреляции между развитием у реципиентов симптомов местных и общих реакций и иммунологической эффективностью вакцин выявлено не было. Данные о реактогенности и иммуногенности у исходно серопозитивных реципиентов значительно не отличались от данных у исходно серонегативных реципиентов. В качестве препарата сравнения использовали вакцину ЭнцеВир®. Показано, что испытуемая вакцина и препарат сравнения обладали слабой реактогенностью. Не было выявлено статистически достоверных различий в реактогенности вакцин после первой и второй инъекции, а также зависимости реактогенности от пола реципиентов [26].

В мультицентровом рандомизированном сравнительном исследовании вакцин ФСМЕ-Иммун® и Энцепур®, включавшем 3705 человек в возрасте от 16 до 65 лет, было установлено, что вакцина ФСМЕ-Иммун® (2,4 мкг/доза) обладает высокой иммуногенностью и низкой реактогенностью. Следует отметить, что при введении вакцины ФСМЕ-Иммун® был выявлен незначительный уровень фебрильных реакций (0,8 %) в сравнении с препаратом Энцепур® (5,6 %).

Нежелательные реакции, которые возникали после вакцинации бустерными дозами, изучались среди взрослых (возраст 18–67 лет). Добровольцы в качестве первичного курса получали первые две дозы либо вакцины ФСМЕ-Иммун®, либо Энцепур® для взрослых, а 3-ю дозу — только в инъекции ФСМЕ-Иммун®. Побочные действия были преимущественно незначительными и нечастыми [27]. Согласно другому исследованию, вторая бустерная доза Энцепур®, введенная через три года после первой дозы, хорошо переносилась всеми добровольцами. Иммуногенность вакцины ФСМЕ-Иммун® по уровню специфических

антител была выше в сравнении с препаратом Энцепур® [26]. Аналогичные данные по профилю безопасности представлены и для вакцин, предназначенных для применения у детей [28].

### Эффективность и безопасность вакцин для профилактики КЭ для применения у детей

Первая вакцина для применения у детей — вакцина КЭ-Москва (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН») была зарегистрирована в Российской Федерации в 1999 г. Вакцина Энцевир® для применения у детей в возрасте трех лет и старше была зарегистрирована в России в 2001 г. Сравнительное исследование безопасности и эффективности вакцины КЭ-Москва и вакцины Энцевир® (ФГУП «НПО «Микроген», Россия) было проведено в 2003 г. ГИСК им. Л.А. Тарасевича. В исследовании было включено 325 детей и подростков в возрасте от 3 до 18 лет. Иммуногенность исследуемых вакцин при двукратной вакцинации была одинаковой: отмечен четырехкратный прирост титров сывороточных антител [29, 30]. Данные по иммуногенности (по показателю сероконверсии) представлены в таблице 2. При оценке местной и системной реактогенности вакцин КЭ-Москва и Энцевир® не зарегистрировано тяжелых побочных явлений, обе вакцины обладали умеренной реактогенностью.

До 2011 г. вакцина Энцевир® для профилактики КЭ у детей применялась в дозировке 0,5 мл. Исходя из мирового опыта профилактики КЭ, был рассмотрен вопрос возможности применения вакцины Энцевир® у детей в дозировке 0,25 мл. В 2011–2012 гг. в НИИ детских инфекций ФМБА России было проведено открытое сравнительное рандомизированное исследование вакцины клещевого энцефалита Энцевир® Нео детский (ФГУП «НПО «Микроген», Россия) в дозе 0,25 мл по двум схемам — плановой и экстренной — у детей в возрасте 3–17 лет. В качестве препарата сравнения использовалась вакцина ФСМЕ-Иммун® Джуниор («Бакстер АГ», Австрия). В исследовании было включено 50 детей в возрасте от 3 до 17 лет, которые были распределены на четыре группы. Испытуемая и референтная вакцины вводились внутримышечно двукратно с интервалом 14 (экстренная схема) или 60 сут (плановая схема). Результаты проведенного клинического исследования вакцины Энцевир® в дозе 0,25 мл подтвердили низкий уровень реактогенности и благоприятный профиль безопасности. Регистрировались местные реакции слабой степени выраженности в виде болезненности в месте введения вакцины. Поствакцинальные осложнения отсутствовали. Вакцина Энцевир® Нео показала высокий уровень иммуногенности вне зависимости от схемы введения препарата [31]. Данные по сероконверсии представлены в таблице 2.

Вакцина Клещ-Э-Вак (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», Россия) для применения у детей была зарегистрирована в 2009 г. В рандомизированном сравнительном слепом контролируемом клиническом исследовании вакцины Клещ-Э-Вак было показано, что при двукратном внутримышечном введении одной прививочной дозы (0,25 мл) с интервалом 30 (плановая вакцинация) и 14 сут (экстренная вакцинация) препарат хорошо переносится детьми в возрасте от 1 до 16 лет. В клиническом исследовании приняло участие 212 детей. В качестве препарата сравнения была выбрана вакцина ФСМЕ-Иммун® Джуниор («Бакстер АГ», Австрия) в объеме 0,25 мл. Методом случайно-выборочного распределения дети были распределены на три группы [32]:

- дети в возрасте 5–16 лет, привитые вакциной Клещ-Э-Вак и вакциной сравнения ФСМЕ-Иммун® Джуниор по плановой схеме вакцинации (интервал введения вакцины 30 сут);

- дети в возрасте 1–4 года, привитые вакциной Клещ-Э-Вак и вакциной сравнения ФСМЕ-Иммун® Джуниор по плановой схеме вакцинации;

- дети в возрасте 1–16 лет, привитые вакциной Клещ-Э-Вак и вакциной сравнения ФСМЕ-Иммун® Джуниор по экстренной схеме вакцинации (интервал введения вакцины 14 сут).

Результаты исследования безопасности доказали, что оба препарата малореактогенны. Проявление общих реакций, таких как нарушение сна, ощущение физического дискомфорта, повышение температуры тела, и местных — болезненность, отек/гиперемия в месте введения, были квалифицированы как ожидаемые поствакцинальные реакции слабой и умеренной степени выраженности.

Частота местных и общих реакций на введение вакцины Клещ-Э-Вак как по плановой, так и по экстренной схемам иммунизации у детей не отличалась от таковой при применении вакцины ФСМЕ-Иммун® Джуниор. Показатели серопротекции и сероконверсии при вакцинации по плановой и экстренной схемам сопоставимы для двух вакцин [32]. Данные представлены в таблице 2.

### Перекрестная защита вакцин для профилактики КЭ

Возможность применения перечисленных выше вакцин для профилактики КЭ против штаммов дальневосточного и европейского генотипа вируса КЭ была доказана российскими, а также австрийскими и немецкими специалистами. В ряде работ показано, что вакцины для профилактики КЭ обеспечивают перекрестную иммуногенность в отношении всех трех подтипов вируса [33–35]. Имеются данные о том, что вакцины на основе европейского подтипа формируют защитный иммунитет не только в отношении гомологичного штамма вируса, но также и в отношении гетерологичных (дальневосточного и сибирского подтипов) [1]. Доклинические исследования показали, что вакцины на основе дальневосточного и европейского подтипов способствуют выработке у мышей вируснейтрализующих антител к сибирскому подтипу вируса КЭ — Лесопарк-11 и ЕК-328. Среднегеометрический титр антител, определяемых в реакции ИФА и РТГА, был выше у мышей, иммунизированных вакциной Энцевир®, чем при иммунизации другими вакцинами КЭ [36]. Установлена способность вакцины ФСМЕ-Иммун® индуцировать перекрестную вируснейтрализующую активность антител у здоровых доноров к штаммам-гибридам европейского подтипа — Neudoerfl и К-23, дальневосточного подтипа — Sofjin-НО и Oshhima, сибирского подтипа — Vasilchenko [37]. Результаты сравнительного изучения иммуногенности вакцин против КЭ показали высокую иммунологическую активность всех вакцин. Высокие показатели напряженности иммунного ответа свидетельствуют о взаимозаменяемости применяемых вакцин [38].

### Взаимозаменяемость вакцин для профилактики КЭ

Постановлением Правительства Российской Федерации от 28.10.2015 № 1154 «О порядке определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения» урегулированы вопросы определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов для медицинского применения, которая устанавливается в процессе государственной регистрации препарата на основании сравнения с референтным по параметрам, указанным в статье 27.1 Федерального закона от 12.04.2012 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Взаимозаменяемость биоаналогового (биоподобного) препарата (биоаналога) определяется с учетом полученных по результатам исследований данных об отсутствии у него кли-

нически значимых различий безопасности, эффективности и иммуногенности по сравнению с референтным препаратом.

В официальных руководящих документах по иммунопрофилактике некоторых зарубежных стран термином «взаимозаменяемость» (interchangeability) обозначают практику перехода от вакцины одного производителя к препарату аналогичного назначения другого производителя. Так, согласно основным принципам взаимозаменяемости вакцин в Канаде (директива Health Canada), взаимозаменяемые вакцины должны иметь одинаковые показания к применению с учетом возрастных ограничений, перечень медицинских противопоказаний, схемы применения, состав антигенов, показатели безопасности, реактогенности, иммуногенности и эффективности.

Согласно пункту 6.11 Санитарно-эпидемиологических правил «СП 3.3.2352–08. Профилактика клещевого вирусного энцефалита», утвержденных постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.03.2008 № 19 (ред. от 20.12.2013), все противоклещевые вакцины взаимозаменяемы, при смене одного препарата на другой интервал между вакцинацией и ревакцинацией, а также между прививками при ревакцинации должен соответствовать сроку, указанному в инструкции препарата, которым проведена последняя прививка.

Прямым доказательством возможности взаимозаменяемости вакцин КЭ может являться сходство технологии производства всех препаратов, сходство состава вакцин и, самое главное, сходство специфической активности вакцин при иммунизации лабораторных животных и показателей иммунологической активности при вакцинации людей.

Анализ предлагаемых схем вакцинации (согласно инструкциям по применению) свидетельствует о том, что вакцины могут быть взаимозаменяемыми по схемам прививок. Важно подчеркнуть, что в настоящее время разрешена вакцинация в летний период года, т.е. в период эпидсезона КЭ, что открывает новые возможности по организации вакцинальных кампаний, особенно городского населения регионов, эндемичных по КЭ.

### Заключение

Клещевой вирусный энцефалит остается наиболее тяжелой нейроинфекцией. Последствия заболевания: от полного выздоровления до нарушений здоровья, приводящих к инвалидности и смерти. Специфическое противовирусное лечение КЭ отсутствует, вакцинопрофилактика имеет большое медико-социальное значение для эндемичных территорий Российской Федерации и остается самым эффективным средством профилактики. Высокий уровень эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики КЭ достигается при охвате прививками не менее 70 % населения.

Результаты многочисленных клинических и постмаркетинговых исследований свидетельствуют о безопасности и эпидемиологической эффективности вакцин для профилактики КЭ.

Схемы применения представленных на российском рынке вакцин идентичны и обеспечивают высокую эффективность (высокий титр вирусспецифических антител не менее чем у 90 % привитых).

Все зарегистрированные в Российской Федерации вакцины для профилактики КЭ взаимозаменяемы и обеспечивают формирование перекрестного иммунного ответа к различным по генотипу антигенам вируса КЭ [33].

Высокий уровень охвата прививками против КЭ в последние 10 лет способствовал значительному снижению заболеваемости в Российской Федерации (в 2016 г. зарегистрировано 2035 случаев КЭ в сравнении с 2007 г., когда было зарегистри-

ровано 3094 случая заболевания), что показывает высокую эффективность вакцинопрофилактики.

### Информация об отсутствии конфликта интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература / References

1. WHO. Vaccines against Tick-Borne Encephalitis: WHO Position Paper. WER 2011; 86(24): 241–256. Available from: <http://www.who.int/wer/2011/wer8624.pdf?ua=1>
2. ECDC Technical Report. Epidemiological Situation of Tick-Borne Encephalitis in the European Union and European Free Trade Association Countries. Stockholm; 2012. Available from: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/TBE-in-EU-EFTA.pdf>
3. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U, et al. Epidemiology of Tickborne Encephalitis (TBE) in Europe and Its Prevention by Available Vaccines. Hum Vaccin Immunother. 2013; 9(5): 1163–71.
4. Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H, Karganova G, Barrett A, Süss J, et al. Background Document on Vaccines and Vaccination against Tick-Borne Encephalitis. Geneva; 2011. Available from: [http://www.who.int/immunization/sage/6\\_TBE\\_backgr\\_18\\_Mar\\_net\\_apr\\_2011.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf)
5. WHO. Tick-Borne Encephalitis. 2014. Available from: [http://www.who.int/immunization/diseases/tick\\_encephalitis/en/](http://www.who.int/immunization/diseases/tick_encephalitis/en/)
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году». [State Report «About Sanitary and Epidemiologic Wellbeing of the Population in the Russian Federation in 2016» (In Russ.)] Available from: <http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>
7. Об эпидемиологической ситуации по инфекциям, передающимся клещами, на территории Российской Федерации в 2015 году и прогнозе на 2016 год. [About Epidemiological Situation of Tick-Borne Infections in the Russian Federation in 2015 and the Forecast for 2016 (In Russ.)] Available from: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/a02/ob-epid.-situatsii-po-infek.-pered.-kleshchami-v-2015-g.-na-terr.-rf.pdf>
8. Аитов КА, Малов ИВ, Злобин ВИ, Бурданова ТМ. Характеристика клещевого энцефалита в Иркутской области. Национальные приоритеты России 2014; 3(13): 18–20. [Aitov KA, Malov IV, Zlobin VI, Burdanova TM. Characteristic of Tick-Borne Encephalitis in the Irkutsk Region. National Priorities of Russia 2014; 3(13): 18–20 (In Russ.)]
9. Конькова-Рейдман АБ, Злобин ВИ. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на Южном Урале. Сибирский медицинский журнал 2011; 103(4): 92–5. [Konjkova-Reidman AB, Zlobin VI. Clinical and Epidemiologic AI Characteristics of Tick-Borne Encephalitis in the Southern Urals. Sibirskij Medicinskij Zurnal 2011; 103(4): 92–5 (In Russ.)]
10. Demina TV, Dzhioev YP, Verkhozina MM, Kozlova IV, Tkachev SE, Plyusnin A, et al. Genotyping and Characterization of the Geographical Distribution of Tick-Borne Encephalitis Virus Variants with a Set of Molecular Probes. J Med Virol. 2010; 82(6): 965–76.
11. Погодина ВВ, Левина ЛС, Скрынник СМ, Травина НС, Карань ЛС, Колясникова НМ и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. Вопросы вирусологии 2013; 58(2): 33–7. [Pogodina VV, Levina LS, Skrynnik SM, Travina NS, Karan LS, Kolyasnikova NM, et al. Tick-Borne Encephalitis with Fulminant Course and Lethal Outcome in Patients After Plural Vaccination. Vopr Virusol. 2013; 58(2): 33–7 (In Russ.)]
12. Зуева ЛП, Яфаев ВВ, Дударева ВВ. Общие аспекты иммунопрофилактики. Эпидемиология и вакци-

- нопрофилактика 2002; 2: 6–7. [Zueva LP, Yafaev VV, Dudareva VV. *General Aspects of Immunoprophylaxis. Epidemiology & Vaccinal Prevention*. 2002; 2: 6–7 (In Russ.)]
13. Вотяков ВИ, Злобин ВИ, Мишаева НП. Клещевые энцефалиты Евразии. Вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции. Новосибирск: Наука; 2002. [Votyakov VI, Zlobin VI, Mishaeva NP. *Tick-Borne Encephalitis of Eurasia. Issues of Ecology, Molecular Epidemiology, Nosology, Evolution*. Novosibirsk: Nauka; 2002 (In Russ.)]
  14. Gritsun TS, Lashkevich VA, Gould EA. Tick-Borne Encephalitis. *Antiviral Res*. 2003; 57(1–2): 129–46.
  15. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита». [Sanitary-Epidemiological Rules SP 3.1.3.2352-08 «Prevention of Tick-Borne Encephalitis» (In Russ.)] Available from: <http://docs.cntd.ru/document/902094567>
  16. Воробьева МС, Меркулов ВА, Ладыженская ИП, Рукавишников АВ, Шевцов ВА. История создания и оценка качества современных вакцин клещевого энцефалита отечественного и зарубежного производства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (3): 40–4. [Vorobieva MS, Merkulov VA, Ladyzhenskaya IP, Rukavishnikov AV, Shevtsov VA. *The History and Quality Evaluation of Tick-Borne Encephalitis Vaccine. The Bulletin of the Scientific for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2013; (3): 40–4 (In Russ.)]
  17. Воробьева МС, Расщепкина МН, Павлова ЛИ, Быстрицкий ЛД, Ставицкая НХ, Ильченко ТЭ и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита на современном этапе и препараты для ее реализации. Бюллетень сибирской медицины 2006; 5(S1): 63–72. [Vorob'eva MS, Rashchepkina MN, Pavlova LI, Bystritsky LD, Stavitskaya NH, Iltchenko TE, et al. *The Present Vaccinoprophylaxis of Tick-Borne Encephalitis and Vaccines for Its Provision. Bulletin of Siberian Medicine* 2006; 5(S1): 63–72 (In Russ.)]
  18. Фармакопейная статья 3.3.1.0031.15. Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная жидкая сорбированная или сухая в комплексе с растворителем алюминия гидроксида. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 3. М.; 2015. [Monograph 3.3.1.0031.15. *The Cultured Purified Concentrated Inactivated Liquid Sorbed or Dry Tick-Borne Encephalitis Vaccine, Complete with an Aluminum Hydroxide Solvent. State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. 13th ed. V. 3, Moscow; 2015 (In Russ.)] Available from: <http://www.femb.ru/feml>
  19. Chernokhaeva LL, Rogova YuV, Vorovitch MF, Romanova Llu, Kozlovskaya LI, Maikova GB, et al. Protective Immunity Spectrum Induced by Immunization with a Vaccine from the TBEV Strain Sofjin. *Vaccine*. 2016; 34(20): 2354–61.
  20. Воробьева МС, Расщепкина МН. История создания и развитие производства вакцины клещевого энцефалита в России и за рубежом. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2007; 11: 21–6. [Vorob'jova MS, Rasshhepkina MN. *The History of the Development and Production of a Tick-Borne Encephalitis Vaccine in Russia and Abroad. Dal'nevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii* 2007; 11: 21–6 (In Russ.)]
  21. Миронов АН, ред. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунологические лекарственные препараты). Ч. II. М.: Гриф и К; 2012. [Mironov AN, ed. *Guideline on Conduct of Clinical Trials of Medicines (Immunobiological Drugs)*. Part Two. Moscow: Grif and K; 2012 (In Russ.)]
  22. Леонова ГН, Крылова НВ, Павленко ЕВ, Майстровская ОС. Влияние реактогенности вакцин против клещевого энцефалита на иммунный ответ у вакцинированных людей. Бюллетень сибирской медицины 2006; 5(S1): 72–8. [Leonova GN, Krylova NV, Pavlenko YeV, Maystrovskaya OS. *Influence of the Reactogenicity of the Tick-Borne Encephalitis Vaccines on the Immune Response in Vaccinated People. Bulletin of Siberian Medicine* 2006; 5(S1): 72–8 (In Russ.)]
  23. Domnich A, Panatto D, Arbuzova EK, Signori A, Avio U, Gasparini R, et al. Immunogenicity against Far Eastern and Siberian Subtypes of Tick-Borne Encephalitis (TBE) Virus Elicited by the Currently Available Vaccines Based on the European Subtype: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(10): 2819–33.
  24. Красильников ИВ, Мищенко ИА, Шарова ОИ, Билалова ГП, Ставицкая НХ, Воробьева МС и др. Вакцина «ЭнцеВир»: разработка и внедрение в практику. БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение 2004; 2(14): 21–4. [Krasilnikov IV, Mischenko IA, Sharova OI, Bilalova GP, Atavitskaya HC, Vorob'eva MS, et al. *Vaccine «EnceVir»: Development in Implementation in Practical Use. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2004; 2(14): 21–4 (In Russ.)]
  25. Шутова НА, Шкуратова ОВ, Рузавина ЕВ, Власова НМ, Ставицкая НХ, Воробьева МС и др. Изучение иммунологической активности и реактогенности вакцины «ЭНЦЕВИР®» при иммунизации взрослых по экспресс-схеме. Сибирский медицинский журнал 2009; 24(2–2): 30–3. [Shoutova NA, Shkouratova OV, Rouzavina YeV, Vlasova NM, Stavitskaya NK, Vorobyova MS, et al. *Studying Immunologic Activity and Reactogenicity of «Encevir» Vaccine During Immunization Using Express-Scheme. Sibirskij Medicinskij Zhurnal* 2009; 24(2–2): 30–3 (In Russ.)]
  26. Ворович МФ, Майкова ГБ, Чернохаева ЛЛ, Романенко ВВ, Анкудинова АВ, Халчаев ЮХ и др. Иммунологическая эффективность и безопасность вакцины «Клещ-Э-Вак»: «взрослая» форма. Вопросы вирусологии 2017; 62(2): 73–80. [Vorovitch MF, Maikova GB, Chernokhaeva LL, Romanenko VV, Ankudinova AV, Khapchaev YuKh, et al. *Immunogenicity and Safety of the Adult the Vaccine «Tick-E-Vac». Vopr Virusol*. 2017; 62(2): 73–80 (In Russ.)]
  27. Loew-Baselli A, Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Firth C, Petermann R, et al. Prevention of Tick-Borne Encephalitis by FSME-IMMUN® Vaccines: Review of a Clinical Development Programme. *Vaccine*. 2011; 29(43): 7307–19.
  28. Wittermann C, Schöndorf I, Gniel D. Antibody Response Following Administration of Two Paediatric Tick-Borne Encephalitis Vaccines Using Two Different Vaccination Schedules. *Vaccine*. 2009; 27(10): 1661–6.
  29. Павлова БГ, Ставицкая ИВ, Горбунов МА, Штукатурова ОВ, Помогаева АП, Стронин ОВ и др. Характеристика отечественных концентрированных инактивированных вакцин против клещевого энцефалита при иммунизации детей и подростков. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2003; (1): 24–8. [Pavlova BG, Stavitskaya IV, Gorbunov MA, Shtukaturova OV, Potogayeva AP, Stronin OV, et al. *Immunization of Children and Adolescents with Inactivated Vaccines against Tick-Borne Encephalitis. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2003; (1): 24–8 (In Russ.)]
  30. Kollaritsch H, Paulke-Korinek M, Holzmann H, Hombach J, Bjorvatn B, Barrett A. Vaccines and Vaccination against Tick-Borne Encephalitis. *Expert Rev Vaccines*. 2012; 11(9): 1103–19.
  31. Харит СМ, Рулева АА, Фридман ИВ, Начарова ЕП, Алексеева ЛА, Васильева ГА и др. Результаты открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования по оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности вакцины ЭнцеВир у детей в возрасте от 3-х до 17 лет. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2015; 14(2): 66–72. [Kharit SM, Ruleva AA, Fridman IV, Nacharova EP, Alekseeva LA, Vasil'eva GA, et al. *The Results of an Open, Randomized Comparative Clinical Study to Assess the Reactogenicity, Safety and Immunogenicity of the Vaccine EntseVir in Children Aged 3 to 17 Years*.



- Epidemiology & Vaccinal Prevention*. 2015; 14(2): 66–72 (In Russ.)]
32. Анкудинова АВ, Романенко ВВ, Ворович МФ, Ковтун ОП, Есюнина МС, Киктенко АВ и др. Результаты клинического исследования по оценке безопасности и иммуногенности вакцины «Клещ-Э-Вак» в объеме 0,25 мл (детская доза). Вестник Уральской медицинской академической науки 2014; 5(51): 64–9. [Ankudinova AV, Romanenko VV, Vorovich MF, Kovtun OP, Esyunina MS, Kiktenko AV, et al. Results of a Clinical Immunogenicity and Safety Trial of Tick-E-Vac 0.25 ml Vaccine (Pediatric Dosage). The Vestnik Uralskoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki 2014; 5(51): 64–9 (In Russ.)]
  33. Leonova GN, Ternovoi VA, Pavlenko EV, Maistrovskaya OS, Protoporova EV, Loktev VB. Evaluation of Vaccine Encepur Adult for Induction of Human Neutralizing Antibodies against Recent Far Eastern Subtype Strains of Tick-Borne Encephalitis Virus. *Vaccine*. 2007; 25(5): 895–901.
  34. Афонина ОС, Бархалева ОА, Саркисян КА, Воробьева МС, Мовсесянц АА, Олефир ЮВ и др. Изучение протективных свойств вакцин против вирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита трех генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского (экспериментальное исследование). Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2017; 1(92): 62–7. [Afonina OS, Barkhaleva OA, Sarkisyan KA, Vorobieva MS, Movsesyants AA., Olefir YuV. The Study of Protective Properties of Vaccines against Virulent Strains of the Virus Tick-Borne Encephalitis Three Genotypes: European, Far Eastern and Siberian (Experimental Research). *Epidemiology & Vaccinal Prevention*. 2017; 1(92): 62–7 (In Russ.)]
  35. Leonova GN, Pavlenko EV. Characterization of Neutralizing Antibodies to Far Eastern of Tick-Borne Encephalitis Virus Subtype and the Antibody Avidity for Four Tick-Borne Encephalitis Vaccines in Human. *Vaccine*. 2009; 27(21): 2899–904.
  36. Афонина ОС, Терехина ЛЛ, Бархалева ОА, Ладыженская ИП, Саркисян КА, Воробьева МС и др. Экспериментальное изучение перекрестного иммунного ответа на антигены штаммов вируса клещевого энцефалита разных генотипов у мышей BALB/c, иммунизированных различными вариантами вакцины клещевого энцефалита. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2014; 5(78): 88–96. [Afonina OS, Terekhina LL, Barkhaleva OA, Ladyzhenskaya IP, Sarkisyan KA, Vorobieva MS, et al. Experimental Studies Cross Immune Response to Antigens of the Virus Strains of Tick-Borne Encephalitis Different Genotypes in Balb/C Mice, Immunized with Various Embodiments of Tick-Borne Encephalitis Vaccine. *Epidemiology & Vaccinal Prevention*. 2014; 5(78): 88–96 (In Russ.)]
  37. Orlinger KK, Hofmeister Y, Fritz R, Holzer GW, Falkner FG, Unger B, et al. A Tick-Borne Encephalitis Vaccine Based on the European Prototype Strain Induced Broadly Active Cross-Neutralization Antibodies in Humans. *Journal of Infectious Diseases* 2011; 203: 1556–64.
  38. Павленко ЕВ, Леонова ГН, Майстровская ОС. Сравнительное изучение иммуногенности вакцин против клещевого энцефалита. Дальневосточный журнал инфекционной патологии 2007; 11: 56–62. [Pavlenko EV, Leonova GN, Majstrovskaja OS. Comparative Study of the Immunogenicity of Vaccines against Tick-Borne Encephalitis. *Dal'nevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii* 2007; 11: 56–62 (In Russ.)]

### Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

*Козлова Татьяна Юрьевна*. Эксперт 1-й категории управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП

*Хантимирова Лейсан Маратовна*. Аналитик управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП

*Рукавишников Андрей Владимирович*. Заместитель начальника управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. биол. наук

*Шевцов Владимир Александрович*. Начальник управления экспертизы противовирусных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, канд. мед. наук

Поступила 09.10.2017  
Принята к публикации 08.02.2018

### Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

*Tatyana Yu. Kozlova*. 1st Professional Category Expert of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products

*Leysan M. Khantimirova*. Analyst of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products

*Andrei V. Rukavishnikov*. Deputy Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products. Candidate of Biological Sciences

*Vladimir A. Shevtsov*. Head of the Division for Evaluation of Antiviral Medicinal Immunobiological Products of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products. Candidate of Medicinal Sciences

Received 9 October 2017  
Accepted 8 February 2018