

Эффективность специфической профилактики клещевого энцефалита

М. С. Щербинина*, О. А. Бархалева, О. С. Дорохова, А. А. Мовсесянц

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

Вакцинация по-прежнему остается единственной мерой профилактики клещевого энцефалита. Все вакцины для профилактики данного заболевания разработаны на основе штаммов дальневосточного и европейского подтипов вируса клещевого энцефалита. В настоящее время на большей территории России генетическая популяция вируса клещевого энцефалита представлена на 80–100% сибирским подтипом вируса, который отличается от штаммов, используемых для приготовления вакцин. В разные годы в стране показатель вакцинированных среди заболевших клещевым энцефалитом составлял 3,9% в 2012 г., 1,5% в 2018 г., в том числе регистрировались летальные случаи. В связи с этим перспективным направлением исследований является оценка эффективности вакцинации против различных генетических типов вируса клещевого энцефалита. Цель работы — анализ исследований эффективности специфической профилактики клещевого энцефалита против различных генетических типов вируса. В обзоре представлен анализ данных эффективности вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в экспериментальных и реальных условиях. Показано, что вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в условиях охвата прививками не менее 80% населения является эффективным способом защиты от клещевого энцефалита. Представлены данные многолетнего изучения устойчивости, протективной активности вакцинального иммунитета против штаммов вируса клещевого энцефалита, выделенных на высокоэндемичных территориях. Установлено, что все вакцины для профилактики клещевого энцефалита обладают высокой иммуногенной активностью и способствуют выработке устойчивых протективных антител против штаммов трех генетических подтипов вируса. Показано, что защитная эффективность вакцинации зависит от числа полученных прививок, схем вакцинации, пола и возраста привитых. Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения эффективности вакцин против клещевого энцефалита для совершенствования тактики вакцинопрофилактики, понимания причин заболеваемости и летальности среди вакцинированных лиц.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; вирус клещевого энцефалита; вакцинопрофилактика; эффективность вакцинации; специфические антитела; защитный титр антител

Для цитирования: Щербинина МС, Бархалева ОА, Дорохова ОС, Мовсесянц АА. Эффективность специфической профилактики клещевого энцефалита. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2020;20(3):174–186. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-174-186>

Контактное лицо: Щербинина Мария Сергеевна; Shcherbinina@expmed.ru

Effectiveness of Specific Prevention of Tick-Borne Encephalitis

M. S. Shcherbinina*, O. A. Barkhaleva, O. S. Dorokhova, A. A. Movsesyants

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Vaccination remains the only way to prevent tick-borne encephalitis (TBE). All TBE vaccines are based on strains of the Far Eastern and European subtypes of TBE virus. Currently, the Siberian subtype of the virus, which differs from the vaccine strains, accounts for 80–100% of the genetic population of TBE virus in most of Russia. The proportion of TBE vaccinated patients among those infected was different from year to year in Russia, e.g. 3.9% in 2012 and 1.5% in 2018, there were also some fatal cases registered among vaccinated patients. In this regard, evaluation of the effectiveness of vaccination against various genetic subtypes of TBE is a promising area of research. The purpose of this study was to summarise the results of studies investigating effectiveness of specific prevention of TBE as regards various genetic subtypes of the virus. The paper analyses data on the effectiveness of TBE vaccination in experimental settings and in real life. It was demonstrated that the use of vaccines for prevention of TBE is effective, provided the vaccination coverage is not less than 80%. The paper cites the data from a long-term study of the stability and protective activity of vaccine immunity against TBE virus strains isolated in highly endemic territories. It was established that TBE vaccines have high immunogenic activity and contribute to the production of stable protective antibodies against the strains of the three genetic subtypes of the virus. Protective efficacy of vaccination depends on the number of vaccinations received, the vaccination scheme, gender and age of those vaccinated. The paper concludes by saying that further studies are needed to assess TBE vaccine efficacy in order to improve vaccination tactics, to better understand causes of morbidity and mortality among vaccinated individuals.

Key words: tick-borne encephalitis; tick-borne encephalitis virus; preventive vaccine; vaccination efficacy; specific antibodies; protective antibody titer

For citation: Shcherbinina MS, Barkhaleva OA, Dorokhova OS, Movsesyants AA. Effectiveness of specific prevention of tick-borne encephalitis. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2020;20(3):174–186. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-3-174-186>

Corresponding author: Mariya S. Shcherbinina; Shcherbinina@expmed.ru

Клещевой энцефалит (КЭ) — вирусное заболевание, возникающее после присасывания иксодовых клещей, инфицированных вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ), который способен поражать отделы центральной нервной системы. Эта инфекция характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, от легких форм с abortивным течением до тяжелых очаговых форм, характеризующихся развитием парезов, параличей вплоть до летальных исходов, а также развитием хронических форм КЭ [1, 2].

Показатель заболеваемости КЭ в Российской Федерации в 2018 г. составил 1508 случаев, в том числе 153 ребенка до 14 лет. Интенсивный показатель заболеваемости составлял 1,03 на 100 тыс. населения [3].

Расшифровка полной нуклеотидной последовательности геномов штаммов ВКЭ, проведенная А. Г. Плетневым с соавт. [4], П. Ф. Сафроновым с соавт. [5], С. W. Mandl с соавт. [6], позволила установить существование трех основных генотипов ВКЭ: дальневосточный генотип с прототипными штаммами — Софьин, 205; европейский генотип — штаммы К-23, Найдорфл; сибирский генотип — штаммы Васильченко, Заусаев.

В Восточной Сибири обнаружены уникальные штаммы — 178-79 и 886-84. Генетическая структура штаммов отличается «мозаичностью» структуры генов и, как следствие, чередованием аминокислотных последовательностей, специфичных для трех известных генотипов ВКЭ [7–9]. Штамм 178-79 предложено авторами обозначать как самостоятельный генотип 4. Данный штамм является единственным в данной группе. С помощью молекулярной гибридизации нуклеиновых кислот и метода секвенирования была выявлена группа из 13 штаммов, гомологичных штамму 886-84. Данную группу предложено обозначать как группа 886, а также присвоить статус самостоятельного генотипа 5¹ [9, 10].

Согласно данным В. И. Злобина с соавт. [7], каждый генотип имеет свой ареал доминирования. Территория Дальнего Востока является природным очагом для дальневосточного генотипа ВКЭ (генотип 1) [7, 8, 11]. Показано, что на данной территории циркулируют штаммы дальневосточного подтипа, которые подразделяются на три кластера: Sofjin-, Senzhang-, Shkotovo-подобные штаммы [11]. Ареалом циркуляции европейского генотипа ВКЭ (генотип 2) является Центральная и Северная Европа [8], европейская территория России, Урал, Восточная и Западная Сибирь [7, 8, 12, 13]. Сибирский подтип ВКЭ выявляется в европейской части России (Ярославская, Костромская, Вологодская области) [13–15], на Урале (Курганская, Свердловская, Челябинская области) [15–17], в Восточной (Иркутская, Читинская области, Красноярский край, Республика Хакасия) и Западной Сибири (Кемеровская область) [15, 16, 18, 19]. В целом это свидетельствует о совместной циркуляции европейского и сибирского подтипов ВКЭ.

В Российской Федерации для профилактики КЭ применяются в основном вакцины отечественного производства, разработанные на основе дальневосточных штаммов, а именно: Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая производства ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» для взрослых и детей с 3-летнего возраста (0,5 мл). В 2010 г. на основе технологии производства этой вакцины была разработана и внедрена вакцина Клещ-Э-Вак (Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная) для взрослых с 16 лет (0,5 мл) и детей с одного года (0,25 мл) [20–22]. Для производства вакцин используется дальневосточный штамм ВКЭ Софьин. Данный штамм впервые был выделен в 1937 г. во время экспедиции на Дальний Восток под руководством Л. А. Зильбера. Вакцины для профилактики КЭ культуральные очищенные концентрированные инактивированные сорбированные производства АО «НПО «Микроген» («НПО «Вирион», г. Томск) — Энцевир® для взрослых с 18-летнего возраста (0,5 мл), Энцевир® Нео для детей с 3-летнего возраста (0,25 мл) [21–23]. Для производства вакцин используется дальневосточный штамм ВКЭ 205, который был выделен из клещей *Ixodes persulcatus* в 1973 г. в Хабаровском крае [22–24].

В Европе для профилактики КЭ применяются культуральные инактивированные очищенные сорбированные вакцины, разработанные на основе европейских штаммов. Вакцина FSME-IMMUN® Junior² для детей с 1 года в прививочной дозе 0,25 мл, FSME-IMMUN® для взрослых с 16 лет в дозе 0,5 мл (Pfizer, Inc., Австрия)³ [20, 21, 25]. Для производства вакцин используется штамм Найдорфл, выделенный в 1971 г. из клещей *I. ricinus* в Австрии. В Германии (GSK Vaccines, GmbH) используются вакцины против КЭ культуральные инактивированные очищенные жидкие с адьювантом для детей с 1 года до 11 лет Encerpir® Children (0,25 мл), для взрослых Encerpir® Adults (0,5 мл) с 12 лет, разработанные на основе штамма К-23, выделенного в 1975 г.⁴ [21].

Таким образом, с момента открытия ВКЭ, а также изоляции вакцинных штаммов прошло более 80 лет. За это время изменилось представление о генетической структуре популяции ВКЭ на различных эндемичных по ВКЭ территориях. В настоящее время доминирующим подтипом ВКЭ на большей территории России является сибирский подтип, который отличается от вакцинных штаммов [7]. Несмотря на то что вакцинация является единственным способом профилактики КЭ, она не обеспечивает 100% защиту от КЭ. Заболевания КЭ, а также летальные случаи среди привитых лиц регистрируются на всей эндемичной по КЭ территории России, где генетическая популяция представлена всеми подтипами ВКЭ. Таким образом, в связи с имеющимися данными о генотипическом пейзаже

¹ Верхожина ММ. Молекулярная эпидемиология и экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири: дис. ... д-ра биол. наук. Иркутск; 2014.

² FSME-IMMUN® Джуниор (Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная сорбированная). <https://grls.rosminzdrav.ru>

³ Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86(24):241–56. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241769/WER8624_241-256.PDF?sequence=1&isAllowed=y

Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H, Karganova G, Barrett A, Süß J, et al. Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis (TBE). https://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf

⁴ Там же.

ВКЭ, а также случаями заболевания и смерти от КЭ среди вакцинированных лиц большое значение имеет оценка эффективности специфической профилактики КЭ против различных генетических подтипов вируса.

Цель работы — анализ исследований эффективности специфической профилактики клещевого энцефалита против различных генетических типов вируса.

Эффективность специфической профилактики клещевого энцефалита в реальных условиях

Одним из наиболее важных показателей эффективности специфической профилактики является снижение показателей заболеваемости КЭ.

В России рекордно высокие показатели заболеваемости КЭ были зафиксированы в период 1996–1999 гг., когда число случаев КЭ в эпидемический сезон составляло более 9 тыс. Высокий показатель заболеваемости КЭ в этот период приходился на регионы Уральского федерального округа и Предуралья — более 40% [1]. В период 2007–2016 гг. показатель заболеваемости КЭ снизился в 2 раза по сравнению с периодом 1997–2006 гг. с максимальным показателем в Сибирском федеральном округе (до 51,5%) [26].

Вероятно, одной из причин снижения уровня заболеваемости КЭ в России может являться постепенное увеличение объемов вакцинации на отдельных территориях страны⁵ [3, 26].

Свердловская область является высокоэндемичной территорией по КЭ. Показатель заболеваемости в 1996 г. (до массовой вакцинации) составлял $43,0 \pm 2,0$ на 100 тыс. населения, а генетическая популяция ВКЭ представлена только сибирским подтипом ВКЭ [15–17]. В области в период 1997–2012 гг. осуществлялась кампания массовой вакцинопрофилактики КЭ⁶ вакцинами российского и европейского производств: 80% — вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»), 12% — вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная очищенная сорбированная ФСМЕ-ИММУН® (Pfizer, Inc., Австрия), 6% — вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная ЭнцеВир® (АО «НПО «Микроген»), 2% — ЭнцеПур® (GSK Vaccines, GmbH, Германия) [27]. В период 1996–2000 гг. была проведена массовая вакцинация населения, которая незначительно повлияла на показатели заболеваемости КЭ. В период 2001–2008 гг. проводилась вакцинация детей 7-летнего возраста с «догоняющей» (т. е. не привитых в календарные сроки) вакцинацией взрослых. Охват детей вакцинацией составил 90–95%, а всего населения — 71,3%. При таком уровне охвата населения вакцинацией показатель заболеваемости снизился в 2 раза. Далее, с 2008 по 2012 гг., начали проводить вакцинацию детей с 15-месячного возраста, а также продолжили «догоняющую» иммунизацию взрослого населения. Охват прививками населения увеличился до 80%, а показатель заболеваемости КЭ снизился до $8,5\%_{0000} \pm 2,4$ (1990–1996 гг. — $16,9 \pm 4,6$ на 100 тыс. населения). Эффективность вакцинации проявилась не только снижением показателя заболеваемости, но и изменением клинических форм заболевания среди вакцинированных пациентов с диагнозом КЭ. Среднемноголетний показатель лихорадочных форм сре-

ди привитых составил $89,98 \pm 3,9\%$, менингеальных форм — $8,43 \pm 3,8\%$, очаговых форм — $1,59 \pm 1,0\%$. Среди непривитых пациентов также преобладала лихорадочная форма КЭ ($63,8 \pm 2,2\%$), менингеальные формы выявлялись в $25,7 \pm 1,5\%$, очаговые формы — в $10,5 \pm 1,7\%$. В Свердловской области к 2015 г. охват прививками населения составил 93,8% [28]. При таком уровне охвата прививками уровень заболеваемости в области в 2015 г. по сравнению с 2012 г. снизился до 2,6 на 100 тыс. населения. На фоне вакцинации у привитых пациентов с диагнозом КЭ по-прежнему преобладала лихорадочная форма КЭ, отсутствовали очаговые формы, а число менингеальных форм было значительно ниже, чем у не привитых. Летальные случаи от КЭ среди вакцинированных лиц не регистрировались.

На отдельных территориях Российской Федерации показатель охвата прививками населения находится на очень низком уровне, но при этом среди групп высокого риска данный показатель может составлять от 40 до 70% и выше. Так, по данным С. В. Лучининой, в Челябинской области в период 2007–2013 гг. осуществлялась программа массовой вакцинации населения против КЭ⁷. В этот период проводилась вакцинация школьников первых классов и детей 3–6 лет. К 2013 г. в области был достигнут охват населения вакцинацией 34,8% (среди детей — 40,2%, взрослых — 9,8%), отдаленными ревакцинациями — до 57% [16]. Специфическая профилактика КЭ осуществлялась препаратами российского и европейского производств⁸ [16, 27]. В 2015 г. охват вакцинацией населения в данном регионе составил 71,3%, а показатель заболеваемости снизился до 1,3 на 100 тыс. населения (2013 г. — 2,55 на 100 тыс. населения). Эффективность специфической профилактики при данном уровне охвата вакцинацией проявилась снижением заболеваемости КЭ, летальности (с 0,14 до 0,06 на 100 тыс. населения) и изменением клинических форм заболевания — среди привитых пациентов чаще выявлялись лихорадочные формы КЭ⁹ [28]. В Ярославской области в 2018 г. охват вакцинацией взрослых составил 18,3%, при этом охват прививками детского населения, проживающего на территориях области с высоким показателем заболеваемости КЭ, составлял более 70% [14]. Отмечается, что на данной территории в период 2008–2018 гг. общее количество лиц, заболевших КЭ, составляло 167 (средний показатель — $1,16 \pm 0,2$ на 100 тыс. населения).

Таким образом, была установлена эффективность специфической профилактики КЭ вакцинами российского и европейского производств в регионах, где доминирующим является преимущественно сибирский подтип ВКЭ.

Эффективность специфической профилактики КЭ была продемонстрирована в Австрии, где применялась культуральная очищенная инактивированная вакцина FSME-IMMUN®, разработанная на основе штамма европейского подтипа ВКЭ, который является доминирующим на данной территории. В период массовой вакцинации населения Австрии охват прививками увеличился с 6 (1986 г.) до 86% (2001 г.) и 90% в регионах с более высоким показателем заболеваемости КЭ. В период 1971–1981 гг. максимальный показатель случаев КЭ приходился на детский возраст — 7–14 лет. К 2000 г. при таком уровне охвата прививками показатель заболеваемости данной категории населения снизился с 19 до 2,3% [25]. В настоящее время в Австрии заболеваемость КЭ находится на спорадическом уровне.

⁵ Есюнина МС. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля: дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2015.

⁶ Там же.

⁷ Лучинина СВ. Особенности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в природном очаге на Южном Урале: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2015.

⁸ Там же.

⁹ Там же.

Согласно СП 3.1.3.2352-08¹⁰ Профилактика клещевого вирусного энцефалита, охват вакцинацией населения эндемичных регионов по КЭ должен составлять не менее 95%. Данный показатель охвата вакцинацией населения (95%) практически был достигнут только в Свердловской области (2015 г. — 93,8%) [28]. В целом это свидетельствует о недостаточном объеме вакцинацией населения, проживающего на высокоэндемичных по КЭ территориях¹¹ [14, 28].

Таким образом, на основе анализа данных литературы показана эффективность вакцинации современными препаратами против ВКЭ в условиях соответствия и несоответствия природных и вакцинных штаммов, а также показана зависимость эффективности специфической профилактики от уровня охвата вакцинацией населения.

Экспериментальные исследования эффективности специфической профилактики против различных генетических типов вируса клещевого энцефалита

Несмотря на доказанную эффективность вакцинации, по-прежнему регистрируются случаи заболевания среди вакцинированных лиц против КЭ [14, 15, 25, 29–33]. Число привитых лиц среди заболевших КЭ в Российской Федерации составляло в 2012 г. 3,9%¹², в 2018 г. — 1,5% [3]. Причина заболеваемости КЭ среди вакцинированных лиц до конца не изучена. Одной из возможных причин заболеваемости среди привитых против КЭ лиц может являться несоответствие вакцинных и природных штаммов.

Для изучения защитной эффективности вакцин проводились экспериментальные исследования с использованием штаммов всех генетических типов, выделенных в различных эндемичных регионах Российской Федерации.

В экспериментальных исследованиях О. В. Морозова с соавт. [34] показали, что препараты Энцевир®, Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»), ФСМЕ-ИММУН®, Энцепур® способны индуцировать выработку протективных антител у мышей линии BALB/c против штаммов сибирского подтипа (штаммы Айна, Заусаев) по результатам реакции торможения гемагглютинации (РТГА), иммуноферментного анализа (ИФА), реакции нейтрализации (РН). По данным ИФА, у привитых мышей всеми вакцинами титры антител к штамму Айна составляли от 1:200 до 1:1600. В РН во всех группах привитых, за исключением группы привитых вакциной Энцепур®, титр нейтрализующих антител составлял 1:100. В РТГА антигеммагглютинины против штамма Заусаев были выявлены только у привитых препаратом Энцевир® (1:22,6), ФСМЕ-ИММУН® (1:13,9), Вакциной клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой (1:10,0), при этом доля серопозитивных и уровень титров антигеммагглютининов были выше среди привитых мышей вакциной Энцевир®. В группе привитых вакциной Энцепур® для всех мышей были получены отрицательные результаты (по данным результатов РТГА) и установлены низкие значения титров нейтрализующих антител (1:10 по данным РН). В эксперименте на мышах BALB/c было показано отсутствие защиты от штамма Заусаев сибирского подтипа ВКЭ только у животных, иммунизированных вакциной Энцепур® (МИД₅₀¹³ 0,04 мл), самая высокая защита была отмечена у жи-

вотных, иммунизированных вакциной Энцевир® (МИД₅₀ менее 0,016 мл) [34].

Г. Б. Майкова с соавт. [35] в эксперименте с использованием образцов сывороток крови людей, 2-кратно привитых вакцинами Клещ-Э-Вак и ФСМЕ-ИММУН®, показали способность данных вакцин нейтрализовать штаммы ВКЭ всех подтипов в РН (дальневосточный штамм Софьин, европейский штамм Абсеттаров, сибирский штамм Васильченко). При этом авторы отмечают, что у привитых вакциной ФСМЕ-ИММУН® уровень нейтрализующих антител выше в отношении штамма Софьин сравнительно с гомологичным штаммом Абсеттаров.

О. С. Афонина с соавт. [36], проведя экспериментальные исследования вакцин с использованием метода оценки протективного разведения вакцины, которое обеспечивает защиту 50% иммунизированных мышей от гибели при заражении ВКЭ (ПР₅₀), и минимальной иммунизирующей дозы вакцины, защищающей 50% мышей при заражении ВКЭ, установили более высокие защитные свойства препаратов ФСМЕ-ИММУН®, Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»), Энцевир® в отношении штаммов дальневосточного подтипа Софьин, европейского подтипа ВКЭ Абсеттаров, сибирского подтипа ВКЭ Лесопарк. Для вакцины Энцепур® была установлена очень низкая иммуногенная (протективная) активность при использовании штаммов Абсеттаров, Софьин, Лесопарк [36]. В РТГА с использованием антигенов штаммов Софьин, Абсеттаров, Лесопарк, ЕК-328, а также в ИФА была доказана способность всех вакцин индуцировать перекрестный иммунный ответ ко всем вышеуказанным штаммам ВКЭ у привитых мышей линии BALB/c. У мышей, иммунизированных вакциной Энцепур®, определялся слабый иммунный ответ ко всем штаммам [37].

Кроме того, К. К. Орлингер с соавт. [38] показали, что вакцина ФСМЕ-ИММУН® способна обеспечивать выработку перекрестных нейтрализующих антител против штаммов гибридов, несущих поверхностные белки соответствующих подтипов ВКЭ (штаммов дальневосточного подтипа ВКЭ (Софьин-НО, Ошима 5-10), европейского подтипа (Найдорфл, К23), сибирского подтипа (Васильченко) и вируса омской геморрагической лихорадки (ВОГЛ GenBank AF069066)), встроенных в капсид вируса лихорадки Западного Нила (штамм NY99-фламинго 382-99 ВЛЗН «дикого» типа). Было установлено, что у 100% привитых лиц 3-кратно вакциной ФСМЕ-ИММУН® вырабатываются специфические антитела против трех штаммов гибридов, при этом среднегеометрический титр (СГТ) в РН в отношении всех штаммов составлял от 1:224 до 1:409, а в отношении штамма гибрида ВОГЛ — у 98% (СГТ 1:133). Аналогичные экспериментальные исследования европейских вакцин были проведены N. N. Chidumayo с соавт. относительно штамма Софьин-НО ВКЭ и штамма Гурьев ВОГЛ [39]. Авторы показали, что европейские вакцины (Епсериг®, FSME-IMMUN®) при комбинированной вакцинации в эксперименте с использованием лабораторных животных (мыши) и образцов сывороток крови людей способны обеспечивать выработку нейтрализующих антител к ВКЭ и ВОГЛ. При этом отмечается, что у 2-кратно привитых нейтрализующие антитела (в РН) против ВКЭ и ВОГЛ выявляются у 87 и 79% лиц соответственно (СГТ в РН 1:83 и 1:100

¹⁰ СП 3.1.3.2352-08 Профилактика клещевого вирусного энцефалита (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.03.2008 № 19).

¹¹ Лучинина СВ. Особенности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в природном очаге на Южном Урале: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2015.

¹² Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации на 2012 год. Роспотребнадзор. <http://77.rospotrebнадzor.ru/index.php/san-epid/52-infec/804-encefalit>

¹³ Минимальная иммунизирующая доза вакцины, защищающая 50% мышей при заражении ВКЭ.

соответственно), среди 3-кратно привитых — 100 и 86% соответственно (СГТ в РН 1:819 и 1:1015). У привитых 2-кратно только вакциной FSME-IMMUN® нейтрализующие антитела против ВКЭ выявляются у 71% особей в РН, а против ВОГЛ — у 57%. Статистически значимые различия в уровнях СГТ в разных опытах отсутствовали. Л. Л. Чернохаева с соавт. отмечают, что в отношении 14 штаммов всех генетических подтипов ВКЭ у мышей, привитых 3-кратно Вакциной клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»), вырабатывается иммунный ответ с защитным уровнем антител (1:40 и выше в РН) также против штамма Никитин ВОГЛ (1:20–1:70 в РН) и штамма Повассан 24 вируса Повассан, однако уровень антител к штамму Повассан 24 был ниже защитного титра (1:8 в РН) [40]. Дополнительные исследования защитной эффективности вакцины показали, что 86–100% иммунизированных 2-кратно мышью были защищены от штаммов ВОГЛ и Повассан (дозы вирусов 100–5000 ЛД₅₀), от максимальной дозы (4000 ЛД₅₀) штаммов дальневосточного подтипа ВКЭ (штамм ДВ-936к) и сибирского подтипа (Лесопарк, ЕК-328) было защищено 85% мышей. Авторы отмечают, что вакцинация против КЭ защитила животных от смерти, но не от болезни [40], так как у мышей были выявлены клинические признаки КЭ.

По мнению В. В. Погодиной с соавт. для подтверждения эффективности вакцинных препаратов против КЭ в эксперименте необходимо использовать современные штаммы ВКЭ, выделенные от умерших пациентов с тяжелой формой КЭ [15].

Несмотря на выявленную эффективность всех вакцин против штаммов ВКЭ трех подтипов, в России (Курганская область) в 2010 г. был зафиксирован случай заболевания, заслуживающий пристального внимания исследователей. Пациент ранее был многократно иммунизирован вакцинами КЭ (4 прививки вакциной «НПО «Вирион», 1 — вакциной Энцевир®, 1 — Вакциной клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой (в период 1998–2008 г.)), однако заболевание закончилось летально, посмертно из тканей головного мозга пациента был выделен штамм ВКЭ сибирского подтипа [30].

Иммунологическая эффективность специфической профилактики клещевого энцефалита

Главным критерием эффективности вакцин является способность вакцинированного организма индуцировать устойчивый протективный уровень специфических антител, нейтрализующих ВКЭ.

Согласно инструкциям по медицинскому применению на вакцины против КЭ российского и европейского производства, полный курс вакцинаций состоит из 2 прививок (V1–V2) и одной ревакцинации (RV1), затем отдаленные RV проводятся каждые 3 года. Ускоренная схема вакцинации проводится с интервалом 2 недели между прививками V1–V2.

В период кампании массовой вакцинации населения Свердловской области было установлено, что у привитых, получивших полный курс специфической профилактики с использованием Вакцины клещевого энцефалита культуральной очищенной концентрированной инактивированной сухой (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН»), антитела выявлялись у 99,1 ± 0,9% лиц с преобладанием титров антител 1:3200 в ИФА (51 ± 4,6%), у привитых препаратом Энцевир® специфические антитела

выявлялись у 98 ± 1,6% лиц с преобладанием титров антител 1:1600 в ИФА (46,8 ± 5,8%), у вакцинированных ФСМЕ-ИММУН® специфические антитела выявлялись у 96,4 ± 1,7% лиц с преобладанием титра антител 1:1600 в ИФА (41,1 ± 4,5%), у привитых вакциной Энцепур® число серопозитивных лиц составляло 95 ± 2% с преобладанием титров антител 1:1600 в ИФА (52 ± 4,6%) [27]. Таким образом, у 41–52% лиц, прошедших полный курс вакцинации, вырабатываются специфические антитела с максимальными титрами от 1:1600 до 1:3200 (в ИФА).

По данным А. С. Киячиной¹⁴, у 97% лиц, привитых против КЭ вакцинами российского и европейского производства, после завершения курса вакцинаций вырабатывается специфический иммунитет на уровне 1:100–1:6400 по результатам ИФА. При этом у 73,4% лиц выявлялись антитела в титре 1:1600–1:6400, у 23,3% — 1:400–1:800, у 3,3% — 1:100–1:200.

Данные устойчивости специфических антител через 1 и 2 года после последней вакцинации у привитых 3-кратно вакцинами российского и европейского производства представлены в таблице 1 [41].

В том числе при комбинированной вакцинации у привитых лиц специфические антитела выявляются у 100 и 92,7% соответственно [41].

По данным М. С. Воробьевой с соавт. [42], у лиц, привитых по ускоренной схеме (экспресс-иммунизация) вакциной КЭ Энцевир®, через 14 сут после первой вакцинации (V1) специфические антитела IgG, по данным результатов ИФА, выявлялись у 56% привитых лиц, у привитых вакциной ФСМЕ-ИММУН® антитела выявлялись у 50% лиц; через 14 и 30 сут после второй прививки (V2) вакциной Энцевир® антитела IgG выявлялись (на обоих сроках) у 100% привитых, у привитых вакциной ФСМЕ-ИММУН® — 94 и 96% случаев соответственно. По данным М. Ф. Ворovich с соавт., на 14 сут у 50% лиц, однократно привитых (V1) препаратами КЭ Энцевир®, Клещ-Э-Вак, специфические антитела в реакции ИФА выявляли на уровне СГТ не менее 1:240, на 14 сут после V2 90–100% привитых лиц имели антитела на уровне 1:500 (СГТ) [43]. Авторы отмечают, что статистически значимые различия в уровнях СГТ между привитыми по стандартной и ускоренной схеме отсутствуют. На этом основании авторы предлагали рассмотреть возможность изменения схемы вакцинации.

В Австрии на этапе проведения экспериментальных исследований первых серий вакцины FSME-IMMUN® было показано, что уже после трех вакцинаций число серопозитивных лиц в РТГА составляло 98%, по данным результатов реакции ИФА — 99,5% [25]. В период 1994–2001 гг. было установлено, что среди лиц, привитых 2-кратно препаратом FSME-IMMUN®, клиническая эффективность вакцинации составляла 96,4–100%, среди лиц, привитых 3-кратно, — 96–98,7%. При повторном исследовании (2000–2006 гг.) эффективность вакцинации составила 99% у лиц, получивших три и более вакцинаций¹⁵.

Среди вакцинированных жителей эндемичных регионов по КЭ выявляются нарушения официальных схем прививок, что связано с медицинскими отводами, миграцией, громоздкой схемой прививок.

Согласно СП 3.1.3.2352-08 Профилактика клещевого вирусного энцефалита¹⁶ в случае нарушения схемы вакцинации против КЭ необходимо проводить исследование состояния специфического иммунитета. При наличии у привитого за-

¹⁴ Киячина АС. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.

¹⁵ Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(24):241–56. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241769/WER8624_241-256.PDF?sequence=1&isAllowed=y

¹⁶ СП 3.1.3.2352-08 Профилактика клещевого вирусного энцефалита (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.03.2008 № 19).

Таблица 1. Устойчивость специфических антител у лиц, привитых вакцинами российского и европейского производств, по данным ИФА [41]

Table 1. ELISA data on the stability of specific antibodies in persons vaccinated with Russian and European vaccines [41]

Название вакцины Vaccine	Число серопозитивных лиц через 1 год после 3 прививок, % Number of seropositive individuals 1 year following 3 vaccinations, %	Число серопозитивных лиц через 2 года после 3 прививок, % Number of seropositive individuals 2 years following 3 vaccinations, %
Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН») Tick-borne encephalitis vaccine, cultured, purified, concentrated, inactivated, dried (Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of the Russian Academy of Sciences)	100	94,1
ЭнцеВир® EnceVir®	88,2	83,9
ФСМЕ-ИММУН® FSME-IMMUN®	88,2	78,1
Энцепур® Encepur®	100	100

Таблица 2. Устойчивость специфического иммунитета у лиц, нарушивших схему вакцинации [44]

Table 2. Stability of specific immunity in individuals who violated the vaccination scheme [44]

Группа Group	Общее количество вакцинаций Total number of vaccinations	Количество пропущенных вакцинаций после основного курса прививок Number of vaccinations missed after the main round of vaccinations	Количество серонегативных лиц, % Number of seronegative individuals, %
1	3	1	19,5 ± 4,25
2	3	2–3	27,2 ± 5,5
3	4–5	1	17,0 ± 5,48
4	4–5	2–3	23,8 ± 6,57
5	6–10	1	4,8 ± 2,3
6	6–10	2–3	10,3 ± 4

Примечание. Если пропущена 1 ревакцинация, то исследование сыворотки проводилось через 5 лет после последней вакцинации, пропущено 2 ревакцинации — через 6–8 лет, пропущено 3 ревакцинации — через 9–11 лет.

Note. If 1 revaccination was missed, the serum test was performed 5 years after the last vaccination, 2 revaccinations were missed — after 6–8 years, 3 revaccinations were missed — after 9–11 years.

щитного титра антител 1:100 и выше, установленного методом ИФА, необходимо продолжить вакцинацию. В случае если у привитого отсутствуют специфические антитела, то курс вакцинации начинают заново.

Необходимо отметить, что случаи заболевания КЭ как в регионах России, так и в Европе чаще выявляются среди лиц с нарушенной и неполной схемой прививок¹⁷ [15, 16, 32, 33]. В связи с этим на высокоэндемичных по КЭ территориях необходимо проводить плановый мониторинг напряженности поствакцинального иммунитета, оценку иммунной прослойки населения. Однако в настоящее время такие работы практически не проводятся, в связи с чем по-прежнему актуальным является изучение длительности сохранения антител у привитых, особенно среди лиц, нарушивших схему вакцинации.

Г. Н. Леонова показала, что у привитых, получивших полный курс прививок вакциной Энцепур®, через 3 года после последней прививки выявляются специфические антитела на уровне от 1:400 до 1:3200 в реакции ИФА. Через 5 лет после последней вакцинации (нарушение схемы вакцинации — пропу-

щена 1 ревакцинация, т. е. 4-я прививка) титры специфических антител снижались в 2 раза [41].

Согласно данным М. С. Есюниной¹⁸, у привитых лиц против КЭ, получивших полный курс вакцинаций и нарушивших интервал между отдаленными ревакцинациями, специфический иммунитет сохраняется в течение 4–8 лет на уровне СГТ 187,1 ± 2,6 (RV1), 107,3 ± 3,4 (RV2), 104,2 ± 3,0 (RV3), 116,2 ± 3,0 (по результатам реакции ИФА). На основании полученных данных автором было предложено увеличить интервал между вакцинациями до 6 лет. Однако в настоящее время вопрос о защитной активности данного уровня антител против ВКЭ является дискуссионным.

Показано, что у лиц, привитых от 3 до 10 раз вакциной ЭнцеВир®, нарушивших схему вакцинации, в реакции ИФА специфические антитела выявлялись в течение 9 лет с уровнем специфических антител от 1:100 до 1:800 и выше. При этом устойчивость специфических антител зависела от количества полученных прививок (табл. 2) [44].

Сохранность и напряженность иммунитета с достоверностью $P = 95\%$, выше у лиц, привитых 6–10-кратно, сравнительно с группой привитых 3-кратно [44].

¹⁷ Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(24):241–56. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241769/WER8624_241-256.PDF?sequence=1&isAllowed=y

Волкова ЛИ. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург; 2009.

¹⁸ Есюнина МС. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля: дис. ... канд. мед. наук. Пермь; 2015.

Таблица 3. Схемы вакцинации против клещевого энцефалита вакцинами европейского производства¹⁹
Table 3. Vaccination schemes for European TBE vaccines¹⁹

Названия вакцин клещевого энцефалита TBE vaccine	Первичный курс (V1–V2) Primary round (V1–V2)	Ревакцинация (RV1) Revaccination (RV1)	Отдаленные ревакцинации (RV2...) Delayed revaccination (RV2...)	Экстренная схема Emergency scheme
ФСМЕ-ИММУН® FSME-IMMUN®	Между 1 и 2 прививками интервал 1–3 месяца The interval between the 1st and 2nd vaccinations is 1–3 months	Через 9–12 месяцев после 2 прививки 9–12 months after the 2nd vaccination	Каждые 3 года Every 3 years	2 прививки с интервалами 0–14 сут, третья прививка через 9–12 месяцев 2 vaccinations at intervals of 0–14 days, and the third vaccination after 9–12 months
Энцекур® Encepur®				3 прививки с интервалами 0–7–21 сут 3 vaccinations at intervals of 0–7–21 days

По данным Л. Д. Щучиновой с соавт. [45], у лиц, вакцинированных препаратами Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН») и Энцевир®, получавших регулярно вакцинацию и нарушивших схему прививок (увеличен интервал между 1 и 2 прививкой до 1 года, между 2 и 3 — до 2 лет, интервал между отдаленными ревакцинациями увеличен до 4–7 лет), число серопозитивных лиц составляло 93,5%. При этом число лиц с титрами антител в ИФА 1:100–1:200 составляло 22,8%, с титром антител выше 1:400 — 77,2%. Авторы отмечают, что уровень специфического иммунитета выше (1:400 и выше) среди 4- и 5–6-кратно привитых (95,6 и 100% соответственно) по сравнению с 2- и 3-кратно вакцинированными (43,2 и 68,5% соответственно) [45].

На производстве АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) методом ИФА проводили исследование напряженности специфического иммунитета сотрудников предприятия, привитых 3-кратно вакциной Энцевир® в течение 10 лет. Установлено, что у привитых лиц с исходными титрами антител от 1:600 до 1:12800, установленных в ИФА, через 3 года с момента последней прививки выявляются титры антител на уровне 1:200–1:1600. У лиц, не получавших вакцинацию в течение 10 лет после основного курса прививок (нарушившие схему прививок), специфические антитела в реакции ИФА выявлялись на уровне от 1:100 до 1:800. У привитых в возрасте старше 40 лет при исходных титрах 1:400 через 1 и 4 года после 3-й прививки антитела не выявлялись. Ревакцинацию проводили только при уровне антител 1:100 или при отсутствии антител. Таким образом, авторы показали, что после трех вакцинаций (основной курс) у большинства привитых специфический иммунитет может сохраняться на протяжении 10 лет [46].

Устойчивость показателей специфического иммунного ответа изучали также ученые стран Европы [25]. В период проведения кампании массовой специфической профилактики населения Австрии было установлено, что у 3-кратно привитых лиц антитела выявлялись через 4–5 лет после последней прививки на уровне СГТ 1:20 (в РН), через 6–8 лет — 1:18–1:23 [25]. По-

вторные исследования иммуногенности вакцин FSME-IMMUN®, Encepur® children, Encepur® adults в реакции РТГА и РН показали, что у 92–100% привитых лиц вырабатываются специфические антитела после получения основного курса вакцинаций (3 прививки) по стандартной и ускоренной схемам. Заболевания КЭ привитых возникают чаще среди лиц старшего возраста с нарушенной схемой вакцинации [32]. Изучение сроков персистенции антител у привитых лиц показало, что специфические антитела сохраняются у 90% привитых на протяжении 6–8 лет после получения 3 прививок и 1 и более отдаленной ревакцинации²⁰. В таблице 3 показана схема прививок вакцинами европейского производства.

Изучение сроков персистенции антител у вакцинированных лиц позволило ученым внести изменения в традиционную схему вакцинаций. В настоящее время в Австрии и Германии отдаленные ревакцинации проводят через 5 лет после полного курса вакцинаций (3 прививки) и одной отдаленной ревакцинации лицам не старше 50 (Австрия), 60 лет (Германия). Только в Швейцарии интервал между отдаленными ревакцинациями составляет ≤10 лет²¹.

По данным Л. Д. Щучиновой с соавт. [45], через 10–34 года после последней вакцинации уровень антител у большинства привитых лиц составлял 1:100–1:200. Другими авторами было установлено, что у вакцинированных лиц после 5 прививок антитела выявляются через 11 и 15 лет в титре 1:100–1:200, после 6–7 прививок специфические антитела выявляются через 10–17 и 19 лет с титрами антител 1:100, после 8 прививок через 36 лет с титрами антител 1:100 [44].

Не менее важным фактором, влияющим на специфический иммунитет, является возраст вакцинируемых. Показано, что у лиц в возрасте 22–40 лет, получивших полный курс вакцинации препаратом Энцевир®, вырабатывается более активный и устойчивый иммунитет после вакцинации, чем у лиц старшего возраста — 40–50 лет [46]. Установлено, что у лиц старшего возраста, получивших полный курс вакцинаций и нарушивших схему ревакцинаций, титры антител вырабатываются на более низком уровне [45]. Аналогичные результаты по влиянию воз-

¹⁹ Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H, Karganova G, Barrett A, Süß J, et al. Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis (TBE). https://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf

²⁰ Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(24):241–56. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241769/WER8624_241-256.PDF?sequence=1&isAllowed=y

Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H, Karganova G, Barrett A, Süß J, et al. Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis (TBE). https://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf

²¹ Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2011;86(24):241–56. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/241769/WER8624_241-256.PDF?sequence=1&isAllowed=y

Kollaritsch H, Krasilnikov V, Holzmann H, Karganova G, Barrett A, Süß J, et al. Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis (TBE). https://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf

раста, а также пола, на устойчивость и активность иммунитета получены другими авторами²² [45–48].

Таким образом, было показано, что у всех привитых лиц против КЭ вырабатывается специфический иммунитет, который постепенно снижается, что приводит к увеличению числа лиц с низкими титрами антител 1:100–1:200 или лиц, не имеющих специфические антитела (серонегативные). В связи с этим важным является оценка протективной активности титров специфических антител.

Протективная эффективность специфических антител против вируса клещевого энцефалита

Изучение защитного уровня специфических антител у населения, проживающего в высокоэндемичных регионах по КЭ, является важным, прежде всего, для понимания причин заболеваемости КЭ среди привитых, а также для определения тактики вакцинации.

У привитых лиц в сыворотках крови выявляются специфические антитела к ВКЭ на уровне от 1:100 до 1:800 и более. Титр антител 1:100, по данным СП 3.1.3.2352-08, является защитным²³. Оценка нейтрализующей активности титра антител 1:100 является важным фактором, так как на отдельных территориях России число лиц с таким уровнем специфического иммунитета составляет 22,1–52% [44].

На основании результатов проведенных исследований (*in vivo* и *in vitro*) показано, как происходит процесс нейтрализации ВКЭ в инфекционных дозах от 1 до 8 Ig ТЦД₅₀/мл²⁴ иммуноглобулином, содержащим специфические антитела в титрах 1:400 и 1:3200. На культуре клеток почек эмбриона свиньи (СПЭВ) антитела класса IgG в титре 1:400 полностью нейтрализовали инфекционную дозу вируса КЭ 3 Ig ТЦД₅₀/мл, а при титре 1:3200 — 4 Ig ТЦД₅₀/мл. Кроме того, в опыте с инфекционной дозой вируса 5 Ig и 6 Ig антитела IgG в титре 1:3200 снижали его уровень на 3–4 Ig ТЦД₅₀/мл, а с инфекционной дозой вируса 7 Ig и 8 Ig — на 1–2 Ig ТЦД₅₀/мл [41]. Дополнительно проведенные эксперименты подтвердили вывод о том, что титр антител IgG 1:400 в ИФА считается нижним порогом защитного уровня антител. Этот показатель можно использовать при оценке иммунологической эффективности вакцин, применяемых для профилактики КЭ. Титр антител 1:100 авторы считают нижним порогом иммунологической памяти [41].

Г. Н. Леоновой с соавт. [49] повторно было проведено исследование защитных свойств специфических антител против ВКЭ в различных титрах с использованием в эксперименте специфического иммуноглобулина КЭ производства АО «НПО «Микроген» и штаммов ВКЭ дальневосточного подтипа (Dalnegorsk — высоковирулентный, Primorye — слабовирулентный штаммы). Показано, что антитела с титром 1:100 не обладают защитным действием против обоих штаммов ВКЭ, антитела с титрами 1:400 нейтрализуют только слабовирулентный штамм ВКЭ, титр антител 1:3200 нейтрализует все дозы слабо- и высоковирулентного штаммов ВКЭ [49]. Если в сыворотке крови уровень антител класса IgG составляет 1:400 и ниже, следует рекомендовать продолжить курс вакцинации. У лиц, получивших курс специфической вакцинации против ВКЭ

и имеющих титр антител 1:800 и выше, очередную ревакцинацию можно перенести на следующий год. В предэпидемический сезон у этих лиц первоначально рекомендуется исследовать кровь на напряженность иммунитета к вирусу КЭ с тем, чтобы принять правильное решение о сроках ревакцинации.

По данным В. В. Погодиной с соавт. [50], титр антител 1:100, установленный методом ИФА, обладал «слабой нейтрализующей активностью» (нейтрализация до 1,0 Ig индекса нейтрализации (ИН)²⁵) против штамма Челябинск-Абд-2012 сибирского подтипа ВКЭ. При титре антител 1:200 происходила нейтрализация ВКЭ от 1,7 до 1,9 Ig ИН, 1:400 — 2,0–2,9 Ig ИН, 1:1600–1:6400 — 3,0–4,0 Ig ИН. Авторы рекомендовали отсрочить вакцинацию при уровне специфического иммунитета в ИФА от 1:800 до 1:6400 [50].

Максимальный титр специфических антител, который определяется у привитого против КЭ населения Свердловской и Курганской областей, составляет 1:6400²⁶ [44]. Уровень специфических антител выше 1:6400 встречался только среди вакцинированных пациентов с диагнозом КЭ [51, 52]. Нейтрализующая активность антител в титре 1:6400 (по данным ИФА) в опыте с использованием лабораторных животных (BALB/c) показал, что антитела с таким уровнем способны нейтрализовать штамм ВКЭ Софьин дальневосточного подтипа в дозе до 6,0 Ig ЛД₅₀, штамм сибирского подтипа Айна в дозе 5,0 Ig ЛД₅₀. В эксперименте с использованием культуры клеток СПЭВ титр антител 1:6400 нейтрализовал штамм сибирского подтипа Челябинск-Абд-2012 в дозе 4,0 Ig ИН. Более высокие дозы ВКЭ данный уровень антител не способен нейтрализовать. То есть чем выше титр специфических антител, тем более высокие дозы вируса ВКЭ он способен нейтрализовать [44]. В период проведения масштабной специфической профилактики КЭ населения Свердловской, Курганской областей у привитых выявлялся максимальный уровень антител в титрах 1:6400 (по данным ИФА). Как было установлено, титры специфических антител постепенно снижаются²⁷ [44]. Для поддержания защитного уровня специфических антител требуется проведение ревакцинаций согласно медицинским инструкциям на вакцины против КЭ. Однако по данным Н. В. Медуницына с соавт. [53] при исходных высоких титрах антител повторная иммунизация (гипериммунизация) может привести к негативному эффекту, т. е. снижению специфических антител до низких концентраций (титров), которые могут способствовать развитию феномена антителозависимого усиления инфекции.

Данный эффект был проверен на группе лиц с числом прививок 11–13 (9–11 отдаленных ревакцинаций). Среди всех обследованных лиц только один был серонегативным, т. е. устойчивость иммунитета была установлена с достоверностью $P = 95\%$. Феномен антителозависимого усиления инфекции (ADE) также связан с частыми контактами вакцинированных лиц с антигеном в природных очагах. Так, в работах А. Н. Миронова с соавт. [54] была предложена оценка возможности развития феномена ADE у вакцинированных на этапе проведения клинических исследований вакцин. Значение данного феномена в иммунитете против КЭ до конца не изучено.

²² Там же.

²³ СП 3.1.3.2352-08 Профилактика клещевого вирусного энцефалита (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.03.2008 № 19).

²⁴ Тканевая цитопатогенная доза, вызывающая гибель 50% клеток монослоя.

²⁵ Индекс нейтрализации (ИН) — отношение титра вируса в контроле к титру вируса в опыте.

²⁶ Киячичина АС. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области): автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2008.

²⁷ Там же.

Заключение

Вакцинопрофилактика современными препаратами против ВКЭ является единственным эффективным способом защиты от КЭ, что было установлено в экспериментальных исследованиях и прежде всего в реальных условиях. Вакцинопрофилактика КЭ в полевых условиях демонстрирует высокую эффективность различных вакцин при соответствии/несоответствии природных и вакцинных штаммов при условии охвата вакцинацией не менее 80% населения.

Экспериментальные исследования по изучению эффективности вакцин против КЭ позволили установить, что все вакцины способствуют выработке протективных антител, которые циркулируют в течение длительного периода в вакцинированном организме, а также способны защитить от ВКЭ различных генетических подтипов. Однако достоверные данные, доказывающие большую или меньшую эффективность разных вакцин против ВКЭ, отсутствуют. Исследования устойчивости и активности специфического иммунитета позволило определить факторы, влияющие на протективную эффективность вакцинации против различных генетических подтипов КЭ. На эффективность специфической профилактики оказывает влияние число полученных прививок (должно быть не менее 4–8), нарушение официальных схем вакцинаций, возраст и пол привитых. Необходимо отметить, что по-прежнему отсутствуют четкие данные о числе вакцинаций, необходимых для создания устойчивого протективного уровня антител, недостаточно данных о протективной активности конкретных значений титров антител против ВКЭ. В связи с этим данные исследования по-прежнему остаются актуальными, прежде всего для разработки оптимальной тактики вакцинации, а также понимания причин заболеваемости среди лиц, вакцинированных против КЭ.

Вклад авторов. М. С. Щербинина — разработка дизайна статьи, обработка и анализ материалов для статьи, написание текста статьи; О. А. Бархалева — сбор материала для статьи, редактирование статьи; О. С. Дорохова — сбор материалов для статьи; А. А. Мовсесянц — редактирование статьи, утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Authors' contributions. Mariya S. Shcherbinina—elaboration of the paper design, processing and analysis of materials for the paper, writing the paper; Oksana A. Barkhaleva—sourcing materials for the paper, editing the paper; Olga S. Dorokhova—sourcing materials for the paper; Artashes A. Movsesyants—editing the paper, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicity funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Конфликт интересов. А. А. Мовсесянц является членом редколлегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Conflict of interest. Artashes A. Movsesyants is a member of the Editorial Board of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Литература/References

1. Коренберг ЭИ, Помелова ВГ, Осин НС. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. М.: Наука; 2013. [Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. Infections with natural focality transmitted by ixodid ticks. Moscow: Nauka; 2013 (In Russ.)]
2. Хафизова ИФ, Фазылов ВХ, Якупов ЭЗ, Матвеева ТВ, Хакимова АР, Муллаянова РФ. Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):79–85. [Khafizova IF, Fazylov VKh, Yakupov EZ, Matveeva TV, Khakimova AR, Mullaianova RF. Chronic tick-borne encephalitis: the clinical and diagnostics features (literature review). *Vestnik sovremennoi klinicheskoi mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(3):79–85 (In Russ.)]
3. Носков АК, Андаев ЕИ, Никитин АЯ, Пакскина НД, Яценко ЕВ, Веригина ЕВ и др. Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом в субъектах Российской Федерации. Сообщение 1: Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в 2018 г. и прогноз на 2019 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019;(1):74–80. [Noskov AK, Andaev EI, Nikitin AY, Pakskina ND, Yatsmenko EV, Verigina EV, et al. Tick-borne viral encephalitis morbidity rates in the constituent entities of the Russian Federation. Communication 1: Epidemiological situation on tick-borne viral encephalitis in 2018 and forecast for 2019. *Problemy osobo opasnykh infektsii = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(1):74–80 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-74-80>
4. Плетнев АГ, Ямщиков ВФ, Блинов ВМ. Нуклеотидная последовательность генома и полная аминокислотная последовательность полипротеина вируса клещевого энцефалита. *Биоорганическая химия*. 1989;15(11):1504–21. [Pletnev AG, Yamshchikov VF, Blinov VM. Nucleotide sequence of the genome and the complete amino acid sequence of the polyprotein of the tick-borne encephalitis virus. *Bioorganicheskaya khimiya = Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 1989;15(11):1504–21 (In Russ.)]
5. Сафронов ПФ, Нетесов СВ, Микрюкова ТП. Нуклеотидная последовательность генов и полная аминокислотная последовательность вируса клещевого энцефалита штамма 205. *Молекулярная генетика, микробиология, вирусология*. 1991;(4):23–9. [Safronov PF, Netesov SV, Mikryukova TP. Nucleotide sequence of genes and complete amino acid sequence of tick-borne encephalitis virus strain 205. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya, virusologiya = Molecular Genetics, Microbiology, Virology*. 1991;(4):23–9 (In Russ.)]
6. Mandl CW, Guirakhoo F, Holzmann H, Heinz FX, Kunz C. Antigenic structure of the flavivirus envelope protein E at the molecular level, using tick-borne encephalitis virus as a model. *J Virol*. 1989;63(2):564–71.
7. Злобин ВИ, Беликов СИ, Джиоев ЮП, Демина ТВ, Козлова ИВ. *Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита*. Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН; 2003. [Zlobin VI, Belikov SI, Dzhiyev YuP, Demina TV, Kozlova IV. *Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis*. Irkutsk: RIO VSNTS SO RAMN; 2003 (In Russ.)]
8. Dobler G, Tkachev S. General epidemiology of TBE. In: Dobler G, Erber W, Schmitt H-J, eds. *Tick-borne Encephalitis (TBE). The TBE Book*. Singapore: Global Health Press Pte Ltd; 2018. P. 103–13.
9. Злобин ВИ, Верхозина ММ, Демина ТВ, Джиоев ЮП, Адельшин РВ, Козлова ИВ и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. *Вопросы вирусологии*. 2007;52(6):4–13. [Zlobin VI, Verkhosina MM, Demina TV, Dzhiyev YuP, Adelshin RV, Kozlova IV, et al. Molecular epidemiology of tick borne encephalitis. *Voprosy virusologii =*

- Problems of Virology, Russian Journal.* 2007;52(6):4–13 (In Russ.)]
10. Козлова ИВ, Верховина ММ, Демина ТВ, Джиоев ЮП, Ткачев СЕ, Карань ЛС и др. Генетические и биологические свойства оригинальной группы штаммов вируса клещевого энцефалита, циркулирующей в Восточной Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2012;3(64):14–25. [Kozlova IV, Verhozina MM, Demina TV, Dzhioev YuP, Tkachev SE, Karan LS, et al. Genetic and biological properties of the original group of tick-borne encephalitis virus strains circulating in Eastern Siberia. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2012;3(64):14–25 (In Russ.)]
 11. Леонова ГН, Беликов СИ. Филогенетический анализ и распространение вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа (*Flaviviridae, Flavivirus, TBEV-FE*) на территории Азии. *Вопросы вирусологии.* 2019;64(5):250–6. [Leonova GN, Belikov SI. Phylogenetic analysis and distribution of Far Eastern tick-borne encephalitis virus subtype (*Flaviviridae, Flavivirus, TBEV-FE*) from Asia. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal.* 2019;64(5):250–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-250-256>
 12. Козлова ИВ, Демина ТВ, Ткачев СЕ, Савинова ЮС, Дорошенко ЕК, Лисак ОВ и др. Характеристика вируса клещевого энцефалита европейского субтипа, циркулирующего на территории Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2016;15(6):30–40. [Kozlova IV, Demina TV, Tkachev SE, Savinova YuS, Doroshchenko EK, Lisak OV, et al. The characterization of TBEV of European subtype circulating in Siberia. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016;15(6):30–40 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-6-30-40>
 13. Герасимов СГ, Смирнов ЛВ, Разумовский СЛ, Дружинина ТА, Троицкий ВИ. Эпидемическая ситуация по клещевому энцефалиту в регионах Центрального федерального округа России. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019;8(4):17–23. [Gerasimov SG, Smirnov LV, Razumovskiy SL, Druzhinina TA, Troitskiy VI. Epidemic situation on tick-borne encephalitis in regions of Central Federal District of Russia. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2019;8(4):17–23 (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-14002>
 14. Погодина ВВ, Карань ЛС, Колясников НМ, Левина ЛС, Маленко ГВ, Гамова ЕГ и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя. *Вопросы вирусологии.* 2007;52(5):16–21. [Pogodina VV, Karan LS, Kolyasnikova NM, Levina LS, Malenko GV, Gamova YeG, et al. Evolution of tick-borne encephalitis and a problem of evolution of its causative agent. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal.* 2007;52(5):16–21 (In Russ.)]
 15. Погодина ВВ, Щербинина МС, Герасимов СГ, Колясников НМ. Современные проблемы специфической профилактики клещевого энцефалита. Сообщение I: Вакцинопрофилактика в зоне доминирования сибирского подтипа возбудителя. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2015;14(5):77–84. [Pogodina VV, Shcherbinina MS, Gerasimov SG, Kolyasnikova NM. Modern problems of tick-borne encephalitis specific prevention. Communication I: Vaccinal prevention in area with Siberian virus subtype domination. *Epidemiologia i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2015;14(5):77–84 (In Russ.)]
 16. Лучинина СВ, Семенов АИ, Степанова ОН, Погодина ВВ, Герасимов СГ, Щербинина МС и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2016;15(1):67–76. [Luchinina SV, Semenov AI, Stepanova ON, Pogodina VV, Gerasimov SG, Shcherbinina MS, et al. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in Chelyabinsk region: dynamics of vaccination, population immunity, analysis of TBE cases in vaccinated persons. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2016;15(1):67–76 (In Russ.)]
 17. Погодина ВВ, Карань ЛС, Левина ЛС, Колясников НМ, Герасимов СГ, Маленко ГВ. 75-летие открытия вируса клещевого энцефалита. Сравнение ранних (1937–1945) и современных штаммов. *Вопросы вирусологии.* 2012;(S1):66–75. [Pogodina VV, Karan LS, Levina LS, Kolyasnikova NM, Gerasimov SG, Malenko GV. 75-anniversary of the tick-borne encephalitis discovery. Comparison of historical (1937–1945) and modern strains of tick-borne encephalitis virus. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal.* 2012;(S1):66–75 (In Russ.)]
 18. Аитов КА, Бурданова ТМ, Верховина ММ, Демина ТВ, Джиоев ЮП, Козлова ИВ и др. Клещевой энцефалит в Восточной Сибири: этиология, молекулярная эпидемиология, особенности клинического течения. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2018;7(3):31–40. [Aitov KA, Burdanova TM, Verhozina MM, Demina TV, Dzhioev YuP, Kozlova VI, et al. Tick-borne encephalitis in Eastern Siberia: etiology, molecular epidemiology and peculiarities of the clinical course. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training.* 2018;7(3):31–40 (In Russ.)]
 19. Ефимова АР, Карань ЛС, Дроздова ОМ, Григорьева ЯЕ, Фролова НА, Шейдерова ИД и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и генетическое разнообразие ВКЭ на территории Кемеровской области. *Труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М. П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология.* 2015;29(1):3–15. [Efimova AR, Karan LS, Drozdova OM, Grigorieva YeE, Frolova NA, Sheiderova ID, et al. Tick-borne encephalitis in Kemerovo region: epidemiology and genetic diversity of the virus. *Proceedings of the Institute of polio and viral encephalitis of the Academy of medical Sciences. Medical Virology.* 2015;29(1):3–15 (In Russ.)]
 20. Pöllbauer EM, Kollaritsch H. Prevention: Vaccines+immunoglobulins. In: Dobler G, Erber W, Schmitt H-J, eds. *Tick-borne Encephalitis (TBE). The TBE Book.* Singapore: Global Health Press Pte Ltd; 2018. P. 290–304.
 21. 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. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products.* 2013;(3):40–4 (In Russ.)]
 22. Билалова ГП, Быстрицкий ЛД, Воробьева МС, Красильников ИВ, Ильченко ТЭ, Соляник РГ и др. История производства вакцин для профилактики клещевого энцефалита в г. Томске: от мозговой вакцины до вакцины ЭнцеВир. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2007;27(4):105–10. [Bilalova GP, Bistritskiy LD, Vorobiova MS, Krasilnikov IV, Ilchenko TE, Solynik RG, et al. The history of vaccines production for prophylactics of tick-borne encephalitis in Tomsk: from brain vaccine to EnceVir vaccine. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = The Siberian Scientific Medical Journal.* 2007;27(4):105–10 (In Russ.)]
 23. Козлова ТЮ, Хантимирова ЛМ, Рукавишников АВ, Шевцов ВА. Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лече-*

- ние. 2018;18(1):33–41. [Kozlova TYu, Khantimirova LM, Rukavishnikov AV, Shevtsov VA. Analysis of efficacy and safety of tick-borne encephalitis vaccines. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(1):33–41 (In Russ.))] <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-33-41>
24. Лезина МН, Воробьева МС, Воробьева РН, Верета ЛА. Штамм Viri Ixodici Encephalitis № 205 для приготовления вакцины против клещевого энцефалита. Патент СССР № 669742; 1980. [Lezina MN, Vorobyova MS, Vorobyova RN, Vereta LA. Strain Viri Ixalici Eucephalitis № 205 for preparing vaccine against tick-borne encephalitis: Patent SSSR № 669742; 1980 (In Russ.))] <https://patents.su/3-669742-shtamm-dlya-prigotovleniya-vakciny-protiv-kleshhevogo-ehncefalita.html>
25. Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*. 2003;21(Suppl 1):S50–5. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00813-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00813-7)
26. Носков АК, Никитин АЯ, Андаев ЕИ, Пакскина НД, Яценко ЕВ, Веригина ЕВ и др. Клещевой вирусный энцефалит в Российской Федерации: особенности эпидемического процесса в период устойчивого спада заболеваемости, эпидемиологическая ситуация в 2016 г., прогноз на 2017 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017;(1):37–43. [Noskov AK, Nikitin AY, Andaev EI, Pakschina ND, Yatsmenko EV, Verigina EV, et al. Tick-borne virus encephalitis in the Russian Federation: features of epidemic process in steady morbidity decrease period. Epidemiological condition in 2016 and the forecast for 2017. *Problemy osobo opasnykh infektsiy = Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2017;(1):37–43 (In Russ.))] <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2017-1-37-43>
27. Романенко ВВ, Киячина АС, Есюнина МС, Анкудинова АВ, Пименова ТА. Эффективность программы массовой иммунопрофилактики клещевого энцефалита. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2008;(2):9–14. [Romanenko VV, Kilyachina AS, Esiyunina MS, Ankudinova AV, Pimenova TA. Effectiveness of the mass immunoprophylaxis program for tick-borne encephalitis. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2008;(2):9–14 (In Russ.))]
28. Ладугин ОВ, Быков ИП, Романенко ВВ, Чистякова ЛГ, Лучинина СВ, Степанова ОН и др. Анализ заболеваемости клещевым энцефалитом на Среднем и Южном Урале за период 2011–2015 гг. *Национальные приоритеты России*. 2016;(4):41–4. [Ladygin OV, Bykov IP, Romanenko VV, Chistyakova LG, Luchinina SN, Stepanova ON, et al. Evaluation of the tick-borne encephalitis incidence in the Middle and Southern Ural during the period of 2011–2015. *Natsional'nyye priorityty Rossii = Russia's National Priorities*. 2016;(4):41–4 (In Russ.))]
29. Погодина ВВ, Щербинина МС, Бочкова НГ, Безрукова ЕГ, Наумов ЕИ, Снигур ТА и др. Вакциноterapia хронического клещевого энцефалита. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014;19(4):30–6. [Pogodina VV, Shcherbinina MS, Vochkova NG, Bezrukova EG, Naumov EI, Snigur TA, et al. Vaccine therapy of chronic tick-borne encephalitis. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*. 2014;19(4):30–6 (In Russ.))]
30. 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. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*. 2013;58(2):33–7 (In Russ.))]
31. Погодина ВВ, Лучинина СВ, Степанова ОН, Стенько ЕА, Горфинкель АН, Кармышева ВЯ и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015;20(1):56–64. [Pogodina VV, Luchinina SV, Stepanova ON, Stenko EA, Gorfinkel AN, Karmysheva VYA, et al. Unusual case of lethal tick-borne encephalitis in patient vaccinated with vaccines produced from different virus strains (the Chelyabinsk region). *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*. 2015;20(1):56–64 (In Russ.))]
32. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*. 2009;27(50):7021–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.09.069>
33. Andersson CR, Vene S, Insulander M, Lindquist L, Lundkvist A, Günther G. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*. 2010;28(16):2827–31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.001>
34. Морозова ОВ, Бахвалова ВН, Потапова ОФ, Гришечкин АЕ, Исаева ЕИ. Анализ соответствия четырех вакцинных штаммов современным изолятам вируса клещевого энцефалита сибирского типа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;(5):67–75. [Morozova OV, Bakhvalova VN, Potapova OF, Grishechkin AE, Isaeva EI. Analysis of adequacy of the four vaccines with modern tick-borne encephalitis virus isolates of the Siberian type. *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012;(5):67–75 (In Russ.))]
35. Майкова ГБ, Чернохаева ЛЛ, Ворович МФ, Рогова ЮВ, Карганова ГГ. Вакцины на основе дальневосточного и европейского штаммов индуцируют нейтрализующие антитела ко всем известным подтипам вируса клещевого подтипа. *Вопросы вирусологии*. 2016;61(3):135–9. [Maikova GB, Chernokhaeva LL, Vorovitch MF, Rogova YuV, Karganova GG. Vaccines based on the Far-Eastern and European strains induce the neutralizing antibodies against all known tick-borne encephalitis virus subtypes. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*. 2016;61(3):135–9 (In Russ.))]
36. Афонина ОС, Бархалева ОА, Саркисян КА, Воробьева МС, Олефир ЮВ, Пирожков АП и др. Изучение протективных свойств вакцин против вирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита трех генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского (экспериментальное исследование). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(1):62–7. [Afonina OS, Barkhaleva OA, Sarkisyan KA, Vorobieva MS, Olefir YuV, Pirozhkov AP, et al. 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). *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(1):62–7 (In Russ.))]
37. Афонина ОС, Терехина ЛЛ, Бархалева ОА, Ладуженская 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):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. *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;(5):88–96 (In Russ.))]
38. Орлинггер КК, Хофмейстер И, Фритц Р, Холцер ГУ, Фолкнер ФГ, Унгер Б и др. Вакцина против вируса клещевого энцефалита на основе европейского прототипного

- штамма индуцирует у человека продукцию широкого спектра нейтрализующих антител с перекрестной реактивностью. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011;5(60):39–48. [Orlinger KK, Hofmeister Y, Fritz R, Holzer GW, Falkner FG, Unger B, et al. A tick-borne encephalitis virus vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2011;5(60):39–48 (In Russ.)]
39. Chidumayo NN, Yoshii K, Kariwa H. Evaluation of the European tick-borne encephalitis vaccine against Omsk hemorrhagic fever virus. *Microbiol Immunol*. 2014;58(2):112–8. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12122>
40. 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. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.041>
41. Леонова ГН. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011;31(4):79–85. [Leonova GN. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in the past, present and future. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31(4):79–85 (In Russ.)]
42. Воробьева МС, Ладыженская ИП, Бархалева ОА, Ставицкая НХ, Соляник РГ, Шкуратова ОВ. Иммунный ответ при экспресс-иммунизации против клещевого энцефалита вакцинами Энцевир (Россия) и ФСМЕ-Иммун (Австрия). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009;(5):61–5. [Vorobjeva MS, Ladizhenskaja LP, Barkhaleva OA, Stavickaja NH, Soljanik RG, Shkuratova OV. Immune response during rapid immunization against tick-borne encephalitis vaccine Encevir (Russia) and FSME-Immune (Austria). *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2009;(5):61–5 (In Russ.)]
43. Ворович МФ, Майкова ГБ, Чернохаева ЛЛ, Романенко ВВ, Анкудинова АВ, Хапчаев 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, Kharshaev YuKh, et al. Immunogenicity and safety of the adult TBE vaccine «Tick-E-Vac». *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal*. 2017;62(2):73–80 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-2-73-80>
44. Щербинина МС, Скрынник СМ, Левина ЛС, Герасимов СГ, Бочкова НГ, Лисенков АН и др. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018;17(2):27–36. [Shcherbinina MS, Skrynnik SM, Levina LS, Bochkova NG, Gerasimov SG, Lisenkov AN, et al. The condition of post-vaccination immunity to the tick-borne encephalitis virus in the population highly endemic area with Siberian subtype domination. *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018;17(2):27–36 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-2-27-36>
45. Щучинова ЛД, Щучинов ЛВ, Злобин ВИ. Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность вакцинации против клещевого энцефалита. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(2):72–6. [Shchuchinova LD, Shchuchinov LV, Zlobin VI. The analysis of the factors determining efficiency of vaccination against tick-borne encephalitis. *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(2):72–6 (In Russ.)]
46. Топычанова НГ, Кувшинова ИН, Офицеров ВИ. К вопросу о сроках ревакцинации против клещевого энцефалита. *Новости «Вектор-Бест»*. 2015;2(76):3–6. [Topychkanova NG, Kuvshinova IN, Officerov VI. On the question of the timing of revaccination against tick-borne encephalitis. *Novosti «Vektor-Best» = News «Vector-Best»*. 2015;2(76):3–6 (In Russ.)]
47. Lindblom P, Wilhelmsson P, Fryland L, Matussek A, Haglund M, Sjöwall J, et al. Factors determining immunological response to vaccination against tick-borne encephalitis virus in older individuals. *PLoS One*. 2014;9(6):e100860. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100860>
48. Леонова ГН, Павленко ЕВ, Крылова НВ, Майстровская ОС, Ковальчук НВ. Зависимость специфического иммунного ответа от возраста и пола у лиц, привитых вакциной против клещевого энцефалита. *Медицинская иммунология*. 2006;8(1):73–80. [Leonova GN, Pavlenko EV, Krylova NV, Maistrovskaya OS, Kovalchuk NV. Age- and sex dependence of specific immune response in the persons inoculated with tick-borne encephalitis vaccine. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2006;8(1):73–80 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2006-1-73-80>
49. Леонова ГН, Лубова ВА, Калинин АВ. Значение уровня концентрации специфических антител в элиминации разных штаммов вируса клещевого энцефалита. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017;16(2):50–4. [Leonova GN, Lubova VA, Kalinin AV. The value of the effect of the level of specific antibodies on elimination different tick-borne encephalitis virus strains. *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017;16(2):50–4 (In Russ.)]
50. Погодина ВВ, Щербинина МС, Левина ЛС, Бочкова НГ. Изучение защитного титра антител против сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита у вакцинированного населения. Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». В кн.: *Труды Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН. Медицинская вирусология*. М.; 2017. С. 39. [Pogodina VV, Shcherbinina MS, Levina LS, Bochkova NG. Study of the protective titer of antibodies against the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus in the vaccinated population. Materials of the Russian scientific conference dedicated to the 80th anniversary of the discovery of tick-borne encephalitis virus, “Tick-borne encephalitis and other tick-borne infections”. In: *Proceedings of the Institute of polio and viral encephalitis of the Academy of medical Sciences. Medical Virology. Medical virology*. Moscow. 2017, P. 39 (In Russ.)]
51. Лучнина СВ, Семенов АИ, Степанова ОН, Погодина ВВ, Герасимов СГ, Щербинина МС и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(1):67–6. [Luchinina SV, Semenov AI, Stepanova ON, Pogodina VV, Gerasimov SG, Shcherbinina MS, et al. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in Chelyabinsk region: dynamics of vaccination, population immunity, analysis of TBE cases in vaccinated persons. *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(1):67–6 (In Russ.)]
52. Субботин АВ, Семенов ВА, Смирнов ВД, Щербинина МС, Погодина ВВ. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014;(3):104–9. [Subbotin AV, Semenov VA, Smirnov VD, Shcherbinina MS, Pogodina VV. A case of chronic tick-borne encephalitis in vaccinated person. *Epidemiologiya i vaccinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014;(3):104–9 (In Russ.)]
53. Медуницын НВ, Миронов АН. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации.

Вопросы вирусологии. 2012;(S1):43–51. [Medunitsyn NV, Mironov AN. Vaccines. New approaches for the enhancement of vaccination efficiency and safety. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian Journal.* 2012;(S1):43–51 (In Russ.)]

54. Миронов АН, Супотницкий МВ, Лебединская ЕВ. Феномен антитело-зависимого усиления инфекции у вак-

цинированных и переболевших. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2013;(3):12–25. [Mironov AN, Supotnitskiy MV, Lebedinskaya EV. The phenomenon of antibody-dependent enhancement of infection in vaccinated and convalescents. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2013;(3):12–25 (In Russ.)]

Об авторах / Authors

Щербинина Мария Сергеевна, канд. мед. наук. *Mariya S. Shcherbinina*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0895-4306>

Бархалева Оксана Александровна, канд. мед. наук. *Oksana A. Barkhaleva*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2397-8154>

Дорохова Ольга Сергеевна. *Olga S. Dorokhova*. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2247-6539>

Мовсесянц Арташес Авакович, д-р мед. наук, проф. *Artashes A. Movsesyants*. Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2132-0962>

Поступила 26.03.2020

После доработки 10.06.2020

Принята к публикации 28.08.2020

Received 26 March 2020

Revised 10 June 2020

Accepted 28 August 2020