

## ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ПРОШЛОМ, НАСТОЯЩЕМ И БУДУЩЕМ

Галина Николаевна ЛЕОНОВА

*НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН  
690087, Владивосток, ул. Сельская, 1*

В настоящем сообщении показана история создания вакцинных препаратов против клещевого энцефалита. Представлены последние достижения в сравнительной оценке по изучению иммунного ответа у привитых разными вакцинами лиц, дано понятие авидности антител, уровня защитного титра антител и иммунологической памяти, что имеет значение при определении сроков ревакцинации.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, история вакцинопрофилактики, авидность антител, защитный титр антител.

Вирус клещевого энцефалита (КЭ), широко распространенный на Евразийском континенте, является членом рода *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*. Заболеваемость человека КЭ регистрируется более чем в 30 странах мира [1]. На основе генетической структуры и антигенных свойств вирус КЭ подразделяют на три основных субтипа: Европейский, Сибирский и Дальневосточный [2, 3]. Уровень различий в нуклеотидной последовательности генома вируса КЭ между этими субтипами может достигать 20 % [4]. Видимо, с высоким уровнем генетического разнообразия вируса клещевого энцефалита связаны и его различия в патогенности для человека. Патогенность для человека вируса КЭ Европейского субтипа менее выражена, а по мере продвижения его на восток тяжесть течения инфекционного процесса и уровень летальности при этом заболевании возрастает [4, 5]. На Дальнем Востоке России летальность при КЭ остается самой высокой. За последние 40 лет она достигает в среднем 17,5 % [6, 7].

Известно, что с помощью вакцинопрофилактики при многих вирусных инфекциях достигается наиболее надежная и эффективная защита. Клещевой энцефалит как особо опасная инфекция для человека не является исключением. Практика применения противоклещевых вакцин различного производства показывает, что вакцинация населения является ключевым звеном в плане массовой профилактики КЭ на высокоэндемичных территориях [8, 9].

История создания вакцины против КЭ началась практически с момента открытия его воз-

будителя в 1937 г. Отряду первооткрывателей, начальником которого был известный к тому времени вирусолог проф. Л.А. Зильбер, было ясно, что только вакцина может стать надежной защитой от этого опасного заболевания. Уже в 1938 г. группой молодых вирусологов под руководством Е.Н. Левкович были начаты работы по получению вакцины против клещевого энцефалита, ими была создана первая мозговая инактивированная формалином вакцина на основе дальневосточного штамма Софьин вируса КЭ [10].

Опыты по изучению эффективности этой вакцины были проведены в 1939 г. на территории Оборского лесопромышленного хозяйства в Хабаровском крае [10]. Среди 925 привитых людей было зарегистрировано 2 легких случая клещевого энцефалита. В то же время у непривитых лиц было диагностировано 27 случаев этой инфекции, 7 из которых закончились летальным исходом. В Приморском крае с 1948 по 1960 г. из 427 заболевших КЭ 15 пациентов (3,5 %) были привиты этой вакциной [11]. Летальность среди привитых лиц не зарегистрирована. Несмотря на очевидную эпидемиологическую эффективность, вакцина у привитых людей вызывала неблагоприятные побочные действия. Количество поствакцинальных энцефалитов в отдельные годы достигало 1:20 000 вакцинированных людей. Снижение концентрации ткани мозга белых мышей в вакцине до 2,5 % ситуацию не улучшило [12], что диктовало необходимость поиска более безопасных подходов в разработке новой вакцины.

Этот период поиска новых путей создания вакцины был относительно длительным и растянулся до конца 1950-х годов. Значительным шагом к улучшению качества вакцинного препарата явилась разработка в 1960 г. вакцины против КЭ с применением для репродукции вируса культуры клеток куриных эмбрионов. В качестве антигена использовали штамм Софьин вируса КЭ, репродуцированный в культуре клеток куриных фибробластов, затем инаktivированный формальдегидом в концентрации 1:2000 и сорбированный на гидроокиси алюминия. Однако введение разработанной вакцины людям показало, что не только ее реактогенность, но и защитные свойства были ниже по сравнению с мозговой формолвакциной [12].

Одновременно в Томском НИИ вакцин и сывороток была разработана культуральная вакцина на основе штамма Пан западного субтипа вируса КЭ. Иммунологическая активность и защитные свойства ее были также не достаточными [12, 13]. Начиная с 1964 г. эту вакцину стали применять на Дальнем Востоке. Иммунологическая эффективность ее в реакции торможения гемагглютинации составляла 70 % с низкой напряженностью иммунитета (1:15). Вскоре стали появляться сообщения о единичных случаях заболевания КЭ среди 3-кратно привитых и ревакцинированных лиц на территории Приморского края [14]. Удельный вес прививаемого контингента в 1967 г. составил лишь 1,8 % среди городского населения и 13,2 % – среди сельских жителей. Громоздкая схема вакцинации, кратковременный гуморальный иммунитет у лиц, привитых инаktivированной формалином жидкой культуральной вакциной, постоянно стимулировали исследовательские работы по созданию более активных в иммунологическом отношении вакцин.

В середине 80-х годов прошлого столетия в Института полиомиелита и вирусных энцефалитов (ИПВЭ) АМН СССР под руководством проф. Л.Б. Эльберта была разработана новая технология получения концентрированного вакцинного препарата на основе штамма Софьин вируса КЭ. Специфическая активность полученной вакцины значительно превосходила таковую неконцентрированного препарата [12]. В настоящее время она широко применяется на эндемичных территориях РФ как сухая концентрированная вакцина ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН (Москва).

В качестве нового производственного штамма для томской вакцины был предложен штамм 205 вируса КЭ, выделенный в 1973 г. из клещей *I. persulcatus* в Хабаровском крае [15]. Начиная

с 1984 г. и по настоящее время жидкая культуральная вакцина КЭ производства НПО Вирион (в составе ФГУ НПО Микроген) производится на основе штамма 205 вируса КЭ. Начиная с 2003 г. ее стали выпускать как культуральную очищенную концентрированную инаktivированную сорбированную жидкую вакцину под названием «ЭнцеВир».

Кроме того, в 1970-х годах бурную реакцию исследователей вызвали разработки по созданию живой вакцины на основе аттенуированного штамма TP-21 вируса Лангат и близкого по антигенной структуре естественно аттенуированного штамма Еланцев, изолированного из крови человека на территории Сибирского региона [16]. И хотя эти разработки не нашли практического применения, авторы определили научные подходы к созданию таких вакцин. По мнению авторов, их главным критерием является отсутствие при внутримозговом заражении обезьян не только клинических, но и патоморфологических признаков поражения центральной нервной системы. Продолжаются также работы по поиску наиболее безопасных и высокоэффективных вакцин нового поколения на основе современных генно-инженерных технологий. Проводятся работы по созданию в качестве вакцинного препарата рекомбинантной ДНК, содержащей гены E и NS1 вируса КЭ [17].

Первая зарубежная инаktivированная культуральная вакцина против КЭ была разработана в 1971 г. в Австрии на основе штамма Neudorfl (западный субтип вируса КЭ), изолированного из иксодовых клещей *I. ricinus*. В 1980-е годы была внедрена новая технология, которая позволила сконцентрировать антиген вируса КЭ и получить препарат с очисткой от гетерологичного белка до 99 %, названный «FSME-Immun-Inject». В 1993 г. эта вакцина производства «Baxter-вакцины», Австрия – США, была зарегистрирована в России для взрослых (0,5 мл), а в 2006–2007 гг. – для детей в возрасте от 1 года до 16 лет в половинном объеме (0,25 мл).

В 1998 г. в России был зарегистрирован еще один вакцинный препарат КЭ, производимый в Германии фирмой «Кайрон-Беринг» (сейчас компания «Новартис Вакцины и Диагностика ГмбЧ и Ко. КГ»). Основой этой вакцины является штамм К-23 (западный субтип вируса КЭ), изолированный из иксодовых клещей *I. ricinus*. В России она применяется в двух вариантах: «Энцекур® взрослый» и «Энцекур® детский». Эта высокоочищенная вакцина, не содержащая гомологичных и гетерологичных белковых включений, является практически не

реактогенным препаратом, что определяет ее большое достоинство, особенно при вакцинации детей. Варианты вакцины для взрослых и детей различаются только по концентрации вирусного антигена (1,5 мг/0,5 мл и 0,75 мг/0,25 мл соответственно). До настоящего времени среди привитых этой вакциной, в отличие от других вышеописанных, случаев заболевания КЭ как в Европе, так и в Российской Федерации не зарегистрировано.

Возможность использования указанных выше штаммов вируса КЭ в вакцинных препаратах для защиты от современной вирусной популяции, состоящей из штаммов вируса КЭ различных субтипов, была продемонстрирована в ряде работ [6, 3, 18]. С другой стороны, недавно были выявлены новые генетически различающиеся штаммы в пределах дальневосточного субтипа вируса КЭ. Это штаммы типа Oshima, Senzhang, Глубинное/2004 и штамм геморрагического клещевого энцефалита [4, 19, 20]. Выявлено генетическое разнообразие вируса КЭ, когда на одной территории могут одновременно циркулировать все три его основных генотипа [5]. Перед практическим здравоохранением в различных географических регионах Евразии зачастую стоит проблема выбора вакцин против вируса КЭ, приготовленных из штаммов различных геновариантов и способных эффективно защитить население от заболевания КЭ.

#### СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ВАКЦИН ПРОТИВ КЭ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Нами было проведено когортное и одновременное исследование иммунологической эффективности всех четырех вакцин против КЭ по отношению к нескольким современным дальневосточным штаммам вируса КЭ с привлечением 290 добровольцев [21]. Дана оценка иммунологической активности вакцин против КЭ по напряженности гуморального иммунного ответа через один и два года после полного курса вакцинации. Поствакцинальный гуморальный иммунитет оценивали по содержанию вируснейтрализующих антител, суммарных антивирусных антител и по уровню их авидности по отношению к разным штаммам вируса КЭ.

Из анамнеза этих лиц выяснено, что все они были привиты трехкратно в течение одного года в соответствии с инструкцией по применению вакцин. Исключение составила комбинированная вакцинация, которая заключалась в переменном применении вакцин российского и зарубежного производства. Средний возраст

привитых лиц был практически одинаков и составил в первой срок исследования от 32,6 до 47,3 лет, во второй – от 34,7 до 47,4 лет. Сыворотки крови добровольцев, привитых против КЭ, были исследованы в иммуноферментном анализе (ИФА) и в реакции нейтрализации (РН) со штаммом Р-73 дальневосточного субтипа вируса КЭ.

Был сделан вывод о том, что все изученные вакцины способны индуцировать нейтрализующие антитела против современных штаммов вируса КЭ [21]. Уровни сероконверсии для вакцины «FSME-IMMUN inject» (Австрия) составили 88,2 % в год получения полного курса иммунизации и 78,1 % – через 2 года, для вакцины «Энцекур® Взрослый» (Германия) – 100 и 100 %, для вакцины ИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН – 100 и 94,1 %, для «ЭнцеВир» (Томск) – 88,2 и 83,9 % и при комбинированной вакцинации – 100 и 92,7 % случаев соответственно. Использование различных типов вакцин при комбинированной вакцинации в курсе прививок обеспечивало высокий и стабильный уровень сероконверсии IgG и вируснейтрализующих антител, что важно при проведении ревакцинации имеющимися в наличии разными типами вакцин, чтобы не нарушать рекомендованные схемы вакцинации.

Для проявления нейтрализующей активности антител, как правило, необходимы антитела с высокой степенью аффинности и авидности к поверхностным белкам вирионов вируса КЭ. Только такие антитела препятствуют взаимодействию вируса с рецепторами, не позволяя ему войти в клетку. Нами показана вариабельность общих и авидных антител к различным штаммам вируса КЭ у привитых лиц в год вакцинации и спустя 2 года. Далеко не у всех привитых разными вакцинами людей даже в год вакцинации в сыворотке крови содержались высокоавидные антитела к изучаемым штаммам вируса КЭ. Более того, в отдаленные сроки наблюдения (2 года спустя после курса прививок) произошло снижение не только доли лиц с антителами и общего показателя средней геометрического титра (СГТ) антител, но и СГТ авидных антител ко всем штаммам вируса КЭ. Причем у привитых лиц выявлена более тесная иммунная связь с антителами к штамму Р-73, изолированному из мозга умершего больного от КЭ, чем к остальным штаммам (Р-202 и Р-69), выделенным из крови лиц с инаппарантной формой КЭ.

Таким образом, полученные данные позволили рекомендовать для широкого использования в дальневосточном регионе России (возмож-



но, в Китае и Японии), где циркулируют наиболее патогенные штаммы вируса КЭ, все четыре типа вакцин, а для более адекватной оценки напряженности поствакцинального иммунного ответа – тест определения авидности вирусспецифических антител. Авидность специфических антител IgG более точно характеризует иммунный ответ у вакцинированных лиц. Изучение функциональной активности антител у привитых людей также важно проводить для определения степени защищенности лиц, когда нужно решить вопрос о напряженности иммунитета у них в отношении вируса КЭ, например, после укуса клеща. Конечно, такие исследования необходимы и при решении вопроса длительности иммунитета у вакцинированных лиц и для определения сроков отдаленных ревакцинаций. Важно отметить, что использование различных типов вакцин для формирования иммунитета у одного индивидуума также обеспечивало высокий и стабильный уровень сероконверсии вируснейтрализующих антител. Эти данные имеют важное практическое значение для определения сроков отдаленных ревакцинаций с использованием другого типа вакцины против КЭ, что предполагает взаимозаменяемость всех четырех типов вакцин без нарушения рекомендованной схемы вакцинации. Такой подход может также обеспечить формирование комбинированного иммунитета против штаммов западного и дальневосточного субтипов вируса КЭ.

#### **ЗАЩИТНЫЙ ТИТР АНТИТЕЛ И УРОВЕНЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ У ЛИЦ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА**

В литературе используют понятие «защитный титр антител», которое возникло в работах по оценке иммунологической активности вакцин. Считается, что если известен порог защитного уровня иммунологических показателей, то можно судить о профилактической эффективности вакцин при той или иной инфекции [22]. Понятие о защитном титре антител у вакцинированных против КЭ в литературных источниках практически не встречается. Имеется единичная работа Ch. Kunz et al. [23], опубликованная еще в 1980 г., о том, что для вакцины КЭ защитный титр гемагглютинирующих антител следует считать от 1:10. С тех пор в серодиагностике КЭ многое изменилось, практически во всех диагностических лабораториях основным стандартным методом выявления специфических антител класса IgG стал ИФА. С течением времени, несмотря на снижение показателей иммунного ответа, у некоторых привитых лиц

антитела могут сохраняться длительно [9, 24]. Для установления сроков ревакцинации нами получены экспериментальные доказательства защитного действия разных титров антител у лиц, привитых против КЭ.

В первой серии экспериментов при контакте в течение 15 мин антител класса IgG с разными титрами (от 1:6400 до 1:12,5) и с одной инфекционной дозой вируса КЭ (3 lg ТЦД<sub>50</sub>, ТЦД<sub>50</sub> – 50%-я тканевая цитопатическая доза) было установлено, что в пробе с титром IgG 1:400 антитела полностью связывались с таким количеством вируса. Количество антигена вируса в опыте демонстрировало следующее: при высоких титрах антител класса IgG (1:6400 и 1:1600) оно было положительным (3,9 и 1,6 соответственно), при титре 1:400 снизилось до 0,4. Доказательство создания неблагоприятных условий для проявления специфической защиты при КЭ получено при исследовании проб с титром антител класса IgG менее 1:100, в которых обнаруживали свободный инфекционный вирус, вызывающий цитопатическое действие на культуре клеток почки эмбриона свиньи (СПЭВ). Титр антител 1:100 был принят за нижний порог иммунологической памяти. Полученные результаты были подтверждены в других реакциях. Так, минимальный порог защиты антител класса IgG (1:400) соответствовал титру антител 1:20 в РН.

Проведена вторая серия опытов (*in vivo* и *in vitro*) по нейтрализации вируса КЭ в инфекционных дозах от 1 до 8 lg ТЦД<sub>50</sub> иммуноглобулином, содержащим специфические антитела в титрах 1:400 и 1:3200. На культуре клеток СПЭВ, так же как и в первом опыте, антитела класса IgG в титре 1:400 полностью нейтрализовали инфекционную дозу вируса КЭ 3 lg ТЦД<sub>50</sub>, а при титре 1:3200 – 4 lg ТЦД<sub>50</sub>. Кроме того, антитела IgG (1:3200) в опыте с инфекционной дозой вируса 5 lg и 6 lg снижали его уровень на 3–4 lg ТЦД<sub>50</sub>, а с инфекционной дозой вируса 7 lg и 8 lg – на 1–2 lg ТЦД<sub>50</sub>.

В опыте на мышах антитела IgG (1:400) полностью нейтрализовали также инфекционную дозу 3 lg LD<sub>50</sub> вируса КЭ (LD<sub>50</sub> – доза, вызывающая 50%-ю летальность). В пробах с инфекционной дозой вируса 4, 5, 6 lg LD<sub>50</sub> отмечено снижение его титра на 3–4 lg LD<sub>50</sub>, а в опытах с дозой 7 и 8 lg LD<sub>50</sub> вируса КЭ количество специфических антител для нейтрализации вируса было недостаточным, поэтому все зараженные мыши погибли. Иммуноглобулин с высоким титром антител (1:3200) полностью нейтрализовал вирус от 1 до 5 lg LD<sub>50</sub>, а в пробах с инфекционной дозой вируса 6, 7, 8 lg LD<sub>50</sub> этот титр

антител класса IgG снизил титр вируса на 5,5 lg LD<sub>50</sub>, 3 lg LD<sub>50</sub> и 2 lg LD<sub>50</sub> соответственно.

Таким образом, проведенные нами эксперименты по нейтрализации одной дозы вируса КЭ (3 lg ТЦД<sub>50</sub>) разными титрами антител класса IgG дали основание считать минимальным порогом защитного уровня антител 1:400 в ИФА и 1:20 в РН. Во второй серии сравнительных экспериментов получены дополнительные доказательства нейтрализации разных доз инфекционного вируса КЭ иммуноглобулином с титрами антител 1:400 и 1:3200. Эти эксперименты подтвердили вывод о том, что титр антител IgG 1:400 в ИФА следует считать нижним порогом защитного уровня антител, и этот показатель можно использовать при оценке иммунологической эффективности вакцин, применяемых для профилактики КЭ. Титр антител 1:100 принят за нижний порог иммунологической памяти.

Мы впервые получили доказательства величины минимального порога защитного действия антител класса IgG к вирусу КЭ в разных вариациях экспериментов. Так, при эпидемиологически значимой дозе вируса 3 lg ТЦД<sub>50</sub> защитное действие IgG отмечено в экспериментальных пробах начиная с титра антител от 1:6400 до 1:100. Исходя из этого, мы считаем, что титр антител 1:100 можно называть не порогом защитного уровня, как это указано в Санитарных правилах РФ [25], а нижним порогом иммунологической памяти, при котором курс вакцинации можно продолжить. Люди, вакцинированные против КЭ и имеющие в крови титр антител класса IgG 1:100, могут не заболеть, если после укуса клеща доза вируса, проникшего в кровь, была очень низкой. Однако при этом вероятность заболеть КЭ все же остается. Тем более что в группе вакцинированных лиц после укуса клеща встречаются случаи не только лихорадочной формы КЭ, но иногда очаговой с клиникой поражения мозга. Кроме того, показано, что высокие титры IgG (1:3200) активно нейтрализовали вирус КЭ и, очевидно, были способны обеспечить надежную защиту от этого заболевания. Во второй серии сравнительных экспериментов по нейтрализации разных доз инфекционного вируса КЭ (от 1 до 8 lg ТЦД<sub>50</sub>) иммуноглобулином с титрами антител 1:400 и 1:3200 получены дополнительные доказательства того, что титр IgG 1:400 – это минимальный уровень защитного действия антител. Полученные данные можно использовать для контроля иммунологической эффективности вакцинопрофилактики КЭ в любые поствакцинальные сроки наблюдения. Значения титров

антител 1:400 и ниже указывают на необходимость проведения ревакцинации.

#### ОЦЕНКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИН ПРОТИВ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА С УЧЕТОМ АВИДНОСТИ И УРОВНЯ ЗАЩИТНОГО ТИТРА АНТИТЕЛ

В отечественной литературе практически отсутствуют работы по длительности сохранения антител после полного курса вакцинации против КЭ. Этот вопрос крайне важен с разных позиций, но, прежде всего, он предусматривает исключение излишней антигенной нагрузки, особенно в детском возрасте. На примере вакцины «Энцепур® взрослый» проведена оценка иммунологической эффективности в отдаленные сроки после полного курса первичной вакцинации [8]. Исследованы сыворотки крови 10 пациентов через 3 года и 5 лет после последней вакцинации. В ИФА у этих лиц спустя 3 года после полного курса вакцинации титры антител класса IgG были высокими: 1:3200 в 6 случаях, 1:1600 и 1:800 – по 1 и 1:400 – в 2 случаях. Индекс авидности антител был на высоком или среднем уровне (от 89 до 45 %). Спустя 5 лет показатели иммунного ответа снизились: титр IgG 1:3200 оставался в 3 случаях, 1:1600 – в 2, 1:800 и 1:400 – по 2 и 1:200 – в 1 случае. Индекс авидности также снизился, в 5 случаях он был на уровне средних показателей и в 5 – низким.

С учетом результатов представленных экспериментальных данных мы провели анализ иммунного ответа индивидуально у данных 10 пациентов, привитых вакциной «Энцепур® взрослый», спустя 3 и 5 лет после 3-кратного курса вакцинации. Протокол исследования утвержден Комитетом по биомедицинской этике НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (протокол № 1 от 03.02.2011 г.). Показано, что данная вакцина способствует выработке антител, которые сохраняются длительное время – до 5 лет (срок наблюдения). Многократная вакцинация, как правило, способствует образованию высокоавидных антител [7, 21], которые чаще имеют высокую степень сродства к специфическим антигенным сайтам и способны активно элиминировать антиген вируса КЭ. Значительная часть иммунных сывороток у вакцинированных лиц содержала авидные антитела, индекс авидности которых после 3 лет был высоким, а спустя 5 лет после полного курса вакцинации стал снижаться, в половине случаев достигнув уровня средних и в другой половине – низких величин. Если судить строго, то лицам с титром антител 1:400 и менее, а также с низкой степенью их авидности

необходимо рекомендовать ревакцинацию, тем более через 5 лет после полного курса вакцинации. Но в половине случаев ревакцинацию можно отложить на более поздний срок. Такой подход к срокам ревакцинации находит подтверждение в работах F. Heinz et al. [24, 26], которые рекомендуют проводить всем людям, привитым против КЭ, ревакцинацию через 5 лет за исключением лиц старшего возраста, им ревакцинацию по рекомендациям австрийских ученых проводят через 3 года.

Таким образом, полученные нами значения avidности антител, порога защитного титра антител (1:400) и минимального уровня иммунологической памяти (1:100), на наш взгляд, являются решающими в определении степени иммунологической защищенности привитых против КЭ лиц и длительности периода поствакцинального протективного иммунитета. На основе этого схема ревакцинации для каждого человека должна быть индивидуальной, что позволит достичь максимальной иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики. Такой подход к определению сроков ревакцинации имеет важное медико-экономическое значение.

В заключение следует сказать, что на современном этапе имеющиеся в Российской Федерации вакцины против КЭ вполне соответствуют требованиям для проведения вакцинопрофилактики при условии правильного подбора качественного вакцинного препарата. Наряду с этим, работы по совершенствованию вакцинных препаратов продолжаются. Н.В. Медуницин [27] считает, что каждая из существующих вакцин в РФ нуждается в совершенствовании по основным показателям качества: эффективности и безопасности. По мнению автора, необходимо также усилить исследования по созданию принципиально новых моновакцин и новых комбинированных вакцин, по созданию щадящих методов вакцинации, уменьшению побочного действия вакцин.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаю признательность сотрудникам лаборатории клещевого энцефалита НИИЭМ СО РАМН (Павленко Е.В., Майстровской О.С., Сирянт И.В.).

Работа выполнена при поддержке компании Новартис Вакцины и Диагностика ГмбЧ и Ко. КГ и гранта МНТЦ № 4006.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Charrel R.N., Attoui H., Butenko A.M. et al. Tick-borne virus diseases of human interest in

Europe // Clin. Microbiol. Infect. 2004. 10. (12). 1040–1055.

2. Ecker M., Allison S.L., Meixner T. et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia // J. Gen. Virol. 1999. 80. 179–185.

3. Holzmann H., Vorobyova M.S., Ladyzhenskaya I. et al. Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis virus: cross-protection between European and Far Eastern subtypes // Vaccine. 1992. 10. 345–349.

4. Локтев В.Б., Терновой В.А., Нетесов С.В. Молекулярно-генетическая характеристика вируса клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. 2007. (5). 10–16.

Loktev V.B., Ternovoi V.A., Netesov S.V. Molecular genetic characterization of tick-borne encephalitis virus // Vopr. virusol. 2007. (5). 10–16.

5. Погодина В.В., Карань Л.С., Колясников Н.М. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителя // Вопр. вирусол. 2007. (5). 16–21.

Pogodina V.V., Karan' L.S., Kolyasnikova N.M. et al. The evolution of tick-borne encephalitis // Vopr. virusol. 2007. (5). 16–21.

6. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Н.В. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. Владивосток, 2006. 100 с.

Leonova G.N., Pavlenko E.V., Krylova N.V. Vaccine prevention of tick-borne encephalitis. Vladivostok, 2006. 100 p.

7. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты. М., 2009. 168 с.

Leonova G.N. The tick-borne encephalitis: actual aspects. M., 2009. 168 p.

8. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации // Вопр. вирусол. 2007. (5). 8–10.

Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Pakskina N.D. Organization of supervision for tick-borne encephalitis and preventive maintenance in Russian Federation // Vopr. virusol. 2007. (5). 8–10.

9. Kunz C. TBE vaccination and Austrian experience // Vaccine. 2003. 21. S1/50–S1/55.

10. Воспоминание о Елизавете Николаевне Левкович / Ред. В.В. Погодина. М., 2001. 202 с.

Reminiscences on Elizaveta Nikolaevna Levkovich / Ed. V.V. Pogodina. M., 2001. 202 p.

11. Татаринова Л.Г. Характеристика очагов клещевого энцефалита в Приморском крае: дис. ... канд. мед. наук. Л., 1962.

Tatarinova L.G. Characteristic of the tick-borne encephalitis foci in Primorsky krai: abstract of thesis ... candidate of medical sciences. L., 1962.

12. Воробьева М.С., Расцеткина М.Н. История создания и развитие производства вакцины клещевого энцефалита в России и за рубежом //



Дальневосточн. журн. инфекционной патологии. 2007. (11). 21–27.

Vorob`eva M.S., Rasshchepkina M.N. The history of formation and industry development of tick-borne encephalitis vaccine // Dal'nevostochn. zhurn. infektsionnoi patologii. 2007. (11). 21–27.

13. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. Владивосток, 1997. 187 с.

Leonova G.N. Tick-borne encephalitis in Primorsky krai. Vladivostok, 1997. 187 p.

14. Дорохова В.С., Татарина Л.Г. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Приморском крае // Природно-очаговые болезни Урала, Сибири и Дальнего Востока. Свердловск, 1969. 56–57.

Dorokhova V.S., Tatarinova L.G. Tick-borne encephalitis morbidity in Primorsky krai // Feral herd infections of Ural, Siberia and the Far East. Sverdlovsk, 1969. 56–57.

15. Верета Л.А., Воробьева М.С. Природная гетерогенность и целенаправленный отбор штаммов вируса клещевого энцефалита. М., 1990. 122 с.

Vereta L.A., Vorob`eva M.S. Natural heterogeneity and aim-directed selection of strains of the tick-borne encephalitis virus. M., 1990. 122 p.

16. Смородинцев А.А., Дубов А.В. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика // Л., 1986. 232 с.

Smorodintsev A.A., Dubov A.V. Tick-borne encephalitis and vaccine prevention. L., 1986. 232 p.

17. Ткачев С.Е., Митрофанова Е.Э., Максимова Т.Г. и др. Сравнительный анализ защитного эффекта ДНК-вакцин с различными генами клещевого энцефалита // Иммунология. 2000. (3). 26–29.

Tkachev S.E., Mitrofanova E.E., Maksimova T.G. et al. The comparative analysis of protective effect of DNA-vaccines with various genes of the tick-borne encephalitis // Immunologiya. 2000. (3). 26–29.

18. Leonova G.N., Ternovoi V.A., Pavlenko E.V. et al. Evaluation of vaccine Encepur® Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis // Vaccine. 2007. 25. 895–901.

19. Takashima I., Hayasaka D., Goto A. et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis (TBE) and phylogenetic analysis of TBE viruses in Japan and Far Eastern Russia // J. Infect. Dis. 2001. 54. 1–11.

20. Ternovoi V.A., Protopopova E.V., Chaurov E.V. et al. Novel variant of tick-borne encephalitis virus, Russia // Emerg. Infect. Dis. 2007. 13. (10). 1574–1578.

21. Leonova G.N., Pavlenko E.V. 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). 2899–2904.

22. Брико Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации // Вакцинация. 2000. 5. (11). <http://medi.ru/doc/15b1101.htm>.

Briko N.I. Criteria of vaccination effectiveness assessment // Vaksinatziya. 2000. 5. (11). <http://medi.ru/doc/15b1101.htm>.

23. Kunz C.H., Heinz F., Hofmann H. Immunogenicity and reactogenicity of a highly purified vaccine against tick-borne encephalitis // J. Med. Virol. 1980. 6. 103–109.

24. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссль А., Кундт М. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита // Вопр. вирусол. 2008. 53. (2). 19–27.

Heinz F.X., Holzmann H., Essl A., Kundt M. Analysis of the efficiency of tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria // Vopr. virusol. 2008. 53. (2). 19–27.

25. Профилактика клещевого вирусного энцефалита. Сан.-эпид. правила СП 3.1.3.2352-07. М., 2008.

Tick-borne encephalitis prevention. Sanitary and epidemiologic rules and regulations SP 3.1.3.2352-07. M., 2008.

26. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination // Arch. Virol. 2004. 18. 201–205.

27. Медуницин Н.В. Побочное действие вакцин // Биопрепараты. 2001. (3). 10–12.

Medunitsin N.V. Side effect of vaccines // Biopreparaty. 2001. (3). 10–12.

## VACCINAL PREVENTION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN THE PAST, PRESENT AND FUTURE

Galina Nikolaevna Leonova

Institute of Epidemiology and Microbiology SB RAMS 690087, Vladivostok, Selskaya str., 1

In the present report the history of creation of vaccinal preparations against the tick-borne encephalitis is shown. The last achievements of immune response studying at persons vaccinated against tick-borne encephalitis by different vaccines are presented in a comparative estimation. The concepts of antibodies avidity, level of protective antibodies titer and immunological memory have been given that is significant for the revaccination dates determination.

**Key words:** tick-borne encephalitis, history of vaccinal prevention, antibodies avidity, protective antibodies titer.

Leonova G.N. – doctor of medical sciences, professor, head of the laboratory for tick-borne encephalitis, e-mail: [galinaleon@mail.primorye.ru](mailto:galinaleon@mail.primorye.ru)