

Изучение протективных свойств вакцин против вирулентных штаммов вируса клещевого энцефалита трех генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского (Экспериментальное исследование)

О.С. Афонина¹ (Afonina@expmed.ru), О.А. Бархалев¹, К.А. Саркисян¹, М.С. Воробьева¹, А.А. Мовсесянц¹, Ю.В. Олефир¹, А.П. Пирожков², М.Н. Писцов², М.Н. Сахаров², Д.А. Кутаев²

¹ ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

² 48 Центральный научно-исследовательский институт Минобороны РФ, г. Сергиев Посад

Резюме

Проведены исследования и представлена сравнительная характеристика протективных свойств вакцин КЭ отечественного и зарубежного производства при иммунизации линейных мышей BALB/c в стандартном опыте оценки показателя иммуногенной активности в отношении вирулентных штаммов вируса КЭ трех генотипов: генотип 1 – штамм «Софьин», генотип 2 – штамм «Абсеттаров», генотип 3 – штамм «Лесопарк».

Полученные результаты представляют значительный интерес в отношении оценки эффективности и взаимозаменяемости вакцин для профилактики КЭ на территориях природных очагов заболевания в РФ.

В настоящее время в циркуляции возбудителя в РФ преобладают штаммы вируса КЭ сибирского подтипа (генотипа) – более 70% вирулентных штаммов вируса КЭ, выделяемых в природных очагах Урала, Сибири, Забайкалья.

В исследованиях на мышах линии BALB/c не выявлено существенных различий в показателях протекции (МИД50 и ПР50) против вирулентных штаммов вируса КЭ трех генотипов – дальневосточного, европейского и сибирского для трех вакцин: «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная сухая» (производства ФНИЦ им. М. Чумакова по исследованиям и разработкам иммунобиологических препаратов, Москва), ЭнцеВир (производства ФГУП НПО «Микроген»), ФСМЕ-Иммун (производства Бакстер АГ, Австрия). Вакцины показали высокие защитные (протективные) свойства в отношении 3 генотипов вируса КЭ. Выявлена более низкая протективная активность вакцины «Энцелпур» (производства «Новартис Вакцинс энд Диагностикс ГмбХ и Ко. КГ», Германия) штаммов ВКЭ 1 и 3 генотипов. Полученные результаты подтверждают ранее проведенные исследования по изучению гуморального ответа у мышей BALB/c в опытах при двукратной и трехкратной иммунизации.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, вакцинация, генотипы вируса КЭ

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)

O.S. Afonina¹ (Afonina@expmed.ru), O.A. Barkhaleva¹, K.A. Sarkisyan¹, M.S. Vorobieva¹, A.A. Movsesyants¹, Yu.V. Olefir¹, A.P. Pirozhkov², M.N. Piscov², M.N. Saharov², D.A. Kutaev²

¹ Federal State Budget Institute «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² 48th Central Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian, Sergiev Posad

Abstract

Researches and presents comparative characteristics of protective properties of vaccines EC domestic and foreign production by immunization line BALB/c mice in a standard experiment for estimating the immunogenic activity against virulent strains of TBE virus three genotypes: genotype 1 – the strain «Sofin», genotype 2 – strain «Absettarov», genotype 3 – strain «Lesopark».

The results are of considerable interest in the evaluation of the efficiency and interchangeability of vaccines for the prevention of TBE in areas of natural foci of the disease in Russia.

Currently, the circulation of the pathogen in the Russian Federation dominated by the TBE virus strains Siberian subtype (genotype) – more than 70% of virulent strains of TBE virus released into the natural foci of the Urals, Siberia, the Trans-Baikal.

In studies on mice of BALB/c did not reveal significant differences in terms of protection (MID50 and DT50) against virulent strains of TBE virus three genotypes – the Far East, Europe and Siberia for three vaccines: «The vaccine encephalitis culture purified concentrated dry» (production Mikhail Chumakov Federal Research Centre for Research and Development of Immunobiological Preparations, Moscow), EntseVir (production Federal State Unitary Enterprise «Scientific and Production Association «Microgen»,

FSME-Immun (Baxter AG production, Austria). Vaccines have shown good protection (protective) properties against 3 genotypes of TBE virus. Revealed a lower protective activity of vaccines Entsepur (manufactured by Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG, Germany) strains of TBE 1 and 3 genotypes. These results confirm earlier studies to study the humoral response in mice BALB/c in the experiments with double and triple immunization.

Key words: tick-borne encephalitis, vaccination, genotypes of TBE virus

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) в течение многих лет остается серьезной проблемой отечественного здравоохранения, несмотря на значительные достижения в создании эффективных вакцинных препаратов, применяемых в природных очагах КЭ. Ежегодно в России, по данным Роспотребнадзора, регистрируется более 2 тыс. больных с диагнозом «клещевой энцефалит». Для вакцинации и ревакцинации населения в природных очагах инфекции ежегодно используется более 3 млн доз различных вакцин КЭ, зарегистрированных в РФ. [1 – 3].

На основании достаточно большого количества публикаций по молекулярно-генетическим исследованиям вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) в России и за рубежом, к настоящему времени штаммы ВКЭ подразделяются на три основных подтипа (генотипа): дальневосточный – генотип 1, европейский – генотип 2 и сибирский – генотип 3. На Урале, в Западной и Восточной Сибири, Забайкалье, некоторых регионах европейской части России в настоящее время доминирует сибирский генотип. Штаммы этого генотипа составляют более 70% среди выделенных из клещей и от больных КЭ штаммов ВКЭ [2, 4 – 6].

В последние годы в Забайкалье также выявлена и изучена группа штаммов ВКЭ, отличающихся по своим генетическим характеристикам от известных генотипов. Кроме того, имеется информация о выявлении в Забайкалье так называемых политипных изолятов ВКЭ, обладающих генетическими маркерами нескольких генотипов [2, 3, 7 – 9].

Для вакцинации населения (взрослых и детей) в России зарегистрированы и применяются пять отечественных и четыре зарубежных вакцины КЭ, сходных по показателям безопасности и иммунологической эффективности, но различающихся по по генотипу производственного штамма. Для отечественных вакцин используются штаммы ВКЭ дальневосточного подтипа (генотип 1 – штаммы «Софьин» и № 205), для зарубежных – штаммы европейского подтипа (генотип 2 – штаммы «Нейдорфл» и К-23) [1, 10 – 12].

Проблема значимости штаммовой генетической гетерогенности современных вакцин КЭ по отношению к доминирующим в природной циркуляции штаммам ВКЭ сибирского генотипа до настоящего времени не решена. В последние годы обращает на себя внимание выявление лабораторно подтвержденных случаев заболевания КЭ среди лиц, привитых вакцинами КЭ, различающимися по генотипу производственного штамма.

У лиц, вакцинированных и заболевших КЭ, инфекция, как правило, протекает в лихорадочной форме, однако регистрируются также очаговые формы, которые в единичных случаях заканчиваются летальным исходом, чаще – у привитых пожилых при нарушении сроков ревакцинаций, регламентированных Инструкциями по медицинскому применению вакцины. Важно подчеркнуть, что при вирусологическом исследовании аутопсийного материала умерших ранее привитых больных удавалось выделять штаммы вируса КЭ, относящиеся к сибирскому генотипу вируса [7, 9, 13 – 15].

Цель работы – экспериментальное изучение протективной активности четырех вакцин КЭ отечественного и зарубежного производства (зарегистрированных в России) на линейных мышах BALB/c в отношении вирулентных штаммов вируса КЭ трех генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского.

Материалы и методы

1. Вакцины

Для иммунизации линейных мышей BALB/c, использовали серии вакцин против КЭ отечественного и зарубежного производства:

«ЭнцеВир» культуральная инактивированная очищенная концентрированная сорбированная вакцина КЭ, производитель: ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России;

«Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная сухая» **культуральная инактивированная очищенная концентрированная сухая вакцина КЭ**, производитель ФНИЦ им. М. Чумакова по исследованиям и разработкам иммунобиологических препаратов, Москва;

«ФСМЕ-Иммун» культуральная инактивированная очищенная концентрированная с адьювантом вакцина КЭ, производитель: «Бакстер АГ», Австрия;

«Энцекур-взрослый» культуральная инактивированная очищенная цельновирионная, сорбированная вакцина КЭ, производитель: «Новartis Вакцинс энд Диагностикс ГмбХ и Ко.КГ», Германия;

Характеристика вакцин КЭ, использованных в экспериментах, по средним показателям результатов многолетнего контроля качества серий в соответствии с требованиями нормативной документации (НД) представлена в таблице 1.

2. Вирулентные штаммы вируса КЭ

В исследованиях использовали три вирулентных штамма вируса КЭ различных генотипов: дальневосточный – «Софьин» (генотип 1), европейский –

Таблица 1
Характеристика вакцин КЭ, зарегистрированных в РФ

Показатель качества в соответствии с требованиями действующей НД	Название препарата Учреждение-изготовитель			
	«Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сухая» ФГУП предприятие ИПВЭ им. М.П.Чумакова РАМН, Россия	«ЭнцеВир» ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России	«ФСМЕ-Иммун» Компания «Бакстер-вакцины», Австрия	«Энцекур», Компания «Новартис вакцины», Германия
1. Штамм вируса КЭ	«Софьин» - генотип 1	№ 205- генотип 1	«Neud rfl»- генотип 2	«К-23»- генотип 2
2. Антиген «ВКЭ» (вирус клещевого энцефалита), активный компонент	титр в ИФА не менее 1:128	От 0,6мкг до 3,0мкг/0,5мл	2,38 мкг/0,5 мл	1,5мкг/0,5мл
3. Альбумин человека - стабилизатор (мг/0,5мл)	0,20 – 0,30	0,50	0,50	- не применяется в производстве вакцины
4. Алюминия гидроксид – адьювант (мг/0,5мл)	0,27 – 0,53	0,30 – 0,50	1,00	1,00
5. Сахароза стабилизатор (мг/0,5мл)	37,0 – 38,0	20,0 – 30,0	20,0	20– 30
6. Специфическая активность по МИД ₅₀ : от 0,001 до 0,017 мл; тест-штамм «Абсеттаров» вируса КЭ (согласно НД)	0,006 ± 0,001	0,005 ± 0,01	0,003 ± 0,001	0,01 ± 0,01

«Абсеттаров» (генотип 2), сибирский – «Лесопарк» (генотип 3).

Исходная характеристика вирулентных штаммов вируса КЭ, использованных в экспериментах, представлена в таблице 2.

На базе «48 ЦНИИ» Минобороны России проводились работы с вирулентными штаммами вируса КЭ:

- вводились штаммы вируса КЭ мышам BALB/c для определения инфекционной активности;
- вводилась летальная доза вируса КЭ иммунизированным и контрольным мышам BALB/c с последующим учетом заболевших (павших) мышей;
- определялись: реальная летальная доза ВКЭ (РЛД₅₀), протективного разведения (ПР₅₀)

Таблица 2.
Характеристика штаммов вируса КЭ, использованных в экспериментах по изучению иммуногенности вакцин КЭ

Вирус/штамм	Место и год выделения	Источник выделения	Количество в/м пассажей на аутбредных белых мышях, масса 7 – 8 г. до начала эксперимента	Номер в ГенБанке	Подтип (генотип)
Софьин	Приморский край, Россия, 1937	мозг больного ВКЭ, клонированный	М x М6	GU121963	Дальневосточный, генотип 1
Абсеттаров	Ленинградская обл., Россия, 1951	Кровь больного ВКЭ	М x М7	AF091005	Европейский, генотип 2
Лесопарк	Новосибирск, 1986	I.persulcatus	М x М4	GU121966	Сибирский, генотип 3

Примечание: М – пассажи через мозг мышей (Мх – количество пассажей, сделанные авторами штаммов до передачи в лабораторию «48 ЦНИИ» МО РФ).

и минимальной иммунизирующей дозы (МИД₅₀) вакцин КЭ.

Иммунизация мышей линии BALB/c, расчет показателей иммуногенной активности по результатам учета заболевших и павших иммунизированных вакцинами КЭ и контрольных мышей проводились на базе ЦЭК МИБП ФГБУ «НЦЭСМП».

3. Лабораторные животные

Использовались мыши беспородные массой тела 9 – 10 г и мышей линии BALB/c массой тела 14 – 16 г. Пассирование штаммов для накопления вируса КЭ осуществлялось на беспородных мышках, для исследований иммуногенности вакцин КЭ использовались мыши линии BALB/c. Применялась схема иммунизации мышей, изложенная в Европейской фармакопее и применяемая за рубежом с целью получения объективного материала для сравнительной оценки защитных свойств вакцин КЭ различного происхождения [1].

4. Методы исследования

Определение инфекционной активности штаммов вируса КЭ

В работе использовали метод определения титра вируса КЭ (инфекционная активность) для нелинейных мышей при внутримозговом (в/м) и для мышей линии BALB/c при внутрибрюшинном (в/б) заражении. Метод в/м введения вируса беспородным мышам использован для подтверждения исходного инфекционного титра изучаемых штаммов в IgЛД₅₀/мл. Метод в/б введения вируса мышам линии BALB/c применяется при оценке иммуногенности вакцин КЭ для определения инфекционной активности штамма вируса КЭ (табл. 3):

При этом определялись следующие показатели:

- а) инфекционная активность вируса (титр при в/б и в/м ведении) и летальная доза (ЛД₅₀);
- б) реальная летальная доза вируса (РЛД₅₀) при в/б иммунизированных мышей.

Определение иммуногенной активности вакцин клещевого энцефалита

Использовали на 1 иммунизацию по 6 ампул/шприцев вакцины. Готовили разведения каждой испытуемой вакцины КЭ: 1:5; 1:25; 1:125; 1:625. Для разведений вакцины использовали по четыре стерильные пробирки, в каждую пробирку вносили 12 мл среды 199 с 0,1% гидролизата лактальбумина. В первую пробирку для получения

разведения 1:5 вносили 3 мл вакцины. После тщательного перемешивания из первой пробирки отбирали 3 мл и переносили в следующую пробирку, таким образом, получали последовательные разведения от 1:5 до 1:625. Для повторной иммунизации готовили новые разведения вакцины.

Схема иммунизации

Мышей линии BALB/c иммунизировали разведениями вакцин КЭ от 1:5 до 1:625 подкожно (п/к), двукратно с интервалом 7 суток между первой и второй иммунизацией. Объем вводимого инокулята составлял 0,2 мл. На каждое разведение использовали по 10 мышей. Параллельно формировали контрольную группу мышей BALB/c для подтверждения РЛД₅₀ каждого из штаммов вируса КЭ.

ЛД₅₀ рассчитывали, исходя из ранее установленного титра для каждого из штаммов, и вводили мышам BALB/c на 14 сутки, после второй иммунизации. Параллельно мышам контрольной группы вводили разведения культуры вируса генотипов 1, 2 и 3.

За животными проводили наблюдение в течение 21 суток. Мышей, павших в течение первых трех суток после заражения, исключали из опыта. Через 21 день наблюдения проводили расчеты РЛД₅₀, ПР₅₀ и определение МИД₅₀ исследуемых вакцин.

Определение инфекционной активности штаммов вируса КЭ трех генотипов (титры в 0,25 мл ЛД₅₀) при внутрибрюшинном заражении иммунизированных мышей проводили по методу Рида и Менча.

ПР₅₀ и МИД₅₀ рассчитывали по формулам, согласно нормативной документации на использованные в исследовании вакцины КЭ.

Результаты и обсуждение

При исследовании защитных свойств четырех вакцин КЭ отечественного и зарубежного производства получены следующие результаты (табл. 4).

По итогам эксперимента РЛД₅₀ для штаммов вируса КЭ «Софьин», «Абсеттаров» соответствуют предельному значению, указанному в НД (от 100 до 3500 ЛД₅₀), поэтому установленные в экспериментах значения ПР₅₀ и МИД₅₀ могли быть приняты для анализа защитных свойств испытуемых вакцин. Значение РЛД₅₀ штамма «Лесопарк» (10 000 ЛД₅₀) превышает лимит, предусмотренный в НД.

Наиболее низкие значения ПР₅₀ и предельные значения МИД₅₀ установлены для вакцины «Энцепур»: полное отсутствие защитных свойств при использовании штамма «Софьин» и «Абсеттаров»

Таблица 3.

Инфекционная активность штаммов вируса КЭ при в/б заражении мышей BALB/c

Название штамма	ЛД ₅₀ Ig/мл
Софьин	7,2
Абсеттаров	7,2
Лесопарк-11	8,2

Таблица 4.

Иммуногенная (протективная) активность вакцин КЭ (ПР50 и МИД50) в отношении штаммов вируса КЭ различных генотипов в опытах иммунизации мышей линии BALB/c

Штамм, использованный для заражения	Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сухая			ЭнцеВир			ФСМЕ-Иммун			Энцекур		
	РЛД ₅₀	ПР ₅₀	МИД ₅₀ , мл	РЛД ₅₀	ПР ₅₀	МИД ₅₀ , мл	РЛД ₅₀	ПР ₅₀	МИД ₅₀ , мл	РЛД ₅₀	ПР ₅₀	МИД ₅₀ , мл
Софьин	177,8	1:39,81	0,005	177,8	1:39,81	0,005	177,8	1:14,12	0,014	177,8	1:1:5	0
Абсеттаров	1778	1:15,14	0,002	1778	1:44,67	0,004	2238	1:125,9	0,001	2238	1:15,84	0,012
Лесопарк	316,2	1:12,59	0,016	316,2	1:15,85	0,0013	10000	1:41,69	0,005	10000	1:6,92	0,028
Требования НД	РЛД ₅₀ = 100 – 3500 МИД ₅₀ = 0,001 – 0,017 мл											

(гомологичный для вакцины по генотипу) ПР₅₀ составил 15,84 и МИД₅₀ – 0,012 мл. При использовании штамма «Лесопарк» (сибирский генотип) выявлено предельно низкое значение ПР₅₀ которое составило 6,918, а значение МИД₅₀ превысило допустимый лимит (0,028 мл).

Испытания вакцины «ФСМЕ-Иммун» показали следующие результаты: с штаммом «Софьин» значения ПР₅₀ и МИД₅₀ оказались на пределе допустимых значений, с штаммом «Абсеттаров» (гомологичный вакцине генотип) отмечены высокие показатели иммуногенности: ПР₅₀ составил 125,9, МИД₅₀ – 0,001 мл. Обращает на себя внимание достаточная выраженность защитных свойств этой вакцины с штаммом «Лесопарк» (сибирский генотип): ПР₅₀ составил 41,69 и МИД₅₀ – 0,005 мл при РЛД₅₀ равном 10000 ЛД₅₀.

Для отечественных вакцин «ЭнцеВир» и «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная сухая» установлены выраженные защитные свойства против штаммов «Софьин», «Абсеттаров» – МИД₅₀ составил соответственно 0,005 и 0,004 мл; с некоторым снижением для штамма «Лесопарк» (МИД₅₀ – 0,013 мл), однако в пределах лимита.

Таким образом установлено, что вакцина КЭ «ФСМЕ-Иммун» обладает выраженными защитными свойствами по отношению к штамму «Абсеттаров», который является гомологичным по генотипу штамму вируса КЭ «Нейдорфл», используемому в производстве этой вакцины. Для вакцины «ФСМЕ-Иммун» установлены также высокие защитные свойства при заражении штаммами генотипов: дальневосточный (штамм «Софьин»)

Таблица 5.

Сравнительный анализ иммуногенной активности (МИД50) и уровня гуморального иммунитета (титры антител к ВКЭ в РТГА) в отношении штаммов КЭ различных генотипов

Штамм Вакцина	Софьин			Абсеттаров			Лесопарк		
	РТГА при иммунизации		МИД ₅₀ , мл	РТГА при иммунизации		МИД ₅₀ , мл	РТГА при иммунизации		МИД ₅₀ , мл
	двукратная	трехратная		двукратная	трехратная		двукратная	трехратная	
Вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сухая	1:14	1:78	0,005	1:17	1:42	0,002	1:7	1:40	0,016
ЭнцеВир	1:83	1:142	0,005	1:55	1:148	0,004	1:16	1:58	0,013
ФСМЕ-Иммун	1:55	1:158	0,014	1:60	1:115	0,001	1:64	1:110	0,005
Энцекур	0	1:6	Не определяется	1:10	1:22	0,012	1:6	1:16	0,028

Примечание: Допустимый НД лимит показателя МИД50: 0,001 – 0,017.

и сибирский («Лесопарк»), при завышенном содержании ВКЭ в РЛД₅₀ (для штамма «Лесопарк» – более 10 000 ЛД₅₀). Для отечественных вакцин «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная сухая» и «ЭнцеВир» установлены выраженные защитные свойства по МИД₅₀ (в пределах от 0,001 мл до 0,017 мл) к штаммам, использованным в испытаниях.

Ранее в эксперименте по изучению гуморального ответа у иммунизированных мышей Balb/c к антигенам этих же генотипов ВКЭ было показано, что вакцины «ЭнцеВир», «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная сухая» и «ФСМЕ-Иммун» достаточно активны по стимулированию гуморального иммунитета против штаммов дальневосточного, европейского и сибирского генотипов ВКЭ. Вакцина «ЭнцеВир», судя по уровню гуморального иммунитета, показала достоверно низкие результаты по отношению ко всем вышеуказанным генотипам.[1] (табл. 5).

Выводы

1. В опытах на мышах линии BALB/c определена высокая иммуногенная (протективная)

активность (оцениваемая по показателям ПР₅₀ и МИД₅₀) отечественных вакцин КЭ: «ЭнцеВир» и «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная сухая» и зарубежной вакцины «ФСМЕ-Иммун», вводимым по схеме 2 иммунизации с интервалом 7 дней, против штаммов вируса КЭ различных генотипов: европейского, дальневосточного и сибирского, при сходных или даже завышенных показателях РЛД₅₀.

2. Иммуногенная (протективная) активность вакцины «ЭнцеВир» оказалась значительно ниже показателей, установленных для отечественных вакцин КЭ и вакцины «ФСМЕ-Иммун», особенно при использовании штаммов: дальневосточного («Софьин») и сибирского («Лесопарк») генотипов.
3. Полученные результаты оценки специфической активности (иммуногенности) вакцин КЭ свидетельствуют о различиях в защитных свойствах вакцин КЭ по отношению к штаммам разных генотипов, о преобладании гомологичной защиты против штаммов, совпадающих по генотипу с вакцинными штаммами.

Литература

1. Афонина О.С., Терехина Л.Л., Бархалева О.А., Ладыженская И.П., Саркисян К.А., Воробьева М.С. Экспериментальное изучение перекрестного иммунного ответа на антигены штаммов вируса клещевого энцефалита разных генотипов у мыши BALB/c, иммунизированных различными вариантами вакцины КЭ. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2014; 5 (78): 88 – 96.
2. Воробьева М.С. Современное состояние вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. Владивосток. 2002: 166 – 169.
3. Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *Gen Virol*. 1999; 80 (Pt 1): 179-85.
4. Воробьева М.С. Клещевой энцефалит: нужны ли людям вакцины. Н.В. Медуницын, ред. Москва. 2006: 134 – 141.
5. Злобин В.И., Мамаев Л.В., Джиоев Ю.П., Козлова И.В. Генетические типы вируса клещевого энцефалита. *Журнал инфекционной патологии*. 1996; 4: 13 – 17.
6. и др. Генетические типы вируса клещевого энцефалита. *Журнал инфекционной патологии*. 1996; 4: 13 – 17.
7. Злобин В.И., Демина Т.В., Мамаев Л.В., Бутина Т.В., Беликов С.И., Горин О.З., и др. Анализ генетической variability штаммов вируса клещевого энцефалита по первичной структуре фрагмента гена белка оболочки Е. *Вопросы вирусологии*. 2001; 1: 13 – 16.
8. Есюнина М.С. Длительность постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у лиц с нарушением схемы иммунизации. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2013; 1 (68): 89 – 92.
9. Карань Л.С., Маленко Г.В., Бочкова Н.Г., Левина Л. С., Ливанова Г. П., Колясникова Н. М. и др. Применение молекулярно-генетических методик для изучения структуры штаммов вируса клещевого энцефалита. *Бюллетень СО РАМН*. 2007; 4: 34 – 40.
10. Морозова О.В., Бахвалова В.Н., Потапова О.Ф., Гришечкин А.Е. «Анализ соответствия четырех вакцинных штаммов современным изолятам вируса клещевого энцефалита сибирского типа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2012; 5 (66): 3 – 10.
11. Козлова И.В., Злобин В.И., Воробьева М.С., Верхозина М.М. Экспресс-диагностика и экстренная профилактика иксодовых клещевых инфекций. Москва. 2009: 214.
12. Мельникова Е.А. Реакция гемагглютинации и торможения гемагглютинации. Арбовирусы (методы лабораторных и полевых исследований). Под ред. С.Я. Гайдамович. Москва. 1986: 126 – 135.
13. Orlinger K.K., Hofmeister Y., Fritz R., Holzer S.W., Falkner F.S., Unger B. et al. Tick-borne encephalitis vaccine based on the European prototype strain induced active cross-neutralization antibodies in human. *J. of infectious Diseases*. 2011; 203: 1556 – 1564.
14. Погодина В.В., Карань Л.С., Колесникова Н.М., Левина Л.С., Маленко Г.В., Гамова Е.Г. и др. Эволюция клещевого энцефалита и проблема эволюции возбудителями. *Вопросы вирусологии*. 2007; 5: 16 – 21.
15. Погодина В.В., Карань Л.С., Колесникова Н.М., Романенко В.В., Гамова Е.Г., Левина Л.С. и др. Изменение клещевого энцефалита и эволюции популяций возбудителя за 70-летний период. *Дальневосточный Журнал инфекционной патологии*. 2007; 11: 103.
16. Погодина В.В., Герасимов С.Г., Левина Л.С., Маленко Т.В., Колясникова Н.М. К проблеме генетического несоответствия вакцинных штаммов и природных вариантов вируса клещевого энцефалита – практические аспекты. *Инфекция и иммунитет*. 2012; 2: 1 – 2.

References

1. Afonina O.S., Terehina L.L., Barhaleva O.A., Ladyzhenskaja I.P., Sarkisjan K.A., Vorob'eva M.S. Experimental study of cross-immune response to TBE virus antigens different genotypes strains in myshe Balbi/c immunized with different variants of tick-borne encephalitis vaccine. *Epidemiologija i vakcinoprofilaktika*. [Epidemiology & Vaccinal Prevention]. 2014; 5 (78): 88 – 96 (in Russian).
2. Vorob'eva M.S. Current status of vaccination encephalitis. Vladivostok. 2002: 166 – 169 (in Russian).
3. Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *Gen Virol*. 1999; 80 (Pt 1): 179 – 85.
4. Vorob'eva M.S. Tick-borne encephalitis: Do people need vaccines. Ed.: N.V. Medunicyn. Moscow; 2006: 134 – 141 (in Russian).
5. Zlobin V.I., Mamaev L.V., Dzhioev Ju.P., Kozlova I.V. Genetic types of viral encephalitis. *Zhurnal infekcionnoj patologii*. [Journal of Infectious Pathology]. 1996; 4: 13 – 17 (in Russian).
6. Zlobin V.I., Demina T.V., Mamaev L.V., Butina T.V., Belikov S.I., Gorin O.Z. et al. Analysis of the genetic variability of the virus strains of tick-borne encephalitis in the primary structure of the coat of protein gene fragment E. *Voprosy virusologii*. [Problems of Virology]. 2001; 1: 13 – 16 (in Russian).
7. Esjunina M.S. The duration of post-vaccination immunity to the virus encephalitis in people with impaired immunization schedule. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. [Epidemiology & Vaccinal Prevention]. 2013; 1 (68): 89 – 92 (in Russian).
8. Karan' L.S., Malenko G.V., Bochkova N.G., Levina L.S., Livanova G.P., Kolyasnikova N.M. et al. The use of molecular genetic techniques to study the structure of tick-borne encephalitis virus strains. *Bjulleten' SO RAMN*. [Bulletin of the Siberian otdelenichya Russian Academy of Medical Sciences]. 2007; 4: 34 – 40 (in Russian).

9. Morozova O.V., Bahvalova V.N., Potapova O.F., Grishechkin A.E. Analysis of the conformity of the four vaccine strains contemporary isolates of the virus encephalitis Siberian type.. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. [Epidemiology & Vaccinal Prevention]. 2012; 5 (66): 3 – 10 (in Russian).
10. Kozlova I.V., Zlobin V.I., Vorob'eva M.S., Verhozina M.M. Express diagnostics and emergency prevention Ixodes tick-borne infections. Moscow. 2009: 214 (in Russian).
11. Mel'nikova E.A. Hemagglutination reaction and hemagglutination inhibition. Arboviruses (methods of laboratory and field studies). Ed.: S.Ya. Gajdamovich. Moscow. 1986: 126 – 135 (in Russian).
12. Orlinger K.K., Hofmeister Y., Fritz R., Holzer S.W., Falkner F.S., Unger B. et al. Tick-borne encephalitis vaccine based on the European prototype strain induced active cross-neutralization antibodies in human. J. of infectious Diseases. 2011; 203: 1556 – 1564.
13. Pogodina V.V., Karan' L.S., Kolesnikova N.M., Levin L.S., Malenko G.V., Gamova E.G. Evolution of tick-borne encephalitis and the problem of the evolution of pathogens. Voprosy virusologii. [Problems of Virology]. 2007; 5: 16 – 21 (in Russian).
14. Pogodina V.V., Karan' L.S., Kolesnikova N.M., Romanenko V.V., Gamova E.G., Levina L.S. et al. Changing the tick-borne encephalitis and the evolution of populations of the pathogen for the 70-year period. Dal'nevostochnyj Zhurnal infekcionnoj patologii. [Far East Journal of Infectious Pathology] 2007; 11: 103 (in Russian).
15. Pogodina V.V., Gerasimov S.G., Levina L.S., Malenko T.V., Koljasnikova N.M. On the problem of genetic discrepancy h vaccine strains and natural variants of the virus encephalitis – practical aspects Infekcija i immunitet. [Infection and Immunity]. 2012; 2: 1 – 2 (in Russian).

КОРОТКОЙ СТРОКОЙ

Подострый склерозирующий панэнцефалит – угрожающее жизни осложнение после кори – встречается чаще, чем считалось ранее

Сотрудники Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (University of California, Los Angeles – UCLA) провели ретроспективное исследование с целью выявления рисков возникновения подострого склерозирующего панэнцефалита (ПСПЭ)* после перенесенной кори. Были проанализированы случаи ПСПЭ в Калифорнии в 1998 – 2016 годах. Было выявлено 17 случаев ПСПЭ. Соотношение мальчиков и девочек среди заболевших – 2,4:1. В двенадцати случаях (71%) дети болели корью до достижения 15-месячного возраста. Диагностировался ПСПЭ в среднем в возрасте 12 лет (от 3 – 35 лет). В 1988 – 1991 годах заболеваемость ПСПЭ среди детей, перенесших корь в возрасте менее пяти лет был 1:1367 и 1:609 для детей, болевших корью в возрасте менее 12 месяцев

«Это пугающий сюрприз, – сказал один из авторов работы специалист по детским инфекциям профессор UCLA Джеймс Черри. – Необходима массовая вакцинация с созданием коллективного иммунитета, чтобы защитить детей, которым противопоказано введение противокоревой вакцины, и, следовательно, с наиболее высоким риском возникновения подострого склерозирующего панэнцефалита. Прежде всего, это дети с ослабленной иммунной системой или младенцы, не достигшие возраста, когда они могут быть привиты. Мы надеемся, что родители здоровых детей не станут отказываться от прививок, поскольку научные данные подтверждают их безопасность и пользу. Кроме того, не стоит отправляться с непривитыми детьми в страны, эндемичными по кори, такими как Филиппины и страны Европы».

«Антипрививочные настроения распространены сейчас, например, в Техасе, и есть опасения, что там может возникнуть вспышка кори, – предупреждает доктор Питер Хотез, эксперт в области инфекционных заболеваний. – Когда уровень охвата вакцинации становится ниже 90 – 95% для такой заразной инфекции, как корь, болезнь возвращается. Даже без развития ПСПЭ корь может стать причиной смерти или вызвать энцефалит. Мы должны прививать детей или будем страдать от последствий».

Источник: Subacute Sclerosing Panencephalitis: the Devastating Measles Complication is More Common than We Think. Session: Oral Abstract Session: Vaccines, Vaccine Preventable Disease, and their Impact, 916. ID Week, 2016

*Подострый склерозирующий панэнцефалит чаще встречается у детей, перенесших корь до двухлетнего возраста. ПСПЭ развивается через несколько лет после заболевания и обычно после нескольких месяцев приводит к деменции. Для него характерен высокий титр противокоревых антител в сыворотке и спинномозговой жидкости.

В США ежегодно регистрируется менее 10 случаев этой редкой болезни. Заболеваемость резко снизилась после введения противокоревой вакцинации. Анамнез в большинстве случаев типичен: корь в раннем детстве (до 2 лет), латентный период в течение 6 – 8 лет, затем нарастающие неврологические расстройства. В 85% случаев диагноз ставится в возрасте 5 – 15 лет.