

Динамика эпидемической ситуации по клещевому энцефалиту на Дальнем Востоке

Г.Н. Леонова (galinaleon41@gmail.com)

ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова», г. Владивосток

Резюме

Представлен сравнительный анализ заболеваемости и летальности при клещевом энцефалите (КЭ) на юге Дальневосточного региона России в 1980 – 2014 годах. С 2008 по 2014 год с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) исследовали 10 599 экз. присосавшихся клещей или лейкоцитарную фракцию крови ($n = 5561$) людей, которые указывали на факт присасывания клеща. Пробы крови и клещей, положительные в ИФА, дополнительно исследовали в ПЦР. Гиподиагностика случаев КЭ в 1980-х годах привела к заниженным показателям заболеваемости и искусственно завышенной летальности до 39% (в среднем 28%). В 1990-х годах наблюдался резкий подъем заболеваемости КЭ (средний показатель летальности 15,3%). В 2000-х годах отмечена тенденция к снижению числа заболевших и умерших (средний показатель летальности 6,3 – 10,5%). Показатель заболеваемости за 35-летний период наблюдения колебался от 0,85 до 9,88 на 100 тыс. населения, летальность составляла $14,8 \pm 0,7\%$. Степень эпидемической опасности по КЭ синхронно отражалась в частоте выявления антигена вируса КЭ у людей и у присосавшихся клещей. В годы высокой заболеваемости и летальности (в 2009 и 2010 гг.) выявляемость антигена в клещах и в крови людей достигала максимума. Выделение из крови этих пациентов трех штаммов вируса КЭ указывало на то, что только полноценный вирус, способный реплицироваться, предопределяет многообразие клинических форм инфекции.

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, антиген, ИФА, заболеваемость, летальность, Дальний Восток России

The Dynamics of the Epidemiological Situation of Tick-Borne Encephalitis in the Far East

G.N. Leonova (galinaleon41@gmail.com)

Federal State Budgetary Institution of a Science «Research Institute of Epidemiology and Microbiology named of G.P. Somov», Vladivostok

Abstract

We have presented a comparative analysis of morbidity and mortality in the tick-borne encephalitis (TBE) in the south of the Russian Far East in the period 1980 – 2014. In the period from 2008 to 2014 using the enzyme-linked immunoassay (ELISA) was examined 10,599 copies ticks or leukocyte fraction of blood ($n = 5561$) of people who indicate to the fact of tick bites. Blood samples and ticks positive in ELISA additionally examined by PCR and virus isolation. Under diagnosis of TBE cases in the 1980s resulted in lower figures morbidity and mortality artificially excessive to 39% (average 28%). In the 1990s there was a sharp rise in the incidence of TBE (median 15.3% mortality). In the 2000s there was a trend to a decrease in the number of cases and deaths (average case fatality rate of 6.3 – 10.5%). The incidence rate for 35-year follow-up period ranged from 0.85 to 9.88 per 100 thousand population, mortality was $14.8 \pm 0.7\%$. The degree of danger of the epidemic on TBE synchronously reflected in the rate of antigen detection of TBE virus in humans and ticks attached themselves. In the year's high morbidity and mortality (in 2009 and 2010) antigen detection in ticks and in human blood reached a maximum. Isolated from the blood of these patients three TBE virus strains indicated that only a complete virus capable of replicating determines the variety clinical forms of the infection.

Key words: tick-borne encephalitis virus, antigen, ELISA, morbidity, mortality, Far East Russia

Введение

Впервые в начале 1930-х годов на территории Приморского края (южная территория Дальнего Востока) невропатолог А.Г. Панов обратил внимание на новую, ранее неизвестную в медицине нейроинфекцию. Уже в 1935 году он назвал ее весенне-летним энцефалитом [1]. Начиная с открытия в 1937 году вируса клещевого энцефалита (КЭ) Л.А. Зильбером [2] на территории Дальнего Востока стала проводиться официальная регистрация этой инфекции. В настоящее время заболеваемость КЭ регистрируется более чем в 30 странах мира [3]. Вирус КЭ (рода *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*) широко распространен на Евразийском континенте. На основе генетической

структуры и антигенных свойств вирус КЭ подразделяют на три основных субтипа: дальневосточный, европейский и сибирский [4, 5]. Уровень различий в нуклеотидной последовательности генома вируса КЭ между этими субтипами может достигать до 20% [6]. Видимо, с высоким уровнем генетического разнообразия вируса КЭ связаны и его различия в патогенности для человека, которая для вируса КЭ европейского субтипа менее выражена [7], а по мере продвижения случаев заболевания на восток тяжесть течения инфекционного процесса и уровень летальности возрастают [8 – 10]. Сложилось стойкое представление о том, что на Дальнем Востоке классическая форма КЭ характеризуется особой тяжестью инфекционного

процесса с высокими показателями неблагоприятных исходов [9, 11].

Ранее нами была изучена молекулярно-генетическая характеристика полных геномов 35 штаммов вируса КЭ с разной степенью вирулентности для людей [12] и был сделан вывод, что случаи заболевания людей инаппарантной, стертой, лихорадочной и очаговыми формами с летальными исходами были вызваны штаммами вируса КЭ только дальневосточного субтипа [13]. Активность циркуляции различающихся по вирулентности штаммов вируса КЭ может предопределять разную эпизоотологическую напряженность природных очагов этой инфекции.

Цель исследования – провести сравнительный анализ заболеваемости и летальности при КЭ за последние 35 лет, показать различия по десятилетиям и установить связь показателей зараженности присосавшихся иксодовых клещей и проб крови людей после присасывания клещей с показателями летальности и заболеваемости КЭ.

Материалы и методы

Для сравнительного анализа заболеваемости КЭ использованы базы данных по формам статистической отчетности № 1 и № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» Центра госсанэпиднадзора (1980 – 2004 гг.) и Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае (2005 – 2014 гг.).

В 2008 – 2014 годах с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) обследовали каждого присосавшегося клеща ($n = 10\,599$) или лейкоцитарную фракцию крови ($n = 5561$) людей, которые указывали на факт присасывания клеща, но его утерали. Пробы крови и клещей, положительные в ИФА, дополнительно исследовали в ПЦР.

Каждого клеща гомогенизировали с помощью прибора TissueLyser LT (Qiagen Hilden, Германия). Антиген вируса КЭ в клещах и в лейкоцитарной фракции крови лиц после присасывания клеща определяли в ИФА согласно инструкции с использованием тест-системы «Векто-КЭ-антиген-стрип» (НПО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

В случаях положительных в ИФА результатов проб клещей и крови лиц с присасыванием клещей проводили изоляцию вируса КЭ на модели белых мышей двухсуточного возраста. Мышей заражали в мозг по 0,01 мл 10% суспензией клеща или лейкоцитарной фракцией крови. За развитием клинических симптомов наблюдали 14 дней. Затем проводили пассажи материала от больных мышей или от мышей с подозрением на инфекцию (слепые пассажи).

Выделение нуклеиновых кислот для ПЦР проводили из индивидуальных суспензий клещей (69 проб), лейкоцитарной фракции крови (66 проб) с использованием набора реагентов РНК/ДНК «РИБО-преп», а также с помощью набора «Реал-Бест экстракция 100», согласно инструкциям. Для

проведения ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) использовали амплификатор с флуоресцентной детекцией Rotor-Gene Q (Qiagen Hilden, Германия). Молекулярно-диагностические исследования проводили с помощью наборов реагентов серии «МультиПрайм» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Excel.

Результаты и обсуждение

Официально заболеваемость КЭ на южной территории Дальнего Востока России (Приморский край) стали регистрировать с 1937 года. Всего с 1937 по 2014 год зарегистрировано 5055 больных КЭ. В настоящий анализ заболеваемости КЭ включен 35-летний период (1980 – 2014 гг.), в который было зарегистрировано 2597 случаев КЭ, из которых 386 закончились летальным исходом (14,8%).

На рисунке 1 показана динамика заболеваемости и летальности при КЭ, которая значительно различалась по годам и десятилетиям.

Предстояло разобраться в причинах значительных колебаний показателей заболеваемости и летальности от КЭ на юге Дальнего Востока в этот период. Обращает на себя внимание первое десятилетие (1980 – 1989 гг.), когда на фоне низкой заболеваемости в отдельные годы летальность достигала невероятно высоких показателей (36 и 39%). В этот же период по всей территории России наметилась устойчивая тенденция повышения заболеваемости КЭ, на территории Приморского края заболеваемость удерживалась на предельно низких величинах (1,0 – 2,0 на 100 тыс. населения). Официально регистрировали только тяжело протекающие случаи КЭ, доля очаговых форм достигала 63%. В этот период [11] мы провели дополнительные исследования 616 парных сывороток крови жителей Приморского края и выявили недоучет 93 случаев острого КЭ (у 59 человек наблюдали 2-кратное, а в 34 случаях даже 4-кратное нарастание титров гемагглютинирующих антител). Выборочная регистрация случаев КЭ в 1980 годах повлекла за собой искажение истинной картины не только заболеваемости, но и показателей летальности, которая в это десятилетие в среднем достигла 28% (табл. 1).

В период второго десятилетия (1990 – 1999 гг.) наступило ухудшение эпидемической ситуации на всей очаговой территории Евразийского континента. Отмечено многократное увеличение показателей заболеваемости КЭ на территориях Западной и Восточной Сибири, в европейских областях и странах [14, 15]. Приморский край не стал исключением, заболеваемость КЭ достигла самых высоких показателей (рис. 1 и табл. 1). Было зарегистрировано 1386 случаев КЭ, 212 из которых закончились летальным исходом. Уровень заболеваемости в этот период наблюдения колебался от 3,8 до 9,88 на 100 тыс. населения, достигнув в 1998 году макси-

Рисунок 1.

Заболеваемость и летальность при клещевом энцефалите в Приморском крае в 1980 – 2014 годах

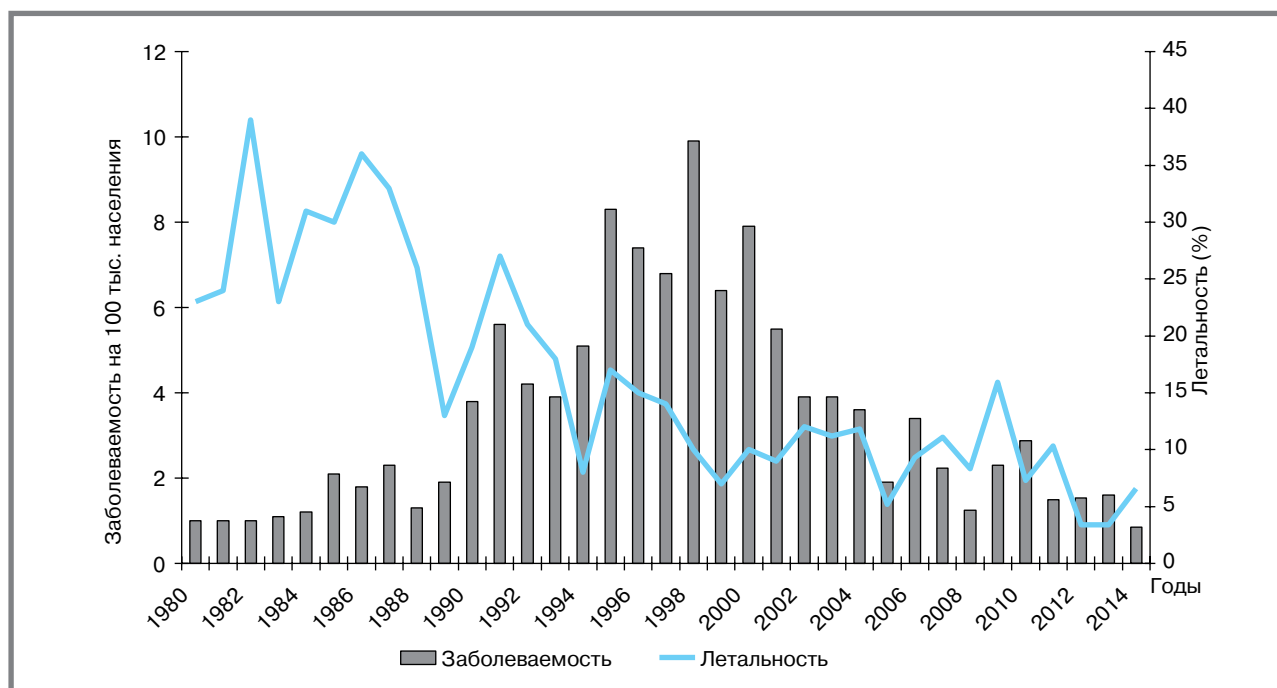


Таблица 1.

Динамика заболеваемости и летальности при клещевом энцефалите по десятилетиям (1980 – 2014 гг.)

Годы	Число пациентов с КЭ	Колебания показателей заболеваемости на 100 тыс. населения	Число летальных случаев	Средний показатель летальности (%)
1980 – 1989	303	1,0 – 2,1	85	28 ± 2,5
1990 – 1999	1386	3,8 – 9,88	212	15,3 ± 0,9
2000 – 2009	751	1,25 – 7,9	79	10,5 ± 1,1
2010 – 2014	157	0,85 – 2,88	10	6,3 ± 1,9
Всего	2597	0,85 – 9,88	386	14,8 ± 0,7

мального значения. Ухудшению эпидемической ситуации способствовали социальные факторы, разрушившие систему профилактики, в первую очередь вакцино- и серопротекции, а также лечения КЭ. Кроме того, для этого периода характерным было активное освоение лесопокрываемых территорий под садоводческие участки, что в значительной степени способствовало увеличению показателей заболеваемости среди жителей городов Приморского края. В то же время наряду с указанными неблагоприятными факторами в это десятилетие для верификации случаев КЭ мы стали внедрять новые методы диагностики, такие как ИФА, авторские способы по улучшению качества лабораторной диагностики [16, 17], что способствовало упорядочению показателей заболеваемости КЭ и летальности на изучаемой территории. Несмотря на высокие показатели заболеваемости, средний показатель летальности в это десятилетие снизился до 15,3%.

В третьем десятилетии (2000 – 2009 гг.), напротив, сложилась тенденция выраженного снижения

уровня заболеваемости КЭ, наименьшее значение отмечено в 2008 году – 1,25 на 100 тыс. населения. Но средний показатель заболеваемости ($3,8 \pm 2,0$ на 100 тыс. населения) оставался выше общероссийского (3,1 на 100 тыс. населения). Снизилась летальность, средний показатель составил 10,5%.

В последующие 5 лет (2010 – 2014 гг.) снижение заболеваемости КЭ продолжилось, в 2014 году отмечен ее самый низкий показатель (0,85 на 100 тыс. населения). Средний показатель летальности в эти годы составил 6,3% (см. рис. 1 и табл. 1).

Анализ заболеваемости КЭ в Приморском крае за последние 35 лет показал различия в эпидемической напряженности инфекции. Так, в 1980 году причиной высоких показателей летальности стали погрешности в регистрации случаев заболевания: гиподиагностика повлекла за собой увеличение показателей летальности в отдельных случаях до 39% [11]. К сожалению, эти показатели широко цитируются в литературе.

Мы обратились к истории изучения КЭ на Дальнем Востоке и обнаружили такие же «ножницы», когда в начальном периоде изучения этого заболевания невропатолог А.Г. Панов чаще регистрировал тяжелые очаговые формы КЭ, на этот факт было обращено внимание Л.Г. Татариновой в диссертационной работе [1]. По данным изучения КЭ в 1950-х годах автор приходит к мнению, что наряду с тяжелейшими формами заболевания, характерными для дальневосточного клещевого энцефалита, имеется значительное число больных со средней степенью тяжести и легким течением болезни, составляющим в общей сложности 74,9%. Средний показатель летальности в этот период составлял 20,8%.

В 1990-х годах заболеваемость КЭ резко возросла не только на территории Приморского края, но и на всей очаговой территории Евразийского континента. Характерным стало расширение ареала территорий, эндемичных по КЭ. В 1993 году появились ранее неизвестные очаги КЭ на острове Хоккайдо (Япония) [18], в 1998 – на острове Борнхольм (Дания) [14]. Практически вся территория Приморского края в этот период стала эндемичной по КЭ, случаи инфекции стали регистрировать в Хасанском районе, в Приханкайской низменности, где ранее КЭ не встречался. На фоне нарастания эпидемической активности КЭ улучшение качества лабораторной диагностики КЭ исключило несоответствие показателей заболеваемости и летальности в Приморском крае [16, 17]. В 2000-х годах на всех очаговых территориях Евразийского континента отмечена тенденция снижения показателей летальности и заболеваемости КЭ, которую многие исследователи связывают не только с влиянием природных факторов, но и с широким применением вакцинации против КЭ [19 – 21].

С 2008 по 2014 год мы изучали взаимосвязь основных показателей эпидемического процесса (заболеваемости и летальности) с показателями выявления антигена вируса КЭ в иксодовых клещ

ах и в крови людей после присасывания иксодовых клещей. На изменение активности вирусной популяции указывали колебания показателей заболеваемости и летальности. На рисунке 2 А можно видеть, что самый высокий уровень заболеваемости в этот период был отмечен в 2010 году (2,88 на 100 тыс. населения), а максимальные значения летальности – в 2009 году (15,9%).

В этот период с помощью ИФА мы проводили исследования по определению антигена вируса КЭ в клещах, присосавшихся к людям, а в случаях потери клеща антиген определяли в лейкоцитарной фракции крови пациентов. Всего нами исследованы 5561 проба крови и 10 599 экз. иксодовых клещей. Ежегодно антиген вируса КЭ почти в 3 раза чаще выявляли в крови людей, к которым присосались иксодовые клещи, по сравнению с клещами, которые были сняты с людей (табл. 2).

Частично пробы, положительные в ИФА (69 клещей и 66 проб крови), исследовали методом ПЦР-РВ, генетический маркер РНК вируса КЭ выявили только в 2-х случаях, изолировать вирус из этих проб не удалось. Кроме того, нам не удалось изолировать вирус из остальных положительных в ИФА единичных особей присосавшихся клещей, но из проб крови людей с укусом клеща мы выделили 3 штамма вируса КЭ (2 – в 2009 г. и один – в 2010 г.). Это были годы наибольшей эпидемической активности КЭ, когда заболеваемость составляла 2,3 и 2,88 на 100 тыс. населения, а летальность соответственно – 15,9 и 7,3%, (рис. 2 А, Б).

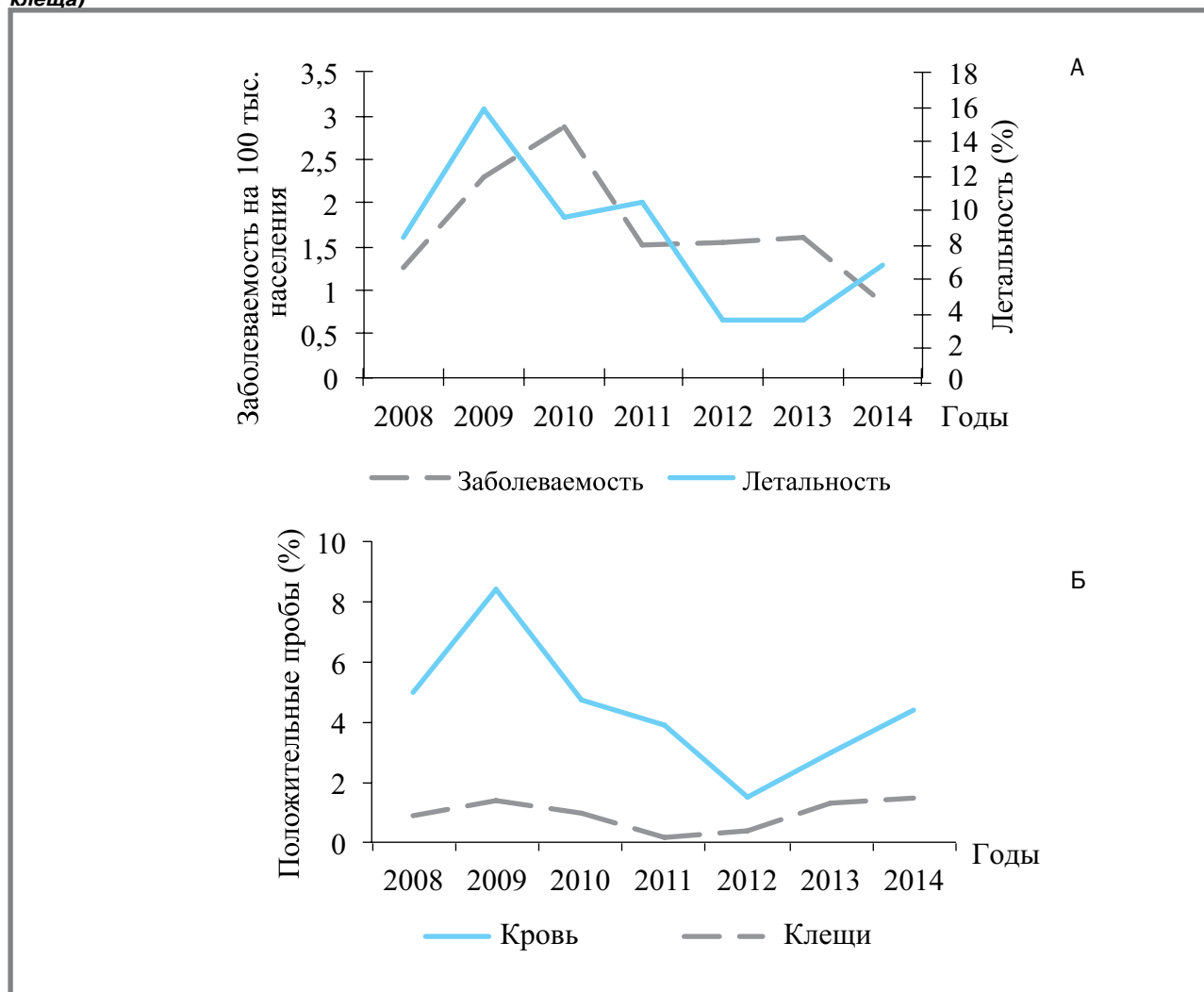
Результаты анализа данных о связи инфекционности клещей и проб крови с заболеваемостью КЭ и летальностью (см. рис. 2 А, Б) свидетельствуют о том, что колебания показателей антиген-положительных проб у иксодовых клещей и в пробах крови лиц с присасыванием клещей совпадают, максимум отмечен в 2009 году. На рисунках 2 А, Б также видно, что показатели заболеваемости повторяют кривые зараженности клещей и крови, но с отставанием на 1 год (максимум в 2010 г.).

Таблица 2.
Динамика выявления антигена в ИФА и выделения вируса КЭ в пробах клещей и в лейкоцитарной фракции крови лиц с укусом клеща

Год	Кровь			Клещи			Вирус
	n	+	%	n	+	%	n
2008	525	26	5,0 ± 0,95	1124	10	0,89 ± 0,27	0
2009	1046	88	8,4 ± 0,85	2029	28	1,4 ± 0,26	2 (из крови)
2010	935	44	4,7 ± 0,68	1887	18	0,95 ± 0,22	1 (из крови)
2011	931	37	3,9 ± 0,63	1906	3	0,16 ± 0,09	0
2012	938	14	1,5 ± 0,39	1638	7	0,42 ± 0,15	0
2013	622	19	3,0 ± 0,68	1064	14	1,3 ± 0,34	0
2014	564	24	4,4 ± 0,86	951	14	1,5 ± 0,39	0
Всего	5561	232	4,1 ± 0,83	10 599	94	0,9 ± 0,09	3 (из крови)

Рисунок 2.

Динамика показателей, характеризующих эпидемическую ситуацию по клещевому энцефалиту в период 2008 – 2014 годов на территории Приморского края (А – показатели заболеваемости и летальности; Б – результаты исследования в ИФА проб иксодовых клещей и лейкоцитарной фракции крови пациентов после укуса клеща)



Активность выявления антигена вируса КЭ у людей и в клещах по годам полностью совпадала с показателями летальности при КЭ в эпидемические сезоны 2008 – 2014 гг. (рис. 2А, Б). Следовательно, полученные результаты по выявлению антигена вируса КЭ у людей и в клещах, присосавшихся к людям, отражают степень эпидемической активности КЭ на юге Дальневосточного региона.

В годы высокого уровня заболеваемости и летальности (2009 – 2010 гг.) зараженность антигеном вируса КЭ клещей и лиц с укусом клеща синхронно возрастала. Только в эти годы из крови клинически здоровых пациентов с укусом клеща удалось выделить 3 штамма вируса КЭ, что главным образом свидетельствовало об активности вирусной популяции, способной вызывать случаи заболевания. Аналогичная картина взаимосвязи этих показателей в 1990-х годах была описана нами ранее [11, 16, 17].

Таким образом, анализируя особенности КЭ в Приморском крае, можно сказать о том, что здесь наряду с крайне тяжелыми формами забо-

левания, неизбежно ведущими к летальному исходу, как это описано выше, все же большая часть случаев КЭ представляет собой бессимптомную инфекцию. Положительные результаты проб присосавшихся клещей или крови пациента чаще всего говорят лишь о выявлении генетического маркера РНК в ПЦР или антигена вируса в ИФА. Возможно, это свидетельствует о получении реципиентом субклинической дозы возбудителя, недостаточной для развития инфекционного процесса [22]. Зараженность проб полноценным вирусом, способным к репликации, можно выявить только с помощью классических вирусологических способов изоляции возбудителя. Такой полноценный вирус способен вызывать многообразие клинических форм инфекции – от легких лихорадочных до тяжелых манифестных с летальным исходом.

Выводы

1. Анализ эпидемической активности КЭ на Дальнем Востоке в 1980 – 2014 годах показал значительные колебания показателей заболевае-

мости КЭ и летальности по годам и десятилетиям, что определяется качеством клинико-лабораторной диагностики и активностью вируса КЭ в природных очагах.

2. Тяжелые клинические формы с летальными исходами являются характерной особенностью КЭ на Дальнем Востоке. Средний показатель летальности за 35-летний период наблюдения составил $14,8 \pm 0,7\%$.
3. Положительные результаты выявления генетического маркера РНК в ПЦР или антигена в ИФА в пробах присосавшихся клещей или в лейко-

цитарной фракции крови клинически здоровых пациентов свидетельствуют о том, что большая часть случаев КЭ представляет собой бессимптомную инфекцию. Только полноценный вирус КЭ способен вызывать клиническое многообразие инфекции от легких до тяжелых манифестных форм с летальными исходами.

Работа выполнена при участии сотрудников лаборатории КЭ ФГБНУ «НИИЭМ имени Г.П. Сомова» и Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае.

Литература

1. Татаринова Л.Г. Характеристика очагов клещевого энцефалита в Приморском крае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ленинград; 1962.
2. Зильбер Л.А. Весенний (весенне-летний) эпидемический клещевой энцефалит. Арх. биол. наук. 1939; 56 (2): 9 – 37.
3. Charrel R.N., Attoui H., Butenko A.M., Clegg J.C. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. Clin. Microbiol. Infect. 2004; 10 (12): 1040 – 1055.
4. Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. J. Gen. Virol. 1999; 80: 179 – 85.
5. King M.Q.A., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., ed. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the international committee on taxonomy of viruses. San Diego. Elsevier; 2012: 1003 – 1020.
6. Локтев В.Б., Терновой В.А., Нетысов С.В. Молекулярно-генетическая характеристика вируса клещевого энцефалита. Вopr. вирусол. 2007; 5: 10 – 16.
7. Dumpis U., Crook D., Oksi J. The tick-borne encephalitis. Clinical Infectious Diseases (1999) 28: 882 – 890.
8. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I., Armesto M., Turner S.I., Frolova M.P. et al. Gould characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne Encephalitis. J. of Virology. 2003; 77 (1): 25 – 36.
9. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты. Москва. 2009: 168.
10. Погодина В.В., Бочкова Н.Г., Левина Л.С., Маленко Г.В., Андаев Е.И., Карань Л.С. и др. Эволюция клещевого энцефалита. Вopr. вирусол. 2007; 5: 16 – 21.
11. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. Владивосток. 1997: 187.
12. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G., Takashima I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East virology. 2013; 443: 89 – 98.
13. Belikov S.I., Kondratov I.G., Potapova U.V., Leonova G.N. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. PLoS One. 2014 Apr. 16; 9 (4): e94946. Doi: 10.1371/journal.pone.0094946. eCollection 2014. Авторская информация: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0094946>.
14. Broker M., Gniel D. New foci of tick-borne encephalitis virus in Europe: consequences for travelers from abroad. Travel Medicine and Inf. Dis. 2003; 1: 181 – 184.
15. Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации. Вopr. вирусол. 2007; 5: 8 – 10.
16. Леонова Г.Н., Майстровская О.С. Вирусемия у больных клещевым энцефалитом и у лиц с присасыванием иксодовых клещей. Вopr. вирусол. 1996; 5: 224 – 228.
17. Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Борисевич В.Г. Антигенемия у людей, инфицированных вирусом клещевого энцефалита. Вopr. вирусол. 1996; 6: 260 – 263.
18. Takashima I., Morita K., Chiba M., Hayasaka D., Sato T., Takezawa C. et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. J. Clin. Microbiol. 1997; 35: 1943 – 1947.
19. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination. Arch. Virol. 2004; 18: 201 – 205.
20. Kunz C. TBE vaccination and Austrian experience. Vaccine. 2003; 21: S1/S50 – S1/S55.
21. Романенко В.В., Есюнина М.С., Киячина А.С. Опыт организации программы массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области. Вopr. вирусол. 2007; 6: 22 – 25.
22. Коренберг Э.И. Молекулярно-биологические методы и изучение феномена природной очаговости болезней. Успехи современной биологии. 2012; 132 (5): 448 – 462.

References

1. Tatarinova L.G. Characteristics of the centers of tick-borne encephalitis in the Primorye Territory: Doctorate of med. sci. diss. Leningrad; 1962 (in Russian).
2. Zilber L.A. Spring (spring-summer) epidemical tick-borne encephalitis. Arch. Biol. Nauk; 1939; 56 (2): 9 – 37 (in Russian).
3. Charrel R.N., Attoui H., Butenko A.M., Clegg J.C. Tick-borne virus diseases of human interest in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10 (12): 1040 – 1055.
4. Ecker M., Allison S.L., Meixner T., Heinz F.X. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. J Gen Virol. 1999; 80: 179 – 185.
5. King M.Q.A., Adams M.J., Carstens E.B., Lefkowitz E.J., ed. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the international on committee on taxonomy of viruses. San Diego. Elsevier; 2012: 1003 – 1020.
6. Loktev V.B., Ternovoy V.A., Netyosov C.B. Molecular genetic characterization of tick-borne encephalitis virus. Vopr. virusol. 2007; 5: 10 – 16 (in Russian).
7. Dumpis U., Crook D., Oksi J. The tick-borne encephalitis. Clinical Infectious Diseases. 1999; 28: 882 – 890.
8. Gritsun T.S., Frolova T.V., Zhankov A.I., Armesto M., Turner S.I., Frolova M.P. et al. Gould characterization of a siberian virus isolated from a patient with progressive chronic tick-borne Encephalitis. J. of Virology. 2003; 77 (1): 25 – 36.
9. Leonova G.N. Tick-borne encephalitis: current aspects. Moscow; 2009: 168 (in Russian).
10. Pogodina V.V., Bochkova N.G., Levina L.S., Malenko G.V., Andaev E.I., Karan' L.S. et al. Evolution of tick-borne encephalitis. Vopr. virusol. 2007; 5: 16 – 21 (in Russian).
11. Leonova G.N. Tick-borne encephalitis in the Primorsky region. Publishing house Dal'nauka. Vladivostok; 1997: 187 (in Russian).
12. Leonova G.N., Belikov S.I., Kondratov I.G., Takashima I. Comprehensive assessment of the genetics and virulence of tick-borne encephalitis virus strains isolated from patients with inapparent and clinical forms of the infection in the Russian Far East Virology. 2013; 443: 89 – 98.
13. Belikov S.I., Kondratov I.G., Potapova U.V., Leonova G.N. The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. PLoS One. 2014 Apr. 16; 9 (4): e94946. Doi: 10.1371/journal.pone.0094946. eCollection 2014 Author information: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0094946>.
14. Broker M., Gniel D. New foci of tick-borne encephalitis virus in Europe: consequences for travelers from abroad. Travel Medicine and Inf. Dis. 2003; 1: 181 – 184.
15. Onishchenko G.G., Fedorov Yu.M., Pakskina N.D. Organization of supervision of tick-borne encephalitis and measures for its prevention in the Russian Federation Vopr. virusol. 2007; 5: 8 – 10 (in Russian).
16. Leonova G.N., Maistrovskaya O.S. Viremia in patients with tick-borne encephalitis and those with sucking ticks. Vopr. virusol. 1996; 5: 224 – 228 (in Russian).
17. Leonova G.N., Maistrovskaya O.S., Borisevich V.G. Antigenemia in people infected with tick-borne encephalitis. Vopr.virusol.1996; 6: 260 – 263 (in Russian).
18. Takashima I., Morita K., Chiba M., Hayasaka D., Sato T., Takezawa C. et al. A case of tick-borne encephalitis in Japan and isolation of the virus. J. Clin. Microbiol. 1997; 35: 1943 – 1947.
19. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination. Arch. Virol. 2004; 18: 201 – 205.
20. Kunz C. TBE vaccination and Austrian experience. Vaccine. 2003; 21: S1/S50 – S1/S55.