

## Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных

В. В. Погодина<sup>\*1</sup>, М. С. Щербинина<sup>1,2</sup>, Н. М. Колясникова<sup>1,3</sup>, С. Г. Герасимов<sup>1,4</sup>,  
Т. В. Слэзкина<sup>1</sup>, Ж. П. Санчес-Пиментель<sup>1</sup>, А. А. Ишмухаметов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup> ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

### Резюме

**Актуальность.** Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита (КЭ) при иммунизации современными вакцинами способна обеспечить высокую эпидемиологическую эффективность (98–99%), однако среди привитых наблюдаются случаи заболеваемости КЭ. Эта проблема недостаточно изучена, особенно, если ее соотнести с достоверностью диагностики и соблюдением условий вакцинации. **Цель** – обобщение информации о заболеваемости привитых. **Заключение.** В обзоре впервые представлена информация по основным аспектам рассмотренной проблемы: частота заболевания вакцинированных лиц в России и европейских странах; условия развития заболевания в связи со схемами вакцинации и типами вакцин; особенности клинического течения КЭ у привитых. Особое внимание уделено оценке поствакцинального иммунитета. Рассматривается значение двух феноменов: неполная нейтрализация вируса, приводящая к формированию фракции свободного инфекционного вируса, и феномен гипериммунизации с развитием иммунологической толерантности.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, вирус клещевого энцефалита, вакцинопрофилактика, пациенты, иммунитет, гипериммунизация, нейтрализация, неполная нейтрализация, иммунологическая толерантность

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Погодина В. В., Щербинина М. С., Колясникова Н. М. и др. Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (6): 90–97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97>.

### Characteristics of Morbidity of the Tick-Borne Encephalitis in Vaccinated

VV Pogodina<sup>\*\*1</sup>, MS Scherbinina<sup>1,2</sup>, NM Kolyasnikova<sup>1,3</sup>, SG Gerasimov<sup>1,4</sup>, TV Slezkina<sup>1</sup>, JP Sanchez-Pimentel<sup>1</sup>, AA Ishmuhametov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow

<sup>4</sup> Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

### Abstract

**Relevance.** Vaccination against the tick-borne encephalitis (TBE), during the mass immunization, by using modern vaccines provides high epidemiological effect (98–99%); however, there are known cases of incidents among vaccinated population. The problem of incidents among vaccinated population is insufficiently studied, likewise a reliability of the diagnostic, vaccination conditions and causes of vaccinated people's morbidity. **Purpose of the article generalization** of the information about morbidity among the vaccinated population. **Conclusions.** The review for the first time provides information about the main issues of this problem: the frequency of illness of vaccinated people in Russia (by federal districts and individual regions), disease development conditions, tied up with vaccination regimens and types of vaccines, clinical features and diagnosis of the disease of vaccinated people. Particular attention is paid to the state of post-vaccination immunity. The significance of two phenomena is being studied: incomplete neutralization of the

\* Для переписки: Погодина Ванда Вацлавовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, 108819, Российская Федерация, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. +7 (495) 841-9003, [pogodina\\_v\\_v@mail.ru](mailto:pogodina_v_v@mail.ru). © Погодина В. В. и др.

\*\* For correspondence: Pogodina Vanda V., Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495) 841-9003, [pogodina\\_v\\_v@mail.ru](mailto:pogodina_v_v@mail.ru). © Pogodina VV et al.

virus, which leads to the formation of a fraction of a free infectious virus; and the phenomenon of the hyperimmunization with the development of immunological tolerance.

**Key words:** tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus, vaccine prevention, patients, immunity, hyperimmunization, neutralization, incomplete neutralization, immunological tolerance

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Pogodina VV, Scherbinina MS, Kolyasnikova NM et al. Characteristics of Morbidity of the Tick-Borne Encephalitis in Vaccinated. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (6): 90–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-90-97>.

Вакцинопрофилактика является основным эффективным средством борьбы с клещевым энцефалитом (КЭ). В 2014–2016 гг. при ежегодном уровне заболеваемости 1978–2116 человек по Российской Федерации (РФ) охват вакцинацией населения составил от 2 612 159 до 2 835 240 человек [1,2]. При вакцинации по эпидпоказаниям населения Свердловской области эпидемиологическая эффективность достигла 95–98% [3,4]. Несмотря на высокую иммуногенность современных инактивированных вакцин, они не обеспечивают 100% защиту от КЭ. Проблема заболеваемости КЭ среди привитых недостаточно изучена, мало освещена в литературе, а имеющаяся информация во многом противоречива относительно учёта заболевших и клинического разнообразия заболеваний.

**Цель обзора** – обобщение и систематизация данных о заболеваемости привитых, представленных в литературных источниках и в результатах собственных исследований за почти 40-летний период (1980–2018 гг.).

#### Частота заболеваний КЭ среди привитых

Учет заболевших привитых проводится на уровне РФ, федеральных округов (ФО) и в отдельных регионах страны. При этом учитывается доля вакцинированных от общего числа больных КЭ. Так, в 2012 г. в целом по России показатель заболеваемости вакцинированного населения составил 3,9% от общего числа больных, в Дальневосточном ФО – 10,9%; Уральском – 6,5%; Сибирском – 4,1%, по другим ФО – существенно ниже [5]. По различным регионам показатели заболеваемости привитых лиц неодинаковы. Например, среди всех заболевших в Свердловской области число привитых в 2001 г. составило  $31,7 \pm 4,5\%$ , в 2006 г.  $19,7 \pm 5,3\%$ , в 2012 г.  $8,7 \pm 4,6\%$  [3,4]. По данным Л. И. Волковой, в этой области в 2009 г. заболеваемость привитых составила  $22,9 \pm 4,6\%$ , при этом среди них были лица с незавершенным курсом прививок и нарушенным графиком вакцинации [6]. С 2007 г. по 2012 г. в Челябинской области на долю привитых пришлось 3,7% от заболевших КЭ [7], в Курганской области –  $23,79 \pm 2,41\%$  с максимумом в 2010 г. – 29,45% [8], в Республике Алтай – 19,9% [9]. Приведенные высокие показатели по федеральным округам и отдельным

регионам (Свердловская, Курганская области) могут превышать реальный уровень заболеваемости вакцинированных лиц, если учёт основан на числе привитых с клиническим диагнозом КЭ без обязательного достоверного подтверждения диагноза специфическими лабораторными методами.

Клиническая эффективность вакцинопрофилактики КЭ проявляется в изменении структуры клинических форм КЭ в сторону более лёгкого течения с увеличением преимущественно лихорадочных форм и снижением доли менингеальных и очаговых форм болезни. Так, в Свердловской области у привитых пациентов число лихорадочных форм КЭ достигало  $88,0 \pm 3,8\%$ , у непривитых –  $66,2 \pm 2,8\%$ ; при этом менингеальные формы составили у привитых  $10,7 \pm 3,6\%$ , у непривитых  $26,8 \pm 2,6\%$ ; очаговые формы у привитых были на уровне  $7,0 \pm 1,5\%$ , у непривитых –  $10,7 \pm 3,6\%$  [6]. В Челябинской области среди вакцинированных больных регистрировались преимущественно неочаговые формы КЭ [7]. Однако в 2011 г. отмечен летальный исход у 8-кратно привитого пациента [10]. Летальный случай был зарегистрирован также в Курганской области у 6-кратно привитого пациента [8]. Среди вакцинированных наблюдаются также хронические формы КЭ [11,12], однако официально они не учитываются.

Проблема заболеваемости привитых актуальна не только для РФ, но и для европейских стран. В Австрии, где в условиях регулярной вакцинации населения эпидемиологическая эффективность находится на уровне 99%, а при нерегулярной – 95% [13], у привитых регистрируются острые менингеальные, менингоэнцефалитические, менингополирадикулоневритические формы КЭ; лихорадочные и стёртые формы КЭ не отмечаются [14]. Австрия является единственной европейской страной с высоким уровнем охвата населения вакцинацией. Для иммунизации детей и взрослого населения используется вакцина FSME-Immun Injekt, изготовленная из штамма Neudorfl европейского подтипа. В 2016 г. заболеваемость КЭ среди привитых была 1,03 на 100 тыс. населения, среди невакцинированных – 5,33 [15]. Из 25 вакцинированных больных, зарегистрированных в 2002–2008 гг., 8 получили регулярную вакцинацию, у 14 отмечены нарушения в схемах вакцинации и 3 пациента получили 1 дозу вакцины [16]. Массовая вакцинация

населения Австрии привела к снижению уровня заболеваемости в ряде районов до спорадических случаев, однако даже на этом уровне наблюдались случаи КЭ у привитых в течение 2010–2018 гг. [17].

В Швеции КЭ диагностируется с 1958 г. Заболеваемость на уровне от 181 до 238 случаев в год. Для вакцинации населения в возрасте от 3 до 60-ти лет используются вакцины FSME–Immun Injekt и Encerpur. В 2010 г. было зарегистрировано 27 вакцинированных пациентов в возрасте от 7 до 82 лет с клиническими симптомами КЭ. При этом 70% из них составили лица в возрасте старше 50 лет [18]. Больные имели от 2–3 до 7 прививок с ревакцинацией каждые 3 года [19].

Характеристика заболеваемости КЭ среди вакцинированного населения в России и европейских странах отличается по ряду причин: более высокая напряжённость очагов КЭ в России, общее число заболеваний, различия в учёте заболевших привитых по клиническим формам и лабораторной диагностике. В России учитываются менингеальные, очаговые и лихорадочные формы КЭ, на долю которых среди привитых приходится более 70% случаев. В европейских странах лихорадочная форма заболевания не описана. Публикации о числе вакцинированных пациентов в Европе включают только лабораторно подтверждённые случаи. В России учитываются случаи заболевания привитых с клиническим диагнозом КЭ без обязательного лабораторного подтверждения диагноза всеми современными методами и исключения возможных перекрёстных реакций с другими флавивирусами. В связи с этим при учёте больных КЭ привитых не исключена гипердиагностика. Лабораторная диагностика КЭ у привитых в России и европейских странах сходна. По данным Holzman H. [20], основой диагностики является динамика специфических иммуноглобулинов IgG и IgM. При этом отмечено, что у привитых 2–3-кратно вакциной FSME–Immun Injekt иммуноглобулины класса М могут выявляться в течение нескольких месяцев без регистрации клинических симптомов заболевания. Важным является исключение иммунного ответа на близкие флавивирусы в результате вакцинации против японского энцефалита или жёлтой лихорадки или в случае инфицирования вирусами лихорадки Западного Нила или Денге [20].

Для подтверждения диагноза КЭ у привитых используются следующие серологические тесты: ИФА – ELISA с детекцией IgG и IgM и выявление нейтрализующих антител. Особое значение имеет обнаружение продукции интратекальных антител [21]. В Швеции, по результатам обследования 27 заболевших вакцинированных, у 19 диагноз «КЭ» был подтвержден, а у 8 был поставлен под сомнение [19]. В Австрии диагноз КЭ подтверждён у всех 25 заболевших вакцинированных.

В России уже на ранних этапах изучения заболеваемости привитых отмечалась сложность специфической лабораторной диагностики. В Курганской

области в 2005 г. были зарегистрированы 126 больных, включая 35 привитых (27,78%). Диагноз КЭ подтверждён методом иммуноферментного анализа (ИФА) у 23 из 35 привитых (65,71%) [22]. Исследования, проведенные в Свердловской области, выявили случаи КЭ среди вакцинированных, получивших полный курс прививок. Методом ИФА у лиц с клиническим диагнозом лихорадочная, менингеальная, очаговая форма КЭ диагноз был подтверждён лишь в половине случаев [23]. В настоящее время помимо ИФА используются также ПЦР, реакция нейтрализации, а в сложных случаях с летальным исходом – изучение гистопатологии головного мозга и распределение вирусного антигена методом иммунофлуоресценции [8,10]. За сорокалетний период нами обследовано 59 вакцинированных больных с клиническим диагнозом КЭ, лабораторными методами диагноз подтверждён у 39 (66,1%) [24]. Степень подтверждения диагноза КЭ у привитых лабораторными методами в России близка к шведским данным (70,37%) [19].

Методы, используемые для диагностики КЭ у привитых, в европейских странах и в России в целом сходны. Некоторые отличия касаются редкого типа динамики гуморального иммунитета – негативной динамики антител, который выявлен у больных КЭ в России, и составляет 10,2% [24]. В литературе имеются сообщения о редких случаях летального исхода КЭ у вакцинированных пациентов в России, Австрии [25], Швеции [19], Германии [26] и Швейцарии [27]. В России летальный случай с молниеносным течением заболевания зарегистрирован у пациента, 6-кратно привитого вакцинами российского производства. Основой подтверждения диагноза явилась детекция РНК в структурах мозга и изоляция из мозга вируса клещевого энцефалита [8]. Второй случай летального исхода КЭ был у 8-кратно привитого всеми существующими вакцинами пациента, заболевшего через 2 года после окончания вакцинации и умершего на 9-й день при клиническом диагнозе менинго-энцефалитическая форма КЭ. Диагноз подтверждён на основании 8-кратного увеличения титра IgG, повторного выявления IgM в сыворотке крови и ликворе, а также выявления типичных для КЭ морфологических изменений головного мозга и диффузного распространения вирусного антигена в мозге [10].

В Швеции летальный исход КЭ произошел у пациента, привитого 4 раза вакциной FSME–Immun Injekt, неврологическая симптоматика появилась через 2 года, летальный исход наступил через полтора года на фоне сопутствующей инфекции и применения иммуносупрессивных средств; выявлены специфические IgG, IgM и нейтрализующие антитела в сыворотке крови при отсутствии интратекальной продукции антител [19].

В Швейцарии летальный случай КЭ зафиксирован у 3-кратно привитого пациента. Спустя 5 месяцев после последней прививки выявлено нарастание IgG, IgM к вирусу КЭ европейского подтипа, IgM к вирусу Западного Нила и перекрестные

реакции с другими флавивирусами, окончательный диагноз «тяжелая форма КЭ с вовлечением спинного мозга» [27].

В Германии летальный исход наступил у пациента, 8-кратно привитого строго по схеме. Для подтверждения диагноза «КЭ» большое значение имели детальные гистологические исследования и выявление вирусного антигена в нейронах [26].

Для точной постановки диагноза необходимы как клинические, так и специфические лабораторные данные.

### Вакцинация

Теоретическая возможность преодоления иммунитета при заражении вирусом КЭ отмечена рядом авторов без обсуждения механизмов этого процесса [28,29,30]. Случаи КЭ привитых указывают на устойчивость вируса к иммунной защите, сформированной в результате вакцинации. Информация, имеющаяся в России и европейских странах, свидетельствует о различных вариантах формирования вакцинального иммунитета, на фоне которых возможно развитие болезни. Случаи КЭ отмечены у лиц, привитых всеми современными вакцинами, применяемыми отдельно или комбинированно. В России заболевают лица, привитые отдельно вакцинами «ЭнцеВир», «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова» и FSME-Immun Injekt, а также при комбинировании вакцин «ЭнцеВир» и «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова» или 8-кратно всеми типами вакцин, включая Encserv [10]. В Европе чаще прививаются вакцинами FSME-Immun Injekt или Encserv, в отдельных случаях – комбинированно указанными вакцинами. Заболевшие вакцинированные получали неполный курс вакцинации (1–2 прививки), полный первичный курс из 3 прививок или многократную вакцинацию с максимумом 6–8 прививок. Отмечены нарушения графика вакцинации, выражавшиеся в сокращении интервала между двумя первыми прививками или между отдалёнными ревакцинациями до 1–2 лет. Интервал между окончанием вакцинации и заражением вирусом КЭ (обычно через присасывание клеща) колебался от 3 месяцев до 4 лет. Как в России, так и в Европе случаи КЭ преимущественно отмечаются среди вакцинированных лиц старшего возраста. Так, в Швеции их доля (лица от 50 до 82 лет) составляет 70%.

Определённое значение может иметь факт генетических различий между вакцинными штаммами и этиологическим агентом, вызвавшим заболевание КЭ. Этот вопрос обсуждался только применительно к одному вакцинированному пациенту, который был привит вакцинами российского производства из штаммов дальневосточного подтипа, заболевание закончилось летальным исходом, из мозга изолирован был вирус КЭ сибирского подтипа [8]. В связи с антигенными и генетическими различиями штаммов обсуждалась возможная роль феномена антиген-зависимого усиления

инфекции (как при лихорадке Денге). Влияние данного механизма более вероятно для случаев КЭ, наблюдаемых на территории России, где доминирует сибирский подтип вируса (Свердловская, Челябинская, Курганская, Кемеровская, Новосибирская, Ярославская, Вологодская, Иркутская области и Красноярский край). Менее вероятно значение этого феномена для европейских стран, где вакцинные и природные штаммы относятся к одному – европейскому – подтипу вируса. Два фактора, сказывающиеся на снижении уровня вакцинального иммунитета, отмечаются во всех публикациях: преимущественно старший возраст вакцинированных, а также неполные или нарушенные схемы вакцинации.

### Факторы риска, иммунитет

Вероятность развития КЭ у привитых может зависеть от многих причин. Основными являются 3 фактора: особенности организма привитого, состояние иммунитета, свойства и доза вируса. Генетические предпосылки в отношении КЭ мало изучены. Известно, что на проникновение, распространение и реализацию жизненного цикла вируса в организме человека, а также на развитие инфекционного заболевания влияют индивидуальные особенности неспецифического и специфического иммунитета человека, отчасти детерминированные на генетическом уровне. В настоящее время уже выявлен ряд генетических маркеров, связанных с предрасположенностью к флавивирусным инфекциям – лихорадке Западного Нила, лихорадке Денге [31–33]. В отношении КЭ данный вопрос остается мало изученным. Первые работы по определению маркеров восприимчивости/устойчивости к вирусу КЭ (ВКЭ) выявили связь с такими факторами, как группы крови системы АВ0 и антигены главного комплекса гистосовместимости (HLA) у жителей г. Новосибирска [34]. Показана связь делеции в гене хемокинового рецептора CCR5 и тяжести инфекции, вызываемой вирусом КЭ [35]. Бархаш А. В. и соавторы в цикле работ показали связь различных генов и их полиморфизм с тяжелыми клиническими формами КЭ [36–38]. Поиск генов и их полиморфизма, предопределяющего восприимчивость или устойчивость человека к КЭ, требует дальнейших исследований. Однако уже становится понятным, что выявление генов предрасположенности человека к различным клиническим формам КЭ важно как для понимания механизмов патогенеза, так и для выделения групп риска при проведении вакцинопрофилактики и лечения.

Следует учесть, что точной информации ни об уровне вакцинального иммунитета к моменту заражения, ни о дозе ВКЭ не имеется, когда речь идёт о заболевших. Только в экспериментах на вакцинированных животных можно проследить зависимость между уровнем иммунитета, дозой вируса и особенностями развития инфекционного процесса [39].



При обследовании больных представление об уровне иммунитета основано на исследовании первой пробы крови, взятой при поступлении пациентов в стационар. Полученная при этом информация может соответствовать уровню вакцинального иммунитета или быть выше или ниже этого уровня, поскольку заражение вирусом вызывает соответствующий иммунный ответ.

Уровень вакцинального иммунитета изучен при иммунизации исходно серонегативных доноров вакцинами третьего поколения, производимыми в России, Австрии и Германии. Через месяц после третьей иммунизации иммунитет имели 94,9–99,2% лиц с титрами антител от 1:100 до 1:6400 [40].

Следует отметить, что, несмотря на высокую иммуногенность всех вакцинных препаратов, среди привитых имелись лица, серонегативные после трёх и более прививок. Доля иммунотолерантных лиц варьировала от 0,8% среди привитых вакциной «ПИПВЭ им. М. П. Чумакова» до 5,1% – вакциной Encervur [40].

Население, постоянно проживающее на высокоэндемичной территории, до вакцинации может иметь естественно приобретенный иммунитет (про-эпидемичивание). Среди населения, полностью привитого против КЭ вакцинами российского производства (3–10 прививок), могут быть лица, как сохранившие (на различном уровне), так и утратившие антитела. В районах Курганской области с высокой эпидемиологической напряжённостью антитела сохранили более 90% привитых, тогда как в районах со спорадической заболеваемостью до 30% утратили антитела. Уровень специфических IgG был от 1:100 до 1:6400, при этом максимальные титры отмечены лишь у 7% привитых [41].

#### Полная и неполная нейтрализация вируса

Как у исходно серонегативных лиц после трёх прививок, так и у населения эндемичной территории, получившего 3–10 прививок, уровень гуморального иммунитета колеблется в титрах IgG от 1:100 до 1:6400. В связи с этим была изучена нейтрализующая активность сывороток с указанными титрами антител. В реакции нейтрализации (РН) определяли степень защиты от различных доз ВКЭ. По разнице титров вируса с контрольной отрицательной и испытуемыми иммунными сыворотками определяли индекс нейтрализации. В РН использовались штаммы, относящиеся к сибирскому под-типу ВКЭ, Челябинск-Абд-2012, Курган 269-2007, Курган 118-2010. Реакция проводилась *in vitro* в течение одного часа при 37 °С. При титре IgG 1:100 – 1:200 нейтрализовался ВКЭ в дозе  $10^{1.5}$ – $10^{1.9}$  LD<sub>50</sub>/мл, при титре 1:400 –  $10^{2.0}$ – $10^{2.5}$  LD<sub>50</sub>/мл, при титре 1:1600 –  $10^{3.5}$  LD<sub>50</sub>/мл, при титре 1:6400 достигалась максимальная нейтрализация  $10^5$  LD<sub>50</sub>/мл или ТЦД<sub>50</sub>/мл. В клещах *Ixodes persulcatus* концентрация вируса может достигать  $10^7$ – $10^9$  БОЕ/мл [42]. При высокой заражающей дозе может остаться ненейтрализованная часть вируса. В организме

нейтрализация происходит постепенно, оставшийся вирус размножается, достигая более высоких титров. В работе Г. Н. Леоновой [43] показан исход инфекции, вызванной ВКЭ, оставшимся после нейтрализации. Вирусом, взятым в эпидемиологически значимой дозе  $10^3$  ТЦД<sub>50</sub>, заражали под кожу белых мышей. При взаимодействии вируса с иммуноглобулином в титре 1:100 наблюдалась быстрая гибель всех мышей. При титре иммуноглобулина 1:400 подавлялись только ранние этапы размножения вируса, мыши погибали в более поздние сроки. Иммуноглобулин в титре 1:3200 полностью подавлял репродукцию вируса и продукцию вирусного антигена.

Приведенные данные показывают один вариант формирования ненейтрализованной фракции – когда заражающая доза была избыточно высока. Другие варианты формирования ненейтрализованной фракции ВКЭ могут быть связаны со слабой авидностью как вируса, так и антител. В природе существуют так называемые антиген-дефектные штаммы ВКЭ, лишённые гемагглютинирующей активности, с мутациями в генах белка Е, вызывающие снижение рецепторной активности и нарушение заключительных этапов сборки вириона [44–46]. Взаимодействие вируса с сывороточными антителами может быть затруднено также при некоторых путях заражения. Например, при аэрозольном заражении, когда вирус проникает в мозг через обонятельный нерв.

Таким образом, существует несколько механизмов формирования ненейтрализованной фракции ВКЭ, величина которой может влиять на исход заражения и заболевания.

#### Феномен гипериммунизации

Вакцинированные пациенты могут иметь неоднократный контакт с антигеном ВКЭ в условиях проживания на эндемичной территории, при многократной вакцинации, а также в результате размножения этиологического агента ВКЭ. К гипериммунизации относят такие случаи иммунного ответа, когда происходит многократная иммунизация одним или несколькими близкими антигенами или формируются сверхвысокие титры антител. Повторное введение антигена может привести к иммунологической толерантности, то есть специфическому подавлению иммунного ответа, которое может быть полным или частичным, длительным или временным [47]. При вакцинации разными вакцинами всегда существует группа людей (10–15%) с высоким и очень высоким уровнем антител [48]. При высоких титрах антител подавляется образование новых антител, активизируется образование иммунных комплексов, усиливается побочное действие вакцин [48]. Длительная толерантность может быть связана с персистенцией антигена или повторным его введением. Значение феномена толерантности в иммунном ответе при КЭ недостаточно изучено.

При КЭ отсутствует представление о сверхвысоких титрах антител. У вакцинированного населения

крайне редко выявляются IgG в титре 1:6400 (7%). Возможно, этот показатель является сверхвысоким титром сравнительно с защитным титром 1:100, установленным санитарно-эпидемиологическими правилами [49]. При сверхвысоких титрах подавляется продукция новых антител и снижается их уровень.

По данным реакции торможения гемагглютинации, защитным считается титр 1:20, высоким – титр 1:60 [48]. У изученного нами больного хроническим КЭ выявлены антигемагглютинины в титре 1:320, что, безусловно, можно считать сверхвысоким уровнем иммунитета, тем более, что в дальнейшем уровень антител существенно снизился [50].

Значение и механизм описанных феноменов – неполная нейтрализация вируса и гипериммунизация – в развитии заболевания КЭ у вакцинированных лиц не изучены. Приведенные данные показывают, что существуют различные пути преодоления защитного действия вакцинального иммунитета, основанные в основном на уровне иммунитета, дозе и свойствах вируса.

### Заключение

В настоящем обзоре обобщена и систематизирована информация о заболеваниях КЭ среди вакцинированного населения России и европейских стран. Впервые проведено сравнение опубликованных данных по основным аспектам данной проблемы: количественные показатели заболеваемости и способы их верификации; клинические особенности КЭ; методы лабораторной диагностики; вакцинация. В России показатели заболевания привитых выше, чем в Австрии и Швеции, что связано с рядом причин: высокая активность природных очагов и большее число заболеваний в целом; учёт различных клинических форм КЭ у привитых, включая лихорадочные формы, доля которых у привитых превышает 70%; учёт привитых в основном на основании клинической диагностики болезни без обязательного точного подтверждения диагноза лабораторными методами. В Австрии и Швеции сообщается количество

вакцинированных пациентов при точном лабораторном подтверждении диагноза.

Методы лабораторной диагностики в России и европейских странах сходны. Достоверность в Швеции составляет 70,37%, в России – 65,71%. В некоторых случаях диагноз остаётся сомнительным, что связано с такими «техническими» причинами, как: наличие всего одной пробы крови, недостаточный интервал при взятии парных сывороток, отсутствие данных об исследовании ликвора, неполные данные относительно вакцинации.

Показано, что заболевание КЭ развивается у привитых всеми современными вакцинами, производимыми в России, Австрии и Германии, при их раздельном или комбинированном применении; выявлены общие причины неудач вакцинопрофилактики в разных странах: неполные или нарушенные схемы вакцинации и возраст старше 50 лет.

В обзоре впервые выдвинута гипотеза о роли некоторых иммунологических феноменов в развитии заболевания у привитых. Феномен неполной нейтрализации вируса связан с уровнем иммунитета, который обеспечивают современные инактивированные вакцины (защита от доз вируса не более  $10^5 - 10^6 LD_{50}$ ), однако в клещах могут содержаться более высокие концентрации вируса. Второй феномен – гипериммунизация, способная возникнуть у населения, постоянно проживающего на высокоэндемичной по КЭ территории, вследствие проэпидемичивания, при многократной вакцинации, при размножении вируса в организме. Следствием гипериммунизации является формирование иммунологической толерантности, приводящей к снижению уровня иммунитета.

Таким образом, очевидна необходимость интенсификации научных исследований по выяснению причин заболевания привитых.

Завершая обзор, ещё раз подчеркнём значение обязательной лабораторной диагностики в каждом случае заболевания вакцинированных для исключения гипердиагностики и завышенных показателей заболеваемости в России.

### Литература

1. Никитин А. Я., Носков А. К., Андаев Е. И. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016 (1): 40–43. doi: 10.21055/0370-1069-2016-1-40-43.
2. Носков А. К., Никитин А. Я., Андаев Е. И. 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. doi: 10.21055/0370-1069-2017-1-37-43.
3. Романенко В. В., Киячина А. С., Есюнина М. С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. // *БИО препараты*. 2008; № 2: 9–14.
4. Романенко В. В., Анкудинова А. В., Киячина А. С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области. // *Вестник Уральской Государственной медицинской академии*. Екатеринбург. 2010; 21: 125–132.
5. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия по городу Москве. Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации на 2012 год. Доступен на: <http://77.rosпотребнадзор.ru/index.php/san-epid/52-infec/804-encefalit>.
6. Волкова Л. И. Клинические варианты и особенности течения хронического клещевого энцефалита на Среднем Урале: клико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге. автореферат канд.мед.наук; Екатеринбург; 2009: 46.
7. Лучина С. В., Семенов А. И., Степанова О. Н. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштаб вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболеваемости привитых. // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15 (86): 67–76. doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-1-67-76.
8. Погодина В. В., Левина Л. С., Скрынник С. М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. // *Вопросы вирусологии*. 2013; 58 (2): 33–37.
9. Щукина Л. Д., Злобин В. И. Организация профилактики клещевого энцефалита на высокоэндемичной территории Республики Алтай. // *Современные проблемы науки и образования*. Издательский Дом «Академия Естествознания»; Пенза; 2017; 5: 63.
10. Погодина В. В., Лучина С. В., Степанова О. Н. и др. Необычный случай летального исхода клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область). // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 1: 56–64.

11. Субботин А. В., Семенов В. А., Смирнов В. Д. и др. Случай развития хронического клещевого энцефалита у вакцинированного пациента. // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 3 (76): 104–109.
12. Субботин А. В., Семенов В. А., Щербинина М. С. и др. Пациент с клещевым энцефалитом полиневритической формой. // Медицина в Кузбассе. 2018; 17 (1): 68–72.
13. Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссль А. и др. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. // Вопросы вирусологии. 2008; 2: 19–27.
14. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience. // Vaccine. The official journal of international society for vaccines. 2003; 21 (1): 50–55.
15. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. TBE in Austria. eds. Tick-Borne Encephalitis (TBE). Global Health Press. Singapore; 2018: 128–130.
16. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FZ. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. // Vaccine. 2009; 27: 7021–7026. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.09.069
17. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. TBE in Austria. eds. Tick-Borne Encephalitis (TBE). Second edition. Global Health Press. Singapore; 2019: 235–238.
18. Landkvist A. TBE in Sweden. In: Dobler G, Erber W, Schmitt HJ, eds. Tick-Borne Encephalitis (TBE). Global Health Press. Singapore; 2018: 260–261.
19. Andersson CR, Vene S, Insulander M. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. // Vaccine. 2010; 28 (16): 2827–2831. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.001.
20. Holtzman H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. // Vaccine. 2003; v.21. p.36–40.
21. Dobler G, Erber W, Bröcker M. Tick-borne encephalitis. // Global Health Press Pte Ltd, 2019.
22. Погодина В. В., Щербинина М. С., Скрынник С. М. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и вакцинопрофилактика в Курганской области (1983–2017 гг.). // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; № 17(4): 46–56. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-46-56.
23. Погодина В. В., Романенко В. В., Карань Л. С. и др. Структура популяций вируса клещевого энцефалита в Свердловской области на современном этапе и вопросы вакцинопрофилактики. // Медицинская вирусология. Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П.Чумакова. 2006; 23: 110–5.
24. Колысников Н. М., Щербинина М. С., Семенов В. А., Погодина В. В. Лабораторная диагностика клещевого вирусного энцефалита у вакцинированных и невакцинированных пациентов. XXIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Лабораторная служба в современных реалиях», тезисы. 2019; № 1, т. 8: 33.
25. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. Institute of Neurology. J Neuropathol Exp Neurol 2005; 64 (6): 506–512.
26. S. Koppil, P. Faé, G. Hartmann, R. Hoftberger öftbeHolzmann. Tödlich verlaufende FSME trotz vollständiger aktiver Vakzination. // Springer-Verlag 2011.DOI 10.1007/s00115-010-3190-6
27. Sendi P, Hirzel C, Pfister S. Fatal Outcome of European Tick-borne Encephalitis after Vaccine Failure. // Front Neurol. 2017 Apr 3;8:119. doi: 10.3389/fneur.2017.00119.
28. Коренберг Э. И., Помелова В. Г., Осин Н. С. Клещевой энцефалит (КЭ). В кн. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. ред. Гинцбург А. Л., Злобин В. И. Москва; 2013. Гл. 2, с. 61–161.
29. Иерусалимский А. П. Прогредентные формы клещевого энцефалита. // Новосибирск; 2011; 76 с.
30. Леонова Г. Н. Клещевой энцефалит: актуальные аспекты. // Москва; Издатель И. В. Балабанов; 2009: 168 с.
31. Cahill ME, Conley S, DeWan AT et al. Identification of genetic variants associated with Dengue or West Nile virus disease: a systematic review and meta-analysis. // BMC Infectious diseases. 2018; 18 (1): 282. doi: 10.1186/s12879-018-3186-6.
32. Chen Y, Liao Y, Yuan K et al. HLA-A\* -B\* -DRB1 Alleles as Genetic Predictive Factors for Dengue Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. // Viral Immunology. 2019; 32 (3); p.121–130. doi: 10.1089/vim.2018.0151.
33. Gupta S, Agarwal A, Biswas D. Host Genetic Polymorphisms Influencing Susceptibility to Dengue. // DNA and Cell biology. 2018; 37 (10); 1–3. doi: 10.1089/dna.2018.4372
34. Иерусалимский А. П. Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. // Новосибирск. 2002: 359с.
35. Kindberg E, Mickiene A, Ax C et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with Tick-borne encephalitis. // The journal of infectious diseases. 2008; 197 (2): 266–269. doi: 10.1086/524709.
36. Бархаш А. В., Бабенко В. Н., Кобзев В. Ф. и др. Полиморфизм генов 2-5-олигаденлатсинтетаз (OAS) человека, связанный с предрасположенностью к тяжелым формам клещевого энцефалита, в популяциях Северной Евразии. // Молекулярная биология. 2010; 44 (6): 985–993.
37. Barkhash AV, Yurchenko AA, Yudin NS et al. A matrix metalloproteinase 9 (MMP9) gene single nucleotide polymorphism is associated with predisposition to Tick-borne encephalitis virus-induced severe central nervous system disease. // Tick and Tick-borne diseases. 2018; 9 (4):763–767. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.02.010.
38. Бархаш А. В., Юрченко А. А., Юдин Н. С. и др. Связь полиморфизма генов ABCB9 и COL22A1 с предрасположенностью человека к тяжелым формам клещевого энцефалита. // Генетика. 2019; 55 (3): 337–347. doi: 10.1134/S0016675819030032.
39. Левина Л. С., Погодина В. В. Персистенция вируса клещевого энцефалита в вакцинированном организме. // Вопросы вирусологии. 1988; 4: 485–90.
40. Кулячина А. С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области) дисс. ... к. м. н. Москва; 2008: 130 с.
41. Щербинина М. С., Скрынник С. М., Левина Л. С. и др. Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; № 2(99): 27–36. doi: 10.24411/2073-3046-2018-10003.
42. Баннова Г. Г., Бычкова М. В., Пиванова Г. П. и др. Содержание вируса клещевого энцефалита в клещах Ix. persulcatus на разных эндемичных территориях в различные годы. // Вопросы вирусологии. 1991; № 2: 164–166.
43. Леонова Г. Н., Лубова А. А., Калинин А. В. Значение уровня концентрации специфических антител в элиминации разных штаммов вируса клещевого энцефалита. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017; 16(2); с. 50–54. doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-50-54.
44. Погодина В. В., Бочкова Н. Г., Дживанян Т. И. и др. Явление антигенной дефектности у циркулирующих в природе штаммов вируса клещевого энцефалита и его возможная связь с серонегативными формами заболевания. // Вопросы вирусологии. 1992; № 2: 103–107.
45. Khasnatov MA, Ustanikova K, Frolova TV et al. Non-hemagglutinating flaviviruses: molecular mechanisms for the emergence of new strains via adaptation to European ticks. // PLoS One. 2009; 4 (10): e7295. doi: 10.1371/journal.pone.0007295.
46. Фролова Т. В., Соболев С. Г., Погодина В. В. Электронно-микроскопические изменения в головном мозге мышей, зараженных длительно персистирующими штаммами сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита. // Медицинская вирусология. 2009; т.26: 134.
47. Сакс Д. Г., Киндт Т. Дж., Робинсон М. Н. и др. Иммунология. Под ред. Пола У. // Мир, 1987–1988; 2: 476 с.
48. Меуниш Н. В., Миронов А. Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцинации. // Вопросы вирусологии. 2012; №1: 43–51.
49. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита» (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 7 марта 2008 г. № 19).
50. Погодина В. В., Фролова М. П., Ерман Б. А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. // Новосибирск: Наука; 1986; 231с.

## Referens

1. Nikitin AY, Noskov AK, Andaeiev EI et al. Epidemiological Situation on Tick-Borne Viral Encephalitis in the Russian Federation in 2015 and Prognosis for 2016. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2016; 1: 40–43 (in Russ). doi: 10.21055/0370-1069-2016-1-40-43
2. Noskov AK, Nikitin AY, Andaeiev EI 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. Problems of Particularly Dangerous Infections. 2016(1): 40–43 (in Russ). doi:10.21055/0370-1069-2017-1-37-43.
3. Romanenko VV, Kilyachina AS, Esyunina MS. The effectiveness of vaccine prophylaxis of tick-borne encephalitis. BOPreparations. 2008; 2: 9–14 (in Russ).
4. Romanenko VV, Ankudinova AV, Kilyachina AS. Efficiency of the TBE vaccination program in Sverdlovsk region. J. of Ural med. Academy. 2010; 21: 125–132 (in Russ).
5. Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Welfare in the city of Moscow. Epidemiological situation and prognosis of tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation for 2012 (in Russ). Available at: http://77.rosotrebznadzor.ru/index.php/san-epid/52-infec/804-encefalit.
6. Volkova LI. Clinical options and features of the course of chronic tick-borne encephalitis in the Middle Urals: a clinical and epidemiological analysis of acute and chronic forms, ways to optimize the provision of specialized medical care in an endemic focus. Abstract of cand. med. sci. Yekaterinburg. 2009; 46 (in Russ).
7. Luchinina SV, Semenov AI, Stepanova ON et al. Vaccinal prevention of Tick-borne encephalitis in Chelyabinsk region: dynamics of vaccination, population immunity, analysis of TBE cases in vaccinated persons. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2016; 1 (86): 67–76 (in Russ). doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-1-67-76.
8. Pogodina VV, Levina LS, Skrynnyk SM et al. Tick-borne Encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. Problems of Virology. 2013; 58 (2): 33–37 (in Russ).
9. Schuchinova LD, Zlobin VI. Organization of tick-borne encephalitis prevention in the highly endemic area of the Altai republic. Modern problems of science and education. Penza. 2017; 5: 63 (in Russ).
10. Pogodina VV, Luchinina SV, Stepanova ON et al. Unusual case of lethal tick-borne encephalitis in patient vaccinated with vaccines produced from different viruses strains (the Chelyabinsk Region). Epidemiology and infectious diseases. 2015; (1): 56–64 (in Russ).
11. Subbotin AV, Semynov VA, Smirnov VD et al. A case of chronic tick-borne encephalitis in vaccinated person. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2014; 3 (76): 104–109 (in Russ).
12. Subbotin AV, Semynov VA, Shcherbinina MS et al. A patient with tick-borne encephalitis polyneuritis form. Medicine in Kuzbass. 2018; 17 (1): 68–72 (in Russ).
13. Heinz FZ, Holtzman H, Essl A et al. Analysis of efficiency of Tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. Problems of Virology. 2008; 2: 19–27 (in Russ).
14. Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience. Vaccine. 2003; 21 (1): 50–55.
15. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. TBE in Austria. eds. Tick-Borne Encephalitis (TBE). Global Health Press. Singapore. 2018: 128–130.
16. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FZ. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. Vaccine. 2009; 27: 7021–7026. doi:10.1016/j.vaccine.2009.09.069.
17. Stiasny K, Holzmann H, Heinz FX. TBE in Austria. eds. Tick-Borne Encephalitis (TBE). Second edition. Global Health Press. Singapore; 2019: 235–238.
18. Landkvist A. TBE in Sweden. In: Dobler G, Erber W, Schmitt HJ, eds. Tick-Borne Encephalitis (TBE). Global Health Press. Singapore. 2018: 260–261.
19. Andersson CR, Vene S, Insulander M et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. Vaccine. 2010; 28 (16): 2827–2831. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.001.
20. Holtzman H. Diagnosis of tick-borne encephalitis. Vaccine. 2003; 21: 36–40.



21. Dobler G, Erber W, Bröcker M. Tick-borne encephalitis. Global Health Press Pte Ltd, 2019.
22. Pogodina VV, Shcherbinina MS, Skrynnik SM et al. Epidemiological situation of Tick-Borne Encephalitis in the Kurgan region (1983–2017). *Epidemiology and Vaccinal Prevention*; 2018; 17 (4): 46–56 (in Russ.). doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-46-56.
23. Pogodina VV, Romanenko VV, Karan LS et al. The structure of tick-borne encephalitis virus populations in the Sverdlovsk region at present and questions vaccinal prevention. *Medical virology. Transactions of the Chumakov institute of poliomyelitis and viral encephalitis*. 2006; 23: 110–5 (in Russ.).
24. Kolyasnikova NM, Shcherbinina MS, Semenov VA et al. Laboratory diagnosis of tick-borne encephalitis in vaccinated and nonvaccinated patients. *Abstracts of the XXIV All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation*, 2019; 1 (8): 33 (in Russ.).
25. Gelpi E, Preusser M, Garzuly F et al. Visualization of Central European tick-borne encephalitis infection in fatal human cases. *Institute of Neurology. J Neuropathol Exp Neurol*. 2005; 64 (6): 506–512.
26. Koppi S, Faé P, Hartmann G et al. Tödlich verlaufende FSME trotz vollständiger aktiver Vakzination. *Springer-Verlag* 2011. DOI 10.1007/s00115-010-3190-6.
27. Sendi P, Hirzel C, Pfister S. Fatal outcome of European Tick-borne encephalitis after vaccine failure. *Front Neurol*. 2017; 3 (8): 119. doi:10.3389/fneur.2017.00119.
28. Korenberg EI, Pomelova VG, Osin NS. Tick-borne encephalitis (TBE). In *Natural focal infections transmitted by ixodid ticks*. ed. by Ginsburg AL, Zlobin VI; Moscow. 2013; Chapter 2: 61–161 (in Russ.).
29. Ierusalimsky AP. Progressive form of tick-borne encephalitis. *Novosibirsk*; 2011: 76 (in Russ.).
30. Leonova GN. Tick-borne Encephalitis: actual aspects. Ed. by Balabanov; Moscow. 2009: 168 (in Russ.).
31. Cahill ME, Conley S, DeWan AT et al. Identification of genetic variants associated with Dengue or West Nile virus disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious diseases*. 2018; 18 (1): 282. doi:10.1186/s12879-018-3186-6.
32. Chen Y, Liao Y, Yuan K et al. HLA-A, -B, -DRB1 Alleles as Genetic Predictive Factors for Dengue Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viral Immunology*. 2019; 32 (3): 121–130. doi:10.1089/vim.2018.0151.
33. Gupta S, Agarwal A, Biswas D. Host Genetic Polymorphisms Influencing Susceptibility to Dengue. *DNA and Cell biology*. 2018; 37 (10): 1–3. doi: 10.1089/dna.2018.4372.
34. Ierusalimsky AP. Tick-borne encephalitis. A guide for doctors. *Novosibirsk* 2002: 359 (in Russ.).
35. Kindberg E, Mickiene A, Ax C et al. A deletion in the chemokine receptor 5 (CCR5) gene is associated with Tick-borne encephalitis. *The journal of infectious diseases*. 2008; 197 (2): 266–269. doi: 10.1086/524709.
36. Barkhash AV, Babenko VN, Kobzev VF et al. A gene polymorphism of 2-5-oligoadenylate synthetase (OAS) of a person, associated with a predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis, in populations of Northern Eurasia. *Molecular Biology*. 2010; 44 (6): 855–993 (in Russ.).
37. Barkhash AV, Yurchenko AA, Yudin NS et al. A matrix metalloproteinase 9 (MMP9) gene single nucleotide polymorphism is associated with predisposition to Tick-borne encephalitis virus-induced severe central nervous system disease. *Tick and Tick-borne diseases*. 2018; 9 (4): 763–767. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.02.010.
38. Barkhash AV, Yurchenko AA, Yudin NS et al. The association of gene polymorphism ABCB9 and COL22A1 with a person's predisposition to severe forms of tick-borne encephalitis. *Genetics*. 2019; 55 (3): 337–347 (in Russ.). doi: 10.1134/S0016675819030032.
39. Levina LS, Pogodina VV. Persistence of tick-borne encephalitis virus in vaccinated organism. *Problems of Virology*. 1988; 4: 485–90 (in Russ.).
40. Kilyachina AS. Studying of efficiency of mass vaccination of the population against tick-borne encephalitis by III generation vaccines (on materials of the Sverdlovsk region). *dissertation of the candidate of medical sciences*; Moscow. 2008: 130. (in Russ.).
41. Shcherbinina MS, Pogodina VV, Skrynnik SM et al. The Condition of Post-Vaccination Immunity to the Tick-Borne Encephalitis Virus in the Population Highly Endemic Area with Siberian Subtype Domination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2018; 2 (99): 27–36 (in Russ.). doi: 10.24411/2073-3046-2018-10003.
42. Bannova GG, Bychkova MV, Pivanova GP et al. Tick-borne encephalitis virus content in ticks *Ix. persulcatus* in different endemic areas in different years. *Problems of Virology*. 1991; 2: 164–166 (in Russ.).
43. Leonova GN, Lubova VA, Kalinin V. The Value of the Effect of the Level of Specific Antibodies on Elimination Different Tick-Borne Encephalitis Virus Strains. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2017; 16 (2): 50–54 (in Russ.). doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-2-50-54.
44. Pogodina VV, Bochkova NG, Jivanyan TI et al. The phenomenon of antigenic deficiency in tick-borne encephalitis virus strains circulating in nature and its possible connection with seronegative forms of the disease. *Problems of Virology*. 1992; 2: 103–107 (in Russ.).
45. Khasnatinov MA, Ustankova K, Frolova TV et al. Non-hemagglutinating flaviviruses: molecular mechanisms for the emergence of new strains via adaptation to European ticks. *PLoS One*. 2009; 4 (10): e7295. doi:10.1371/journal.pone.0007295.
46. Frolova TV, Sobolev SG, Pogodina VV. Electron microscopic changes in the brain of mice infected with long-persistent strains of the Siberian tick-borne encephalitis virus. *Medical Virology*. 2009; 26: 134 (in Russ.).
47. Saks DG, Kindt TJ, Robinson MN et al. Immunology. by ed. Paul W, Mir, 1987–1988; 2: 476. (in Russ.).
48. Medunitsyn NY, Mironov AN. Vaccines. New approaches for the enhancement of vaccination efficiency and safety. *Problems of Virology*. 2012; 1: 43–51 (in Russ.).
49. Sanitary and epidemiological rules and regulations SP3.1.3.2352-08 «Tick-borne encephalitis prevention». Available at: Consultant.ru (in Russ.).
50. Pogodina VV, Frolova TV, Erman BA. Chronic tick-borne encephalitis. Etiology, immunology, pathogenesis. *Novosibirsk: Science*; 1986; 231 (in Russ.).

## Об авторах

- **Ванда Вацлавовна Погодина** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, 108819, Российская Федерация, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8, корпус 1. +7 (495) 841-9003, pogodina\_v\_v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0363-2164.
- **Мария Сергеевна Щербинина** – эксперт Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова. +7 (910) 444-7117, Klimova-mary@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0895-4306.
- **Надежда Михайловна Колысникова** – к. м. н., заведующий лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова. +7 (963) 693-0814; koljasnikovanm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Сергей Геннадьевич Герасимов** – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова; ассистент кафедры инфекционных болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова. +7 (903) 224-6530, gsg1984@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5505-2228.
- **Татьяна Васильевна Слэзкина** – лаборант-исследователь лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова, +7 (926) 365-6551; e-mail: tata2510s@yandex.ru; orcid.org: не существует
- **Жанна Павловна Санчес-Пиментель** – младший научный сотрудник лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова. +7 (906) 078-0262, sanchez-pimentel\_jp@chumakovs.su.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – д. м. н., чл.-корр. РАН, генеральный директор Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова. +7 (495) 841-90-02, sue\_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6230-4145.

Поступила: 05.08.2019. Принята к печати: 05.11.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Vanda V. Pogodina** – Dr. Sci. (Med.), professor, chief researcher of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, Premises 8, building 1, Village of Institute of Poliomyelitis, Settlement «Moskovskiy», Moscow, 108819, Russian Federation. +7 (495) 841-9003, pogodina\_v\_v@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0363-2164.
- **Maria S. Shcherbinina** – expert of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products. +7 (910) 444-7117, Klimova-mary@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0895-4306.
- **Nadezhda M. Kolyasnikova** – Cand. Sci. (Med.), head of the laboratory of TBE and other viral encephalitis of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products. +7 (963) 693-0814, koljasnikovanm@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Sergey G. Gerasimov** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of the laboratory of TBE and other viral encephalitis of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, assistant of the Department of infectious diseases of the Sechenov First Moscow State Medical University. +7 (903) 224-6530, gsg1984@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5505-2228.
- **Tatyana V. Slezkina** – research assistant of the laboratory of TBE and other viral encephalitis of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, +7 (926) 365-6551, tata2510s@yandex.ru.
- **Zhanna P. Sanchez-Pimentel** – junior researcher of the laboratory of TBE and other viral encephalitis of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products. +7 (906) 078-0262; sanchez-pimentel\_jp@chumakovs.su.
- **Aidar A. Ishmuhametov** – Dr. Sci. (Med.), corresponding member of the Russian Academy of Sciences G.M. of Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products, +7 (495) 841-90-02, sue\_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6230-4145.

Received: 05.08.2019. Accepted: 05.11.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.