

Эпидемиологические аспекты и вопросы профилактики клещевого энцефалита

Проворова В.В.¹, Краснова Е.И.¹, Хохлова Н.И.¹, Бурмистрова Т.Г.², Тикунова Н.В.³, Кузнецова В.Г.¹, Евстропов А.Н.¹

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск)

³ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

Epidemiological aspects and prevention of tick-borne encephalitis

Provorova V.V.¹, Krasnova E.I.¹, Hohlova N.I.¹, Burmistrova T.G.², Tikunova N.V.³, Kuznetsova V.G.¹, Evstropov A.N.¹

¹Novosibirsk State Medical University

²City Infectious Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk)

³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk)

АННОТАЦИЯ

В статье проведен анализ тенденций заболеваемости клещевым энцефалитом (КЭ) в России в 2001–2016 гг. и эффективности существующих методов специфической профилактики. За анализируемый период произошло расширение ареала КЭ как в России в целом — до 48 эндемичных территорий, так и в Сибирском федеральном округе (СФО), в том числе в Новосибирской области — до 23. Заболеваемость в РФ имеет поступательную тенденцию к снижению от 4.4 на 100 тыс. населения в 2001 г. до 1.4 на 100 тыс. населения в 2016 г., однако в ряде регионов общероссийский ее уровень в 2016 г. был превышен в 3–10 раз с самыми высокими показателями в Красноярском крае (13.2) и Республике Алтай (9.4). СФО стабильно лидирует по уровню заболеваемости: в 2016 г. в нем зарегистрировано 56 % случаев КЭ и 62 % всех летальных исходов. С 2002 по 2016 г. число вакцинированных в РФ возросло в 1.8 раза, выявлена отрицательная корреляционная связь между числом вакцинированных и заболеваемостью КЭ. Материал, представленный в статье, подтверждает возможность эффективного контроля эпидемического процесса клещевого энцефалита современными способами иммунопрофилактики.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, заболеваемость, летальность, вакцинопрофилактика.

ABSTRACT

The article analyzes the tendency in the incidence of tick-borne encephalitis (TBE) in Russia during 2001–2016 and the effectiveness of existing methods of specific prevention. During the analyzed period there was an expansion of the TBE area both throughout Russia — up to 48 endemic areas, and in the Siberian Federal District, including in the Novosibirsk Region — up to 23. The incidence in the Russian Federation has a progressive tendency to decrease from 4.4 per 100 thousand citizens in 2001 to 1.4 per 100 thousand citizens in 2016, however, in some regions the all-Russian level was exceeded by 3–10 times in 2016 with the highest rates in the Krasnoyarsk Territory (13.2) and the Republic of Altai (9.4). The Siberian Federal District is a stable leader in terms of morbidity: in 2016 56 % of TBE cases and 62 % of all fatal cases were registered there. From 2002 to 2016, the number of people who are vaccinated in the Russian Federation increased by 1.8 times, there was found a negative correlation between the number vaccinated and the incidence of TBE. The material presented in the article confirms the possibility of effective control of the epidemic process of tick-borne encephalitis using modern methods of immunoprophylaxis.

Keywords: tick-borne encephalitis, morbidity, mortality, vaccina prevention.

Поступила 05.09.2018
Принята 08.10.2018

*Автор, ответственный за переписку
Проворова Вероника Валерьевна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: provorova.ydif@mail.ru

Received 05.09.2018
Accepted 08.10.2018

*Corresponding author
Provorova Veronika Valeryevna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: provorova.ydif@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

При изучении инфекционной патологии особую значимость имеют эпидемиологические аспекты [1, 2]. В России первые описания заболевания, сходного по клинической картине с клещевым энцефалитом (КЭ), были сделаны Алексеем Яковлевым Кожевниковым в 1894 г., а чуть позже, в 1987 г. — ординатором клиники нервных болезней Томского университета Леонидом Михайловичем Орлеанским [3]. С открытия Львом Александровичем Зильбером возбудителя КЭ, уточнения его клинической картины и патоморфологии прошло уже 80 лет, однако научный интерес к этому заболеванию не ослабел.

Клещевой энцефалит — типичная инфекция с природно-антропургической очаговостью. Источником и резервуаром вируса КЭ является более 250 видов животных и птиц и 14 видов клещей, для которых данная инфекция представляет собой естественный компонент эволюционно сложившегося симбиоза как основы жизнеобеспечения их биологического вида [4]. Существование таких инфекций, как КЭ, в природе поддерживается длительно вне зависимости от человека ландшафтными условиями, обеспечивающими постоянную циркуляцию инфекционного агента в популяциях многих поколений определенных биологических видов [5–8].

Ареал КЭ огромен — от Центральной, Северной и Восточной Европы до Монголии, северной части Китая и Японии [9]. По КЭ эндемичны 28 стран мира, и самая высокая заболеваемость на протяжении многих лет регистрировалась в России, в странах Балтии и Словении [10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ тенденций заболеваемости КЭ в России в 2001–2016 гг. и эффективности существующих методов специфической профилактики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ статистических данных заболеваемости клещевым энцефалитом в РФ и ее регионах, ежегодного объема профилактических мероприятий и их влияния на общий уровень заболеваемости и летальность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие ареал КЭ в России продолжал расширяться. В 2008 г. из числа субъектов РФ 46 были признаны эндемичным, к ранее эндемичным регионам РФ добавилась Московская область, хотя на ее территории регистрировались лишь завозные случаи КЭ [11]. С вхожде-

INTRODUCTION

Epidemiological aspects are of a special importance at studying the infectious pathology [1, 2]. In Russia the first descriptions of the disease similar in clinical presentation with tick-borne encephalitis (TBE) were made by Alexey Yakovlevich Kozhevnikov in 1894 and a little later in 1897 — by Leonid Mikhailovich Orleansky resident of the Clinic of Nervous Diseases of Tomsk University [3]. 80 years have passed since the discovery of the causative agent of TBE, clarification of its clinical presentation and pathomorphology by Lev Aleksandrovich Zilber, but the scientific interest to this disease has not weakened.

Tick-borne encephalitis is a typical infection with natural anthropurgic foci. The source and reservoir of the TBE virus is more than 250 species of animals and birds and 14 species of ticks, for which this infection is a natural component of evolutionary symbiosis as the basis of life support of their biological species [4]. The existence of such infections as TBE in nature is supported by long-term landscape conditions that provide constant circulation of the infectious agent in populations of many generations of certain biological species regardless of human being [5–8].

The area of TBE is huge — from Central, Northern and Eastern Europe to Mongolia, Northern China and Japan [9]. The epidemic of tick-borne encephalitis exists in 28 countries of the world, and the highest incidence for many years was registered in Russia, the Baltic States and Slovenia [10].

AIM OF THE RESEARCH

Analysis of the tendency in the incidence of TBE in Russia during 2001–2016 and the effectiveness of existing methods of specific prevention.

MATERIALS AND METHODS

Analysis of statistical data on the incidence of tick-borne encephalitis in the Russian Federation and its regions, the annual volume of preventive measures and their impact on the overall level of morbidity and mortality.

RESULTS AND DISCUSSION

In the last decade, the coverage area of tick-borne encephalitis in Russia had continued to expand. In 2008, 46 of the subjects of the Russian Federation were recognized as endemic, the Moscow Region was added to the previously endemic regions of the Russian Federation, despite the fact

нием в состав РФ Республики Крым и города Севастополь в 2015 г. число эндемичных по КЭ территорий увеличилось до 48 [11]. Заметнее всего расширение ареала инфекции в Сибирском федеральном округе: с 2010 по 2016 г. в каждом из таких регионов, как Красноярский край, Новосибирская и Омская области, Республиках Тыва и Хакасия, ареал КЭ увеличился на 1 административную территорию [11]. Так, в Новосибирской области (НСО) к 22 эндемичным районам с 2015 г. присоединился Чановский.

С 2006 г. в России в 1.5 раза возросло число случаев обращений с присасыванием клещей: средний многолетний уровень (СМУ) 2006–2010 гг. составлял 335 тыс. случаев, СМУ в 2011–2015 гг. — 495 тыс. случаев, и число обращений в 2016 г. (482 тыс. случаев) было сопоставимо с СМУ 2011–2015 гг. [11]. Но вместо роста показателей заболеваемости отмечалось неуклонное их снижение: СМУ за 2001–2005 гг. составлял 3.5 на 100 тыс. населения [11], СМУ 2006–2010 гг. — 2.26 на 100 тыс. населения [9–14], СМУ 2011–2015 гг. — 1.8 на 100 тыс. населения [11], в 2016 г. заболеваемость составила 1.39 на 100 тыс. населения [11].

Однако не все так благополучно. В ряде регионов общероссийский уровень заболеваемости в 2016 г. был превышен в 3–10 раз. Так, в Красноярском крае заболеваемость составила 13.2 на 100 тыс. населения [9], в Республике Алтай — 9.4 на 100 тыс. населения [11], в Томской области — 6.87 на 100 тыс. населения [11]. В некоторых регионах, несмотря на общероссийскую тенденцию к снижению заболеваемости, в 2016 г. заболеваемость была выше СМУ 2011–2015 гг. Так, в 2016 г. в Сахалинской области заболеваемость была в 10 раз выше СМУ (0.8 на 100 тыс. населения вместо 0.08) [11], в Еврейской автономной области — в 2.14 раза (1.2 на 100 тыс. населения вместо 0.56) [11], в Ульяновской области — на 51.3 % (0.23 на 100 тыс. населения вместо 0.15) [11], в Ханты-Мансийском автономном округе — Югра — на 43.2 % (1.1 на 100 тыс. населения вместо 0.77) [11].

Сибирский федеральный округ стабильно лидирует по уровню заболеваемости на протяжении многих лет. В 2016 г. более половины (56 %) случаев КЭ и 62 % всех летальных исходов зарегистрировано в Сибирском федеральном округе (рис. 1, 2).

С введением обязательной вакцинации от КЭ по профессиональному признаку характерной особенностью проявлений эпидемического процесса КЭ в РФ стало преобладание заболеваемости среди населения, профессиональная деятельность которого не связана с лесом, главным образом из-за появления множества дачных участков

that only imported cases of TBE were registered on its territory [11]. With the entry of the Republic of Crimea and the city of Sevastopol into the Russian Federation in 2015, the number of endemic areas for TBE increased up to 48 [11]. The most noticeable was the expansion of the area of infection in the Siberian Federal District: from 2010 to 2016 in each of such regions as the Krasnoyarsk Territory, Novosibirsk and Omsk Regions, the Republics of Tuva and Khakassia, the area of TBE increased by 1 administrative territory [11]. Thus, in the Novosibirsk Region since 2015 the Chanovsky District has joined 22 endemic areas.

Since 2006 the number of cases of people who have been bitten by a tick 1.5 times has increased in Russia: the average long-term level from 2006 to 2010 was 335 thousand cases, from 2011 to 2015 — 495 thousand cases, and the number of requests in 2016 (482 thousand cases) was comparable to the average long-term level of 2011–2015 [11]. But instead of an increase in incidence rates, their steady decrease was noted: the average long-term level for 2001–2005 was 3.5 per 100 thousand citizens [11], from 2006 to 2010 — 2.26 per 100 thousand [9–14], from 2011 to 2015 — 1.8 per 100 thousand [11], in 2016 the incidence was 1.39 per 100 thousand citizens [11].

However, not everything is same well. In a number of regions the overall Russian incidence rate in 2016 was exceeded by 3–10 times. Thus, in the Krasnoyarsk Territory, the incidence was 13.2 per 100 thousand citizens [11], in the Altai Republic — 9.4 per 100 thousand [11] and in the Tomsk Region — 6.87 per 100 thousand [11]. In some regions, despite the all-Russian tendency to reduce the incidence, in 2016 the incidence was higher than the average long-term level of 2011–2015. Thus, in the Sakhalin Region the incidence was 10 times higher than the average long-term level in 2016 (0.8 per 100 thousand instead of 0.08) [11], in the Jewish Autonomous Region — 2.14 times (1.2 per 100 thousand instead of 0.56) [11], in the Ulyanovsk Region — by 51.3 % (0.23 per 100 thousand instead of 0.15) [11], in the Khanty-Mansi Autonomous District — Yugra — by 43.2 % (1.1 per 100 thousand instead of 0.77) [11].

The Siberian Federal District is a stable leader in terms of morbidity. In 2016, more than half (56 %) of TBE cases and 62 % all fatal cases were registered in the Siberian Federal District (Fig. 1, 2).

With the introduction of mandatory vaccination against TBE on a professional basis, a characteristic

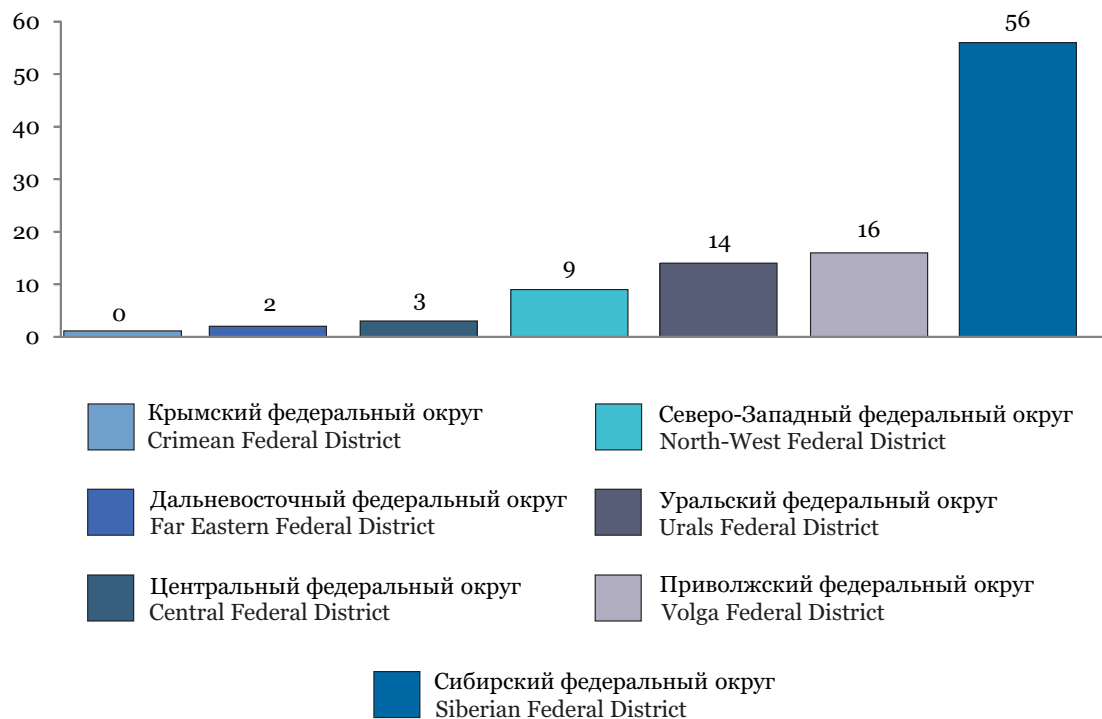


Рис. 1. Доля случаев КЭ в 2016 г. в СФО в сравнении с другими регионами РФ по данным Роспотребнадзора
Fig. 1. The number of TBE cases in 2016 in the Siberian Federal District compared to other regions of the Russian Federation according to Federal Service for Surveillance on Consumer Right Protections and Human Wellbeing

вокруг городов и увеличения контактов городских жителей с природными очагами [12]. Удельный вес лиц с установленным алиментарным путем заражения — употребление сырого козьего молока — составил в 2016 г. 0–4.2 % [11].

Основными видами специфической профилактики КЭ в РФ являются серопротекция (введение противоклещевого иммуноглобулина — ПКИ) и вакцинация населения. Охват серопротекцией в 2016 г. варьировал в регионах РФ: от 10 % в Нижегородской области до 94.6 % в Тюменской области [11]. Такие различия во многом связаны с внедрением в большинстве регионов дифференцированного ее назначения — после получения результатов исследования присосавшихся к человеку клещей на антиген или ДНК вируса КЭ. Однако по-прежнему ежегодно регистрируются заболевания КЭ среди лиц, получивших экстренную серопротекцию. Так, в НСО из числа заболевших КЭ доля лиц, получивших серопротекцию КЭ в 2016 г., составила 13.6 % (17 чел.), в 2015 г. — 12.4 % (21 чел.), в 2014 — 11.8 % (18 чел.). Важно отметить, что у заболевших после проведения экстренной серопротекции очаговые формы КЭ регистрировались в 14.4 % в 2015 г. и в 29.4 % в 2016 г., тогда как в общем числе за-

feature of the manifestations of the epidemic process of TBE in the Russian Federation was the prevalence of morbidity among the people, whose professional activity is not related to the forest, mainly due to the appearance of many suburban areas around the cities and the increase contacts of urban residents with natural foci [12]. The proportion of people with established alimentary by infection, through the use of raw goat's milk, was 0–4.2 % in 2016 [11].

The main types of specific prophylaxis of TBE in the Russian Federation are seroprophylaxis (introduction of anti-tick immunoglobulin (ATI)) and vaccination of the population. Coverage of seroprophylaxis in 2016 varied in the Russian regions from 10 % in the Nizhny Novgorod Region to 94.6 % in the Tyumen Region [11]. Such differences are explained by the introduction of differentiated use in most regions — after receiving the results of testing of ticks that have bitten a person for the antigen or DNA of the TBE virus. However, still annually tick-borne encephalitis cases among those who received emergency seroprophylaxis are recorded. Thus, in the Novosibirsk Region, the proportion of people among the cases of TBE who received seroprophylaxis in 2016 was 13.6 % (17 people), in 2015 — 12.4 % (21 people), in 2014 —

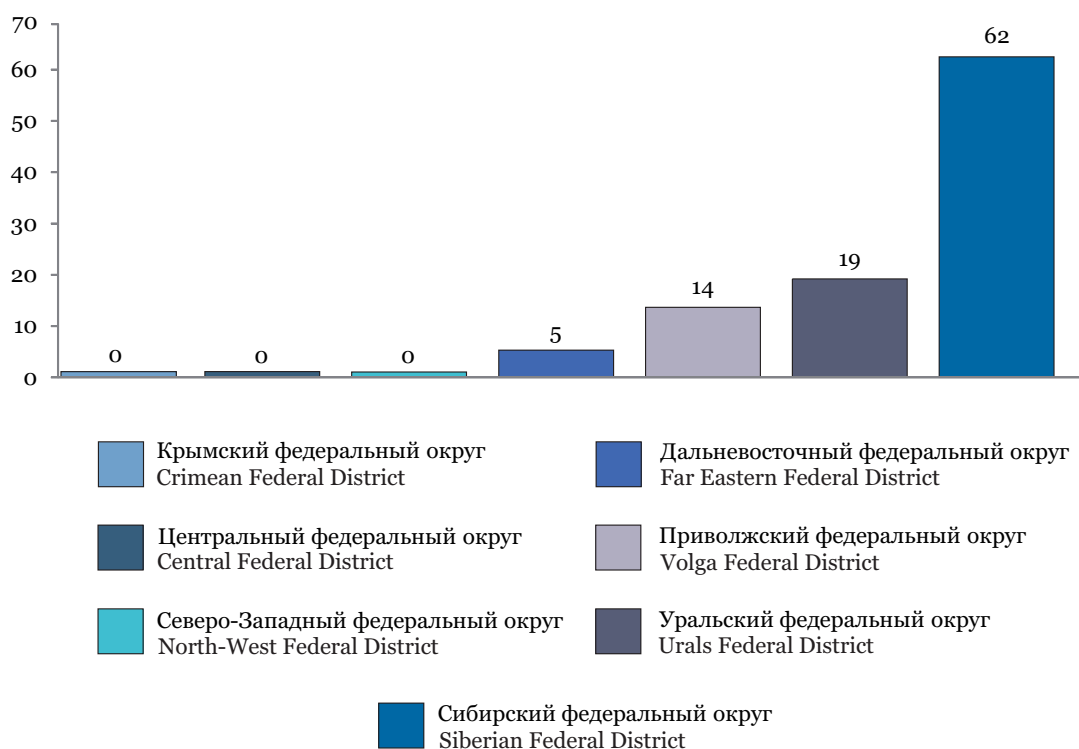


Рис. 2. Доля летальных исходов вследствие КЭ в 2016 г. в СФО в сравнении с другими регионами РФ по данным Роспотребнадзора

Fig. 2. Number of deaths due to TBE in 2016 in the Siberian Federal District compared to other regions of the Russian Federation according to Federal Service for Surveillance on Consumer Right Protections and Human Wellbeing

болевших КЭ очаговые формы составили 13.6 % в 2016 г. и 15.9 % в 2014 г. ($p > 0.05$).

Пассивная иммунизация, несомненно, остается важным средством защиты конкретного человека от КЭ [13, 14]. Обстоятельный метаанализ всех репрезентативных данных, накопившихся за многие годы применения противоклещевого иммуноглобулина [15–17], показал, что его профилактическая эффективность зависит от титра вируса в присосавшемся клеще и от титра антител в примененном препарате. Низкотитражный ПКИ (ниже 1 : 80) недостаточно эффективен [16]. Однако иммуноглобулин с титром антител 1 : 320 выпускается в малом количестве, а с более высоким титром — вообще в нашей стране не производится [13]. Н.А. Пенъевская, Н.В. Рудаков выявили достоверную связь титра антител с частотой развития КЭ. Так, при присасывании клещей с высоким содержанием вируса КЭ — 3 lg ТЦД₅₀ из числа лиц, получавших ПКИ в титре 1 : 160, заболело 11.2 %, в титре 1 : 80 — 11.1 %, что достоверно ниже, чем в группе лиц, получавших иммуноглобулин в титре 1 : 20 — 38.5 %. Последний показатель практически не отличался от частоты заболеваний у лиц, не получивших серопротекцию (44.4 %) [15].

11.8 % (18 people). It is important to note that in patients after emergency seroprophylaxis focal forms of TBE were registered in 14.4 % of cases in 2015 and 29.4 % in 2016, while in the total number of cases of TBE focal forms were 13.6 % in 2016 and 15.9 % in 2014 ($p > 0.05$).

Passive immunization, of course, remains an important means of protecting a particular person from TBE [13, 14]. A detailed meta-analysis of all representative data accumulated over many years of using the anti-tick immunoglobulin [15–17] showed that its prophylactic efficacy depends on the virus titer, which had a tick, and on the antibody titer in the preparation used. Low-titer ATI (below 1 : 80) is not effective enough [16]. However, immunoglobulin with antibody titer 1 : 320 is produced in small quantities, and with a higher titer — in general, in our country is not produced [13]. N.A. Penevskaya, N.V. Rudakov revealed a significant correlation of antibody titers with the incidence of TBE. Thus, with bite of the tick with high TBE virus content — 3 lg CCID₅₀ of those receiving ATI titer 1 : 160, 11.2% fell ill, titer 1 : 80 — 11.1 %, which is significantly lower than in the group of people receiving immunoglob-

Г.Н. Леонова в опытах на мышах доказала низкую эффективность низкотитражного иммуноглобулина. Так, на 3-и сутки взаимодействия вируса в дозе 3 lg ТЦД₅₀ с ПКИ в титрах 1 : 100 и 1 : 400 количество вируса восстановилось почти до контрольного уровня, вызывая гибель 100 % животных. И только ПКИ с высоким титром 1 : 3200 способен полностью ингибировать эпидемически значимую дозу вируса (3 lg ТЦД₅₀) [17]. В 1997–1999 гг., когда в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» Новосибирска для профилактики КЭ применялся высокотитражный иммуноглобулин (FSME-булин с концентрацией антител к вирусу КЭ 1 : 2560, созданный на базе Австрийского института гомодеприватов из сыворотки доноров, привитых вакциной FSME-Иммун Инжект, содержащей антитела в более 90 % объема), не было зарегистрировано случаев развития КЭ у лиц, получивших данный ПКИ. У тех больных, в лечении которых высокотитражный ПКИ использовался с лечебной целью, с первых дней болезни наблюдался быстрый положительный эффект в виде купирования лихорадки, менингеального синдрома, не было ни одного случая летального исхода.

Наиболее эффективным методом профилактики КЭ во всем мире считается вакцинопрофилактика [18, 19]. С 2002 г. число вакцинированных и ревакцинированных в РФ возросло в 1.8 раза: с 1 690 060 чел. до 2 989 482 чел. в 2016 г., примерно в 4 раза ниже необходимого уровня [11]. Несмотря на такой невысокий охват населения вакцинопрофилактикой, выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между числом вакцинированных и заболеваемостью КЭ ($r = -0.85$ при $p < 0.05$) (рис. 3).

Так, в Свердловской области в 1995 г. была разработана и внедрена в практику областная программа массовой иммунизации населения против КЭ. К 2016 г. в Свердловской области охват населения вакцинопрофилактикой достиг 84 %, при этом летальность с 5.5 % в 2013 г. снизилась до 0 %, заболеваемость — на 36 % (2.43 на 100 тыс. населения в 2016 г.) по сравнению со средним многолетним уровнем за 5 лет (СМУ 2011–2015 гг. — 3.76 на 100 тыс. населения) и стала в 18 раз ниже, чем в 1996 г. (42.9 на 100 тыс. населения), при сохранении стабильной вирусофорности клещей в природе на уровне 1.4–1.7 % [11].

В последние годы массовый охват вакцинопрофилактикой также внедрен в Красноярском крае и Республике Хакасия. В 2016 г. в Красноярском крае охвачено прививками против КЭ 36.5 % населения (2015 г. — 35.3 %, 2014 г. — 33.5 %), в том числе дети — 62.7 % (2015 г. —

ulin titer 1: 20 — 38.5 %. The latter indicator was not significantly different from the frequency of the disease in persons who have not received seroprophylaxis (44.4 %) [15]. G.N. Leonova proved low efficiency of low-titer immunoglobulin in experiments on mice. Thus, on the 3rd day of the virus interaction at a dose of 3 lg CCID₅₀ with ATI in the titers 1 : 100 and 1: 400, the amount of the virus was restored almost to the control level, causing 100 % death of animals. And only ATI with a high titer of 1 : 3200 is able to completely inhibit the epidemic significant dose of the virus (3 lg CCID₅₀) [17]. In 1997–1999, when high-level immunoglobulin (FSME-Bulin with a concentration of antibodies to TBE virus 1 : 2560, created on the basis of the Austrian Institute of Homoderivates from the serum of donors vaccinated with FSME-Immun Inject containing antibodies in more than 90 % of the volume) was used for the prevention of TBE in the City Infectious Clinical Hospital No. 1 in Novosibirsk there were no cases of tick-borne encephalitis in persons who received this ATI. Those patients in the treatment of which high-titer ATI was used for therapeutic purposes, from the first days of the disease had a rapid positive effect in the form of relief of fever, meningeal syndrome and there was no case of death.

Vaccine prophylaxis is considered to be the most effective method of TBE prevention worldwide [18, 19]. Since 2002, the number of vaccinated and revaccinated in Russia has increased 1.8 times: from 1 690 060 people to 2 989 482 people in 2016, about 4 times lower than the required level [11]. Despite such a low coverage of the population who use vaccine prophylaxis, a significant negative correlation between the number of vaccinated and the incidence of TBE was revealed ($r = -0.85$ at $p < 0.05$) (Fig. 3).

Thus, in the Sverdlovsk Region in 1995 the regional program of mass immunization of the population against TBE was developed and put into practice. By 2016, in the Sverdlovsk Region, the coverage of the population using vaccinal prevention reached 84 %, while the mortality rate decreased from 5.5 % in 2013 to 0 %, the incidence — by 36 % (2.43 per 100 thousand people in 2016) in comparison with the average long-term level for 5 years (the average long-term level of 2011–2015 — 3.76 per 100 thousand) and became 18 times lower than in 1996 (42.9 per 100 thousand), taking into account the preservation of stable viral infectivity of ticks in nature at the level of 1.4–1.7 % [11].

In recent years, mass vaccination coverage has also been introduced in the Krasnoyarsk Territory

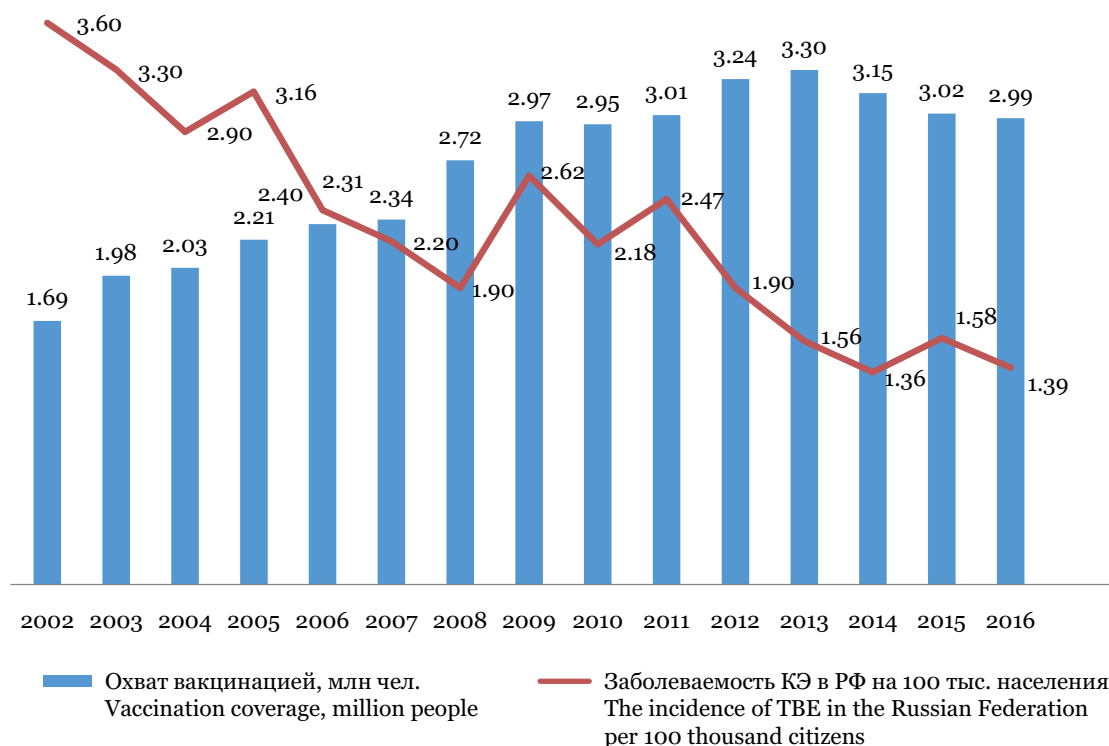


Рис. 3. Влияние охвата вакцинопрофилактикой на заболеваемость КЭ в РФ в 2002–2016 гг. по данным Роспотребнадзора

Fig. 3. Influence of vaccine prophylaxis coverage on the incidence of TBE in Russia in 2002–2016 according to Federal Service for Surveillance on Consumer Right Protections and Human Wellbeing

61.1 %, 2014 г. — 59.4 %), взрослое население — 31.1 % (2015 г. — 30.3 %, 2014 г. — 28.4 %). С 2002 по 2016 г. иммунная прослойка выросла с 6.7 до 65.3 %. Заболеваемость снизилась с 33.67 [11, 20] до 13.2 на 100 тыс. населения [11]. Удельный вес очаговых форм в этом регионе составил 4.8 %. Схожие результаты достигнуты и в Республике Хакасия, где охват совокупного населения прививками против клещевого вирусного энцефалита варьирует от 37.0 до 42.6 % ежегодно, в том числе детей — 58.0 %. Иммунная прослойка в 2016 г. достигла 88 %, а доля очаговых форм — всего 6.1 %. В других регионах Сибирского федерального округа доля очаговых форм в 2–3 раза выше: в Томской области — 12.9 %, Кемеровской — 14.4 %, Новосибирской — 13.6 %, в ряде регионов Уральского федерального округа в 5–6 раз выше. В Ханты-Мансийском автономном округе доля очаговых форм в 2016 г. составила 27.8 %, в Тюменской области — 24.6 %. Подавляющее большинство случаев КЭ в Красноярском крае (87.8 %) и в Республике Хакасия (84.8 %) в 2016 г. протекало в лихорадочной форме, тогда как, например, в Томской области доля лихорадочной формы составила 66.3 %, в Кемеровской — 54 %. В Новосибирской области при ежегодном охвате вакцинопрофилактикой совокупного населения 5.9–7.5 %

and the Republic of Khakassia. In 2016, 36.5 % of the population (2015 — 35.3 %, 2014 — 33.5 %), including children — 62.7 % (2015 — 61.1 %, 2014 — 59.4 %), the adult population — 31.1 % (2015 — 30.3 %, 2014 — 28.4 %) were vaccinated against TBE in the Krasnoyarsk Territory. From 2002 to 2016, the immune layer increased from 6.7 to 65.3 %. The incidence decreased from 33.67 [11, 20] to 13.2 per 100 thousand people [11]. The share of focal forms in this region was 4.8 %. Similar results have been achieved in the Republic of Khakassia, where the coverage of the total population with vaccinations against tick-borne viral encephalitis varies from 37.0 to 42.6 % annually, including children — 58.0 %. The immune layer in 2016 reached 88 %, and the share of focal forms — only 6.1 %. In other regions of the Siberian Federal District, the share of focal forms is 2–3 times higher: in the Tomsk Region — 12.9 %, the Kemerovo Region — 14.4 %, the Novosibirsk Region — 13.6 %, in some regions of the Ural Federal District 5–6 times higher. In the Khanty-Mansi Autonomous District, the share of focal forms in 2016 was 27.8 %, in the Tyumen Region — 24.6 %. The vast majority of cases of TBE in the Krasnoyarsk Territory (87.8 %) and the Republic of Khakassia (84.8 %) in 2016 occurred in the form

Таблица 1. Выполнение плана профилактических прививок против клещевого энцефалита в Новосибирской области в 2014–2016 гг.**Table 1.** Implementation of the plan of preventive vaccinations against tick-borne encephalitis in the Novosibirsk Region in 2014–2016

Год / Year	Подлежало Were obliged	Привито Were vaccinated	Выполнение плана прививок, % Performing vaccination plan, %	В % от населения In % of population
2014	202 415	163 756	80.9	5.9
2015	199 160	181 820	94.3	6.5
2016	216 800	208 590	96.2	7.5

(табл. 1) ее доля составила в 2016 г. всего 50.4 % и достоверно не отличалась от СМУ 2011–2015 гг., а по высоте летальности (4 %) НСО заняла в 2016 г. пятое место среди всех эндемичных по КЭ регионов РФ после Омской области — 7.7 %, Алтайского края — 6.06 %, Ханты-Мансийского автономного округа — Югра — 5.6 % и Костромской области — 5.04 %.

Необходимость постоянных ревакцинаций (1 раз в 3 года) для поддержания иммунитета, сложности достоверной оценки ее эффективности и необходимости вакцинопрофилактики, а также недостаточная иммуногенность вакцин против КЭ у пожилых пациентов, наиболее подверженных тяжелому течению болезни, являются существенными минусами этого метода [21].

Возможность многократного введения вакцины против КЭ без вреда для здоровья остается малоизученной. В экспериментальной и клинической практике прошлых лет показана возможность негативных влияний вакцин, в том числе и против КЭ, как на иммунитет, так и на организм в целом, вплоть до тяжелого поражения нервной системы [5, 22–26]. Следует особо подчеркнуть, что случаи осложнений после вакцинации от КЭ, описанные в литературе, единичны, и сложно доказать связь возникновения поражения нервной системы непосредственно с вакцинацией.

Еще одной проблемой является заболеваемость КЭ лиц, получивших полный курс вакцинации. С ростом охвата вакцинопрофилактикой увеличилось и число заболевших КЭ, несмотря на ее проведение. Так, в Свердловской области 3.9–8.0 % заболевших КЭ были вакцинированы, в Красноярском — крае 3.5–7.4 % [11]. Хотя большинство случаев заболевания у вакцинированных против КЭ протекает относительно легко, регистрируются и случаи развития очаговых форм и летальные исходы даже у многократно вакцинированных пациентов [18, 27, 28]. По данным В.В. Погодиной и соавт., среди получивших первичный курс вакцинации и одну или более ревакцинацию (98 чел.) лихорадочные формы отме-

of fever, while, for example, in the Tomsk Region the share of fever was 66.3 %, in the Kemerovo Region — 54 %. In the Novosibirsk Region with annual vaccine prevention coverage of 5.9–7.5 % of the total population (Table 1) its share in 2016 was only 50.4 % and did not significantly differ from the average long-term level of 2011–2015, and in terms of mortality rate (4 %) the Novosibirsk Region ranked fifth among all endemic regions of Russia after the Omsk Region (7.7 %), Altai Region (6.06 %), the Khanty-Mansi Autonomous District (5.6 %) and the Kostroma Region (5.04 %) in 2016.

The need for continuous revaccinations (1 time in 3 years) to maintain immunity, the complexity of a reliable assessment of its effectiveness and the need for vaccination, as well as the lack of immunogenicity of vaccines against TBE in elderly patients who are most exposed to severe clinical course are significant disadvantages of this method [21].

The possibility of multiple introduction of the vaccine against TBE without harm to health remains poorly understood. In the experimental and clinical practice of previous years, the possibility of negative effects of vaccines, including against TBE, both on the immune system and the body as a whole, up to severe nervous system affection [5, 22–26]. It should be emphasized that the cases of complications after vaccination against TBE described in the literature are rare and it is difficult to prove the connection of the occurrence of nervous system affection directly with vaccination.

Another problem is the incidence of TBE in people who have received a full course of vaccination. With the increase in the number of cases of vaccination, the number of TBE cases has also increased, despite its implementation. Thus, in the Sverdlovsk Region 3.9–8.0 % of those who fell ill with TBE were vaccinated, in the Krasnoyarsk Territory — 3.5–7.4 % [11]. Although most cases of the disease in those who were vaccinated against TBE proceed without complications, cases of focal forms and deaths are recorded even in repeatedly vaccinated

чены в 86.8 % случаев, менингеальные — в 8.1 %, очаговые — в 5.1 % случаев, что соответствует данным по иммуногенности вакцин [27]. Например, при проведении прививок вакциной «Энцекур» взрослым даже после 3-й вакцинации IgG антитела выявлялись лишь у 95 % вакцинированных, при этом чем больше был возраст вакцинированного, тем ниже формирующийся титр антител: средний возраст вакцинированных с титром 1 : 160 и выше — 36.5 ± 3.2 года, 1 : 40–1 : 80 — 47.4 ± 4.5 года, ниже 1 : 40 — 50.3 ± 4.1 года.

Описаны единичные случаи летальных исходов у многократно вакцинированных. Так, В.В. Погодиной и соавт. описана молниеносная форма клещевого энцефалита, развившаяся у многократно вакцинированной пожилой пациентки. В течение 1998–2008 гг. она получила 6 прививок против КЭ, из них 4 — с томской вакциной НПО «Вирион», 1 — с вакциной «Энцевир», 1 — с вакциной производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова. Первичный курс проведен без нарушений схемы. Последующие 3 ревакцинации выполняли с интервалами 1, 5 и 3 г. Заболела через 2 г. после заключительной ревакцинации. Инкубационный период длился 5 дней, 55 ч прошло от первых симптомов болезни до наступления смерти. Титр антител IgG в день смерти 1 : 1600 [27]. Диагноз подтвержден обнаружением РНК ВКЭ методом ПЦР в ткани спинного мозга и варолиева моста. Высокая вирулентность вируса доказана в опытах на мышах. В этом случае полностью не изучена роль в патогенезе Т-клеточного иммунитета, который, возможно, имел существенный дефект.

Недостаточную протективную активность вакцин некоторые авторы [19, 29] связывают с различиями антигенных и генетических свойств штаммов, использованных для приготовления вакцин и циркулирующих на территории РФ, так как коммерческие вакцины приготовлены на основе дальневосточного или европейского подтипов, а доминирующим в природе является сибирский [30].

Экспериментальное изучение вопроса дает неоднозначные результаты. Так, Г.Н. Леонова и соавт., исследовав сыворотки крови людей, многократно привитых различными вакцинами, сделали вывод об иммунологической эффективности всех вакцин относительно и дальневосточного подтипа ВКЭ [31]. По данным Л.Л. Терехиной и соавт., вакцины из штаммов европейского и дальневосточного подтипов ВКЭ в опытах на мышах защищали от различных подтипов ВКЭ, включая сибирский [32]. О.В. Морозова и соавт. при ком-

patients [18, 27, 28]. According to V.V. Pogodina and co-authors, among those who received the primary course of vaccination and one or more revaccinations (98 people) fever forms were noted in 86.8% of cases, meningeal — in 8.1%, focal — in 5.1% of cases, that corresponds to data on immunogenicity of vaccines [27]. For example, during adults “Encepur” vaccination, even after the 3rd vaccination of IgG antibodies were detected only in 95 % of vaccinated, at the same time, the greater the age of the vaccinated, the lower was the emerging titer of antibodies: the average age of vaccinated with a titer of 1: 160 and above — 36.5 ± 3.2 years, 1 : 40–1 : 80 — 47.4 ± 4.5 years, below 1 : 40 — 50.3 ± 4.1 years.

Single cases of lethal outcomes in repeatedly vaccinated patients are described. Thus, V.V. Pogodina and co-authors described the fulminant form of tick-borne encephalitis, which developed in the body of a repeatedly vaccinated elderly patient. During 1998–2008 she received 6 vaccinations against TBE, 4 of them — vaccine produced by the “Virion” (Tomsk), 1 — “Encevir” vaccine, 1 — vaccine produced by the Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. The primary course was conducted without violations of the scheme. The next 3 revaccinations were performed at intervals of 1, 5 and 3 years. The patient became ill 2 years after the final revaccination. The incubation period lasted 5 days, 55 hours passed from the first symptoms of the disease to death. The titer of IgG antibodies on the day of death was 1 : 1600 [27]. The diagnosis was confirmed by detection of RNA TBE virus, using PCR in the tissue of the spinal cord and the pons varolii. High virulence of the virus is proved in experiments on mice. In this case, the role in the pathogenesis of T-cell immunity, which may have had a significant defect, has not been fully studied.

Insufficient protective activity of vaccines some authors [19, 29] associate with differences in antigenic and genetic properties of strains used for preparation of vaccines and circulating in the territory of the Russian Federation, as commercial vaccines are prepared on the basis of the Far Eastern or European subtypes, and Siberian is dominant in nature [30].

Experimental study of the issue gives ambiguous results. Thus, G.N. Leonova and co-authors after a study of the blood serum of people who repeatedly vaccinated with various vaccines, concluded that the immunological efficacy of all vaccines regarding and Far Eastern subtype of TBE virus [31]. According to L.L. Terekhina and co-authors, vaccines from strains of European and Far Eastern subtypes of TBE virus

плексном изучении эффекта всех 4 разрешенных к применению в РФ вакцин в опытах на мышах установили, что защиту мышей против заражения сибирским подтипом обеспечивали только 3 из 4 вакцин: московская, австрийская вакцины и «Энцеви́р», тогда как «Энце́пур» была неэффективна [8]. В опытах на обезьянах и хомяках показано, что профилактическое введение вакцины дальневосточного подтипа не препятствует длительной персистенции штаммов сибирского подтипа, что может обусловить развитие хронического КЭ [33, 34].

Тем не менее вакцинация остается важным средством специфической профилактики КЭ для защиты людей, пребывающих на территории, где регулярно происходят заражения, и позволяет значительно снизить удельный вес форм с поражением ЦНС у инфицированных ВКЭ [27, 35]. Возможно, решением проблемы развития очаговых форм у вакцинированных было бы обязательное исследование титра антител перед эпидсезоном и дополнительное введение иммуноглобулина или бустерной дозы вакцины лицам с низким титром антител.

Сильная достоверная отрицательная корреляционная связь с заболеваемостью КЭ также установлена для площади акарицидных обработок на территории РФ ($r = -0.82$, $p < 0.05$), которая с 2002 по 2016 г. выросла почти в 10 раз (с 17 277.5 до 176 000 га) [11].

Несмотря на значительное снижение заболеваемости КЭ в РФ в последние два десятилетия, летальность при КЭ снизилась незначительно: в 1998–2006 гг. она варьировала от 1.3 до 1.6 %, в 2007–2016 гг. — от 0.1 до 1.7 % [11]. СМУ летальности в 2007–2016 гг. составил 1.2 %. Достоверной корреляционной связи летальности от КЭ в РФ с уровнем заболеваемости не установлено ($r = 0.25$, $p > 0.05$) [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клещевой энцефалит, учитывая его широкую распространенность на территории РФ, возможность развития тяжелых форм болезни, сопровождающихся инвалидизацией, а также ежегодно регистрируемые летальные исходы, по-прежнему представляет серьезную проблему для здравоохранения страны. На уровень заболеваемости КЭ в РФ достоверно влияет охват населения вакцинопрофилактикой, а также увеличение площади акарицидных обработок. Серопрофилактика остается одним из наиболее популярных методов профилактики, но сохраняются случаи заболевания, в том числе с развитием очаговых форм КЭ,

in experiments on mice were protected from various subtypes of TBE virus, including Siberian [32]. O.V. Morozova and co-authors in a comprehensive study of the effect of all 4 vaccines allowed for use in the Russian Federation in experiments on mice found that the protection of mice against infection with the Siberian subtype provided only 3 of 4 vaccines: Moscow, Austrian and “Encevir” vaccines, while “Encepur” was ineffective [8]. In experiments on monkeys and hamsters it is shown that prophylactic introduction of the vaccine of the Far Eastern subtype does not prevent long-term persistence of strains of the Siberian subtype that can cause development of chronic TBE [33, 34].

Nevertheless, vaccination remains an important means of specific prevention of TBE for the protection of people staying in the territory where infections occur regularly, and can significantly reduce the proportion of forms with CNS lesions in people infected with TBE virus [27, 35]. Perhaps the solution to the problem of the development of focal forms in vaccinated could be a mandatory study of the titer of antibodies before the season of epidemics and additional introduction of immunoglobulin or booster dose of vaccine to persons with low titer of antibodies.

A strong significant negative correlation with the incidence of TBE has also been established for the acaricide treatment area in the Russian Federation ($r = -0.82$, $p < 0.05$), which increased almost 10-fold from 2002 to 2016 (from 17 277.5 to 176 000 ha) [11].

Despite a significant decrease in the incidence of TBE in Russia in the last two decades, mortality in TBE decreased slightly: in 1998–2006 it varied from 1.3 to 1.6 %, in 2007–2016 from 0.1 to 1.7 % [11]. Average long-term mortality level in 2007–2016 was 1.2 %. There was no significant correlation between mortality from TBE in Russia and morbidity ($r = 0.25$, $p > 0.05$) [11].

CONCLUSION

Tick-borne encephalitis, taking into account its wide prevalence in the territory of the Russian Federation, the possibility of developing severe forms of the disease accompanied by disability, as well as annual deaths, still poses a serious problem for the country's health care. The level of TBE morbidity in Russia is significantly affected by the coverage of the population with vaccine prophylaxis, as well as the increase in the area of acaricide treatments. Seroprophylaxis remains one of the most popular methods of prevention, but there are still cases of the disease, including the development of focal forms of TBE, even

даже при своевременном проведении профилактики. В связи с этим необходимо внедрение методов определения дозы вируса, полученной при укусе, а также массовое производство высокотитражного иммуноглобулина в РФ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елькина И.А. Зависимость эпидемической обстановки по туберкулезу от ситуации по ВИЧ-инфекции в г. Кемерово // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 49–55.
2. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В., Ульянова Я.С., Филина Е.И. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 84–95.
3. Ильинских Е.Н., Лукашова Л.В., Лепехин А.В. и др. Клещевой энцефалит: метод. пособие для врачей, интернов и клинических ординаторов. Томск, 2015. 31 с.
4. Гусева Е.В., Дудникова Н.С. Трансмиссивные нейроинфекции: энцефалит клещевой, Крымская-Конго геморрагическая лихорадка, лихорадка Западного Нила. Обзор литературы. Всерос. науч.-исслед. ин-т защиты животных. Владимир, 2002. 94 с.
5. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей. Новосибирск, 2001.
6. Клещевой энцефалит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. СПб., 2005. 62 с.
7. Окулова Н.М. Причины разной тяжести течения клещевого энцефалита у человека. Экологические аспекты. Иваново, 1994. 107 с.
8. Морозова О.В., Бахвалова В.Н., Потапова О.Ф., Гришечкин А.Е., Исаева Е.И. Исследование иммуногенного и защитного эффектов инактивированных вакцин против клещевого энцефалита (КЭ) по отношению к современным штаммам вируса КЭ // *Нац. приоритеты России*. 2011. № 2 (5). С. 61–63.
9. Valarcher J.F., Hägglund S., Juremalm M. et al. Tick-borne encephalitis // *Rev. Sci. Tech.* 2015. Vol. 34 (2). P. 453–466.
10. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper — recommendations // *Vaccine*. 2011. Vol. 29 (48). P. 8769–8770.
11. Инфекции, передающиеся клещами // О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. С. 121–123.
12. Коренберг Э.И. Современные черты природной очаговости клещевого энцефалита: новые или хорошо забытые? // *Мед. паразитология и паразитарные болезни*. 2008. № 3. С. 3–8.
13. Воробьева М.С., Расщепкина М.Н., Ладыженская И.П. Вакцины, иммуноглобулины и тест-системы для профилактики и диагностики клещевого энцефалита // *Вопр. вирусологии*. 2007. Т. 52, № 6. С. 30–36.

with timely prevention. In this regard, it is necessary to introduce methods for determining the dose of the virus obtained from the bite, as well as mass production of high-titer immunoglobulin in the Russian Federation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. El'kina I.A. (2018). Dependence of tuberculosis epidemic situation on HIV-infection in Kemerovo. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 49–55.
2. Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V., Ul'yanova Ya.S., Filina E.I. (2018). Analysis of present-day HIV-infection epidemiological data. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 84–95.
3. Ilinskikh E.N., Lukashova L.V., Lepekhin A.V. et al. (2015). *Tick-borne Encephalitis: A Methodical Guide for Doctors, Interns and Clinical Residents*. Tomsk, 31 p. In Russ.
4. Guseva E.V., Dudnikova N.S. (2002). *Transmissible Neuroinfections: Tick-Borne Encephalitis, Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, West Nile Fever: A Literature Review*. Vladimir, 94 p. In Russ.
5. Ierusalimskiy A.P. (2001). *Tick-borne Encephalitis: A Guide for Doctors*. Novosibirsk. In Russ.
6. Skripchenko N.V. (2005). *Tick-Borne Encephalitis in Children (Pathogenesis, Clinical Picture, Diagnostics, and Treatment): A Manual for Doctors*. Saint-Petersburg, 62 p. In Russ.
7. Okulova N.M. (1994). *Causes of Different Severity of Tick-Borne Encephalitis in Humans*. Ivanovo, 107 p. In Russ.
8. Morozova O.V., Bakhvalova V.N., Potapova O.F., Grishechkin A.E., Isaeva E.I. (2011). Investigation of the immunogenic and protective effects of inactivated vaccines against tick-borne encephalitis in relation to modern strains of tick-borne encephalitis virus. *National Priorities of Russia*, 2, 5, 61–63. In Russ.
9. Valarcher J.F., Hägglund S., Juremalm M. et al. (2015). Tick-borne encephalitis. *Rev. Sci. Tech.*, 34, 2, 453–466.
10. Vaccines against tick-borne encephalitis: WHO position paper — recommendations (2011). *Vaccine*, 29, 48, 8769–8770.
11. Infections transmitted by ticks (2016). *On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2015: State Report* (pp. 121–133). Moscow: Federal Services for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. In Russ.
12. Korenberg E.I. (2008). Modern features of the natural focality of tick-borne encephalitis: new or well-forgotten? *Medical Parasitology and Parasitogenic Diseases*, 3, 3–8. In Russ.
13. Vorobyeva M.S., Rasshechkina M.N., Ladyzhenskaya I.P. (2007). Vaccines, immunoglobulins, and test systems for the prevention and diagnosis of tick-borne encephalitis. *Problems of Virology*, 52, 6, 30–36.
14. Kozlova I.V., Zlobin V.I., Vorobyeva M.S., Verkhovina M.M. (2009). *Express Diagnostics and Emergency*

14. Козлова И.В., Злобин В.И., Воробьева М.С., Верхолина М.М. Экспресс-диагностика и экстренная профилактика иксодовых клещевых инфекций. М., 2009. 216 с.
15. Пенёвская Н.А., Рудаков Н.В. Эффективность применения препаратов иммуноглобулина для постэкспозиционной профилактики клещевого энцефалита в России (Обзор полувекового опыта) // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2010. № 1. С. 53–59.
16. Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Воробьева М.С. и др. Опыт изучения экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита специфическим иммуноглобулином человека // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8 (2). С. 162–170.
17. Леонова Г.Н. Влияние специфических антител на процесс элиминации вируса клещевого энцефалита // Здоровье. Мед. экология. Наука. 2017. № 1 (68). С. 43–47.
18. Романенко В.В., Есюнина М.С., Килячина С.С. Опыт реализации программы массовой иммунизации населения против клещевого энцефалита в Свердловской области // Вопр. вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 23–25.
19. Львов Д.К., Злобин В.И. Стратегия и тактика профилактики клещевого энцефалита на современном этапе // Вопр. вирусологии. 2007. Т. 52, № 5. С. 26–30.
20. Опейкина Н.Н., Скударнов С.Е., Куртасова Л.М., Шульмин А.В., Васильева А.А. Анализ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом жителей Красноярского края // Сиб. мед. обозрение. 2015. № 2 (92). С. 81–85.
21. Kleiter I., Jilg W., Bogdahn U., Steinbrecher A. Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination // Infection. 2007. Vol. 35 (1). P. 26–29.
22. Возгомент О.В., Кривенко Е.И. Версия механизма развития тяжелого осложнения прививки против клещевого энцефалита // Иммунология. 2002. № 1. С. 40–43.
23. Schattenfroh C. Acute disseminated encephalomyelitis after active immunization against early summer encephalitis // Nervenarzt. 2004. Vol. 75 (8). P. 776–779.
24. Sander D., Scholz C., Eiben P., Klingelhöfer J. Plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus due to a sports related altered immune state // Neurol. Res. 1995. Vol. 17 (4). P. 316–319.
25. Sander D., Scholz C.W., Eiben P., Klingelhöfer J. Postvaccinal plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus in a competitive athlete // Clin. Investig. 1994. Vol. 72 (5). P. 399.
26. Hainz U., Jenewein B., Asch E. et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines // Vaccine. 2005. Vol. 23 (25). P. 3232–3235.
27. Погодина В.В., Левина Л.С., Скрынник С.М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента // Вопр. вирусологии. 2013. Т. 58, № 2. С. 33–37.
28. Погодина В.В., Лучинина 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. Т. 20, № 1. С. 56–64.
- Prophylaxis of Ixodic Tick Infections. Moscow, 216 p. In Russ.
15. Penevskaya N.A., Rudakov N.V. (2010). The effectiveness of immunoglobulin preparations for post-exposure prophylaxis of tick-borne encephalitis in Russia (Review of half a century of experience). *Medical Parasitology and Parasitogenic Diseases*, 1, 53–59.
16. Olefir U.V., Merkulov V.A., Vorobieva M.S. et al. (2016). Evaluation of extra prophylaxy and treatment of tick-borne encephalitis with human specific immunoglobulin. *Int. J. of Applied and Fundamental Researches*, 8, 162–170.
17. Leonova G.N. (2017). Influence of specific antibodies on the tick-borne encephalitis virus elimination process. *Health. Medical Ecology. Science*, 68, 1, 43–47.
18. Romanenko V.V., Yesunina M.S., Kilyachina S.S. (2007). Experience in implementing the mass immunization program against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk Region. *Problems of Virology*, 52, 6, 23–25.
19. Lvov D.K., Zlobin V.I. (2007). Prevention of tick-borne encephalitis at the present stage: Strategy and tactics. *Problems of Virology*, 52, 5, 26–30.
20. Opeykina N.N., Skudarnov S.E., Kurtasova L.M., Shul'min A.V., Vasil'eva A.A. (2015). The analysis of the morbidity of tick-borne viral encephalitis in the Krasnoyarsk Region. *Siberian Medical Review*, 2, 92, 81–85.
21. Kleiter I., Jilg W., Bogdahn U., Steinbrecher A. (2007). Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination. *Infection*, 35, 1, 26–29.
22. Vozgoment O.V., Krivenko E.I. (2002). Version of mechanism of development of severe complication of vaccination against tick-borne encephalitis. *Immunology*, 1, 40–43. In Russ.
23. Schattenfroh C. (2004). Acute disseminated encephalomyelitis after active immunization against early summer encephalitis. *Nervenarzt.*, 75, 8, 776–779.
24. Sander D., Scholz C., Eiben P., Klingelhöfer J. (1995). Plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus due to a sports related altered immune state. *Neurol. Res.*, 17, 4, 316–319.
25. Sander D., Scholz C.W., Eiben P., Klingelhöfer J. (1994). Postvaccinal plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus in a competitive athlete. *Clin. Investig.*, 72, 5, 399.
26. Hainz U., Jenewein B., Asch E. et al. (2005). Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*, 23, 25, 3232–3235.
27. Pogodina V.V., Levina L.S., Skrynnik S.M. et al. (2013). Tick-borne encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. *Problems of Virology*, 58, 2, 33–37.
28. Pogodina V.V., Luchinina S.V., Stepanova O.N. et al. (2015). Unusual case of letal of tick-borne encephalitis in patient vaccinated with vaccines produced from different viruses strains (the Chelyabinsk Region). *Epidemiology and Infectious Diseases*, 20, 1, 56–64.
29. Votyakov V.I., Zlobin V.I., Mishaeva N.P. (2002). Tick-borne encephalitis of Eurasia. *Issues of Ecology, Molecular Epidemiology, Nosology, Evolution*. Novosibirsk: Nauka, 438 p. In Russ.

29. Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П. Клещевые энцефалиты Евразии // Вопросы экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции. Новосибирск: Наука, 2002. 438 с.
30. Злобин В.И., Верхожина М.М., Демина Т.В. и др. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита // Вопр. вирусологии. 2007. Т. 52, № 6. С. 4–13.
31. Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Крылова Ю.В. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита. Владивосток: Приморский полиграфкомбинат, 2006. 100 с.
32. Терехина Л.Л., Рогова Ю.В., Романова Л.Ю. и др. Протективные свойства вакцинных препаратов против клещевого энцефалита для защиты от разных подтипов вируса клещевого энцефалита // Материалы IV ежегодного Всерос. конгресса по инфекционным болезням. М., 2012. С. 373–374.
33. Левина Л.С., Погодина В.В. Персистенция вируса клещевого энцефалита в вакцинированном организме // Вопр. вирусологии. 1988. Т. 33, № 4. С. 485–490.
34. Pogodina V.V., Bochkova N.G., Levina L.S. Persistence of tick-borne encephalitis virus in monkeys. VII. Some features of immune response // Acta Virol. 1984. Vol. 28 (5). P. 407–415.
35. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013. № 5 (72). С. 7–17.
30. Zlobin V.I., Verkhovina M.M., Demina T.V. et al. (2007). Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis. *Problems of Virology*, 52, 6, 4–13.
31. Leonova G.N., Pavlenko E.V., Krylova Yu.V. (2006). *Vaccine Prophylaxis of Tick-borne Encephalitis*. Vladivostok: Primorskiy Poligrafkombinat, 100 p. In Russ.
32. Terekhina L.L., Rogova Yu.V., Romanova L.Yu. et al. (2012). Protective properties of vaccine preparations against tick-borne encephalitis for protection against different subtypes of tick-borne encephalitis virus. *Proceeding IV Annual All-Russia congress on infectious diseases* (pp. 373–374). Moscow. In Russ.
33. Levina L.S., Pogodina V.V. (1988). Persistence of tick-borne encephalitis virus in the vaccinated organism. *Problems of Virology*, 33, 4, 485–490. In Russ.
34. Pogodina V.V., Bochkova N.G., Levina L.S. (1984). Persistence of tick-borne encephalitis virus in monkeys. VII. Some features of immune response. *Acta Virol.*, 28, 5, 407–415.
35. Korenberg E.I. (2013). Infections transmitted by ticks forest area and the strategy of prevention: changing of priorities. *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 5, 72, 7–17.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Проворова Вероника Валерьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Хохлова Наталья Игоревна — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Бурмистрова Татьяна Германовна — врач высшей категории, заведующий отделением нейроринфекций ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск).

Тикунова Нина Викторовна — д-р биол. наук, главн. научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярной биологии ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск).

Кузнецова Вера Гавриловна — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Евстропов Александр Николаевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Проворова В.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Бурмистрова Т.Г., Тикунова Н.В., Кузнецова В.Г., Евстропов А.Н. Эпидемиологические аспекты и вопросы профилактики клещевого энцефалита // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 1. С. 36–48.

ABOUT THE AUTHORS

Provorova Veronika Valeryevna — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Khokhlova Natalia Igorevna — Cand. Sci. (Med.) Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Burmistrova Tatyana Germanovna — Doctor of Higher Category, Head of the Department of Neuroinfections, City Infectious Clinical Hospital No. 1 (Novosibirsk).

Tikunova Nina Viktorovna — Dr. Sci. (Biol.), Chief Researcher, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine (Novosibirsk).

Kuznetsova Vera Gavrilovna — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Evstropov Aleksandr Nikolaevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Microbiology, Virology, and Immunology, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Provorova V.V., Krasnova E.I., Hohlova N.I., Burmistrova T.G., Tikunova N.V., Kuznetsova V.G., Evstropov A.N. (2019). Epidemiological aspects and prevention of tick-borne encephalitis. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 36–48.