

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

10 июня 2011 г., 86-й год издания
№ 24, 2011, 86, 241-256
<http://www.who.int/wer>

Вакцины против клещевого энцефалита: документ по позиции ВОЗ

В соответствии со своими полномочиями представлять государствам-членам рекомендации по политике в области здравоохранения ВОЗ регулярно издает серию обновленных документов по позиции организации в отношении вакцин и их комбинаций против болезней, которые имеют значение для международного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в широкомасштабных программах иммунизации; они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и представляют заключение в рамках текущей позиции ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Документы рассматриваются рядом внутренних и внешних экспертов ВОЗ, а с 2006 г. их рассмотрение и окончательное одобрение проводятся Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации¹. Документы по позиции ВОЗ предназначены для использования, в первую очередь, работниками органов общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации в странах. Эти документы также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Это первый документ по позиции ВОЗ в отношении вакцин против клещевого энцефалита. Рекомендации по их использованию обсуждались на совещании СКГЭ в апреле 2011 г. Данные, представленные на совещании, доступны на <http://www.who.int/immunization/sage/previous/en/index.html>.

В этом документе в сносках упоминается ограниченное число основных справочных материалов, включая те, что содержатся в классификационных таблицах, которые оценивают качество научных данных и которые важны для ряда основных выводов; более полный список справочных материалов можно найти в Основополагающем документе по вакцинам и вакцинации против клещевого энцефалита².

Общие сведения

Эпидемиология

Вирус клещевого энцефалита является важной причиной возникновения вирусной инфекции центральной нервной системы в восточных, центральных и северных странах Европы, в северном Китае, Монголии и Российской Федерации. Клещевой энцефалит эндемичен в южной части нетропического лесного пояса Евразии, распространяется с северо-восточной Франции до острова Хоккайдо в Японии³. Приблизительно 10 000 – 12 000 клинических случаев клещевого энцефалита регистрируется ежегодно, но эти цифры, как считается, значительно занижены по сравнению с реальными. Даже в наиболее пораженных территориях болезнь обычно ограничена определенными местными очагами. В некоторых странах, например в Германии, определяются территории риска на районном уровне на основе числа зарегистрированных клинических случаев. Однако нет стандартных диагностических критериев для клещевого энцефалита и определения территорий, рассматриваемых как территории риска.

В настоящее время наибольшая заболеваемость отмечается в странах Балтии, Словении и Российской Федерации. Например, в 2009 г. заболеваемость на национальном уровне в Эстонии была 10.40 на 100 000 населения, в Латвии – 7.50, в Литве – 6.89 и в Словении – 9.90⁴. В 2006 г. средняя заболеваемость в Российской Федерации была 2.44, но в Сибири – более чем в 5 раз выше, в том числе в некоторых территориях она превышала средний национальный уровень в 10 раз. Высокая заболеваемость клещевым энцефалитом отмечалась в северо-западной части Российской Федерации. Другими странами, на территории которых регистрировались случаи заболевания, или которые считаются странами риска из-за высокой пораженности клещей вирусом, являются Албания, Австрия, Белоруссия, Болгария, Босния, Венгрия, Германия, Греция, Дания, Италия, Китай, Монголия, Норвегия, Польша, Республика Корея, Румыния, Сербия, Словакия, Словения, Турция, Украина, Финляндия, Хорватия, Швейцария и Швеция^{2,3}.

В большинстве эндемичных районов болезнь поражает мужчин более часто, чем женщин. Поражению могут подвергаться все возрастные группы, но распространение случаев может варьировать по территориям. В наиболее эндемичных районах Западной Сибири в группу наибольшего риска входят лица в возрасте 20-49 лет, хотя 20-30% случаев наблюдалось среди детей в возрасте младше 14 лет⁵. В Южной Германии в течение 1994-1998 гг. 12% (79) из 656 случаев наблюдалось среди детей в возрасте младше 14 лет, 42% (276) – среди лиц в возрасте 21-50 лет и 24% (157) – среди лиц старше 60 лет⁶.

Изменения климата и условий проживания, а также условий проведения отдыха меняют эпидемиологию клещевого энцефалита. Болезнь может представлять собой возрастающую проблему, так как в настоящее время регистрируется в районах, ранее известных, как не эндемичные, - например, в некоторых районах Германии, Литве, Скандинавский странах, нескольких областях Российской Федерации и Швейцарии². Кроме того, эндемичные зоны, вероятно,

расширяются по «высоте», от менее 800 метров над уровнем моря до приблизительно 1500 метров, как недавно сообщалось из Австрии и Словакии².

Три подтипа вируса клещевого энцефалита вызывают заболевание человека⁷: (i) Европейский подтип преобладает в западной, северной, центральной и восточной частях Европы; (ii) Дальневосточный подтип наблюдается в восточной части Российской Федерации, в Китае и Японии; (iii) Сибирский подтип встречается во всех районах Российской Федерации (но преимущественно в азиатской части страны). Все три подтипа циркулируют в странах Балтии, европейской части Российской Федерации и Сибири².

Большинство случаев инфицирования вирусом происходит при укусе клещом во время какой-либо деятельности в лесной зоне, хотя около трети всех подтвержденных случаев не связывается пациентами с нападением клещей в период, предшествующий заболеванию⁵. Сезонная заболеваемость совпадает с возрастающим контактом с клещами в течение весны, лета и осени⁸.

Европейский подтип передается преимущественно *Ixodes ricinus*, а дальневосточный и сибирский, в основном, *Ixodes persulcatus*. Пропорция инфицированных вирусом клещей значительно колеблется в зависимости от времени и места; в эндемичных районах Австрии и Южной Германии 1-3% клещей, при исследовании, содержали вирус, в то время как в высоко пораженных территориях Литвы, Российской Федерации и Швейцарии пораженность вирусом клещей может достигать 10-30%². Однако заболеваемость среди лиц, проживающих в этих территориях, зависит от различных факторов и непосредственно не связана с пораженностью вирусом популяции клещей в этих местах^{3,9}.

Личинки, нимфы и взрослые особи клещей становятся инфицированными, когда они питаются кровью животных в период вирусемии, особенно мелких грызунов; впоследствии клещи могут инфицировать виды позвоночных, включая человека, во время очередного кормления. Кроме того, клещи могут приобретать вирус трансвариально или при совместном одновременном кровососании.

Более 100 разных видов животных могут быть инфицированы, и некоторые из них являются резервуаром инфекции. Изредка инфицированные коровы, козы или овцы могут передавать вирус через непастеризованное молоко или молочные продукты и, таким образом, заражать человека алиментарным путем¹⁰. Передача вируса от человека человеку не описана.

Попытки элиминации болезни путем химического истребления популяции клещей не привели к успеху; использование одежды, обработанной инсектицидами, или репеллентов имеет, в лучшем случае, непродолжительное защитное воздействие. Однако использование индивидуальных мер защиты в период нахождения на природе в эндемичных районах может снизить риск контакта с вирусом; эти меры включают использование соответствующей одежды и ежедневный осмотр кожных покровов на предмет обнаружения клещей. Риск инфицирования ничтожный для лиц, проживающих в городах и нелесных районах, и для тех, кто не употребляет непастеризованных молочных продуктов.

Вирус, патогенез и этиологический диагноз

Вирус клещевого энцефалита относится к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*, в которое входит около 70 вирусов, включая вирусы лихорадки денге, желтой лихорадки, японского энцефалита и лихорадки Западного Нила. Вирион состоит из однонитчатой РНК, окружен основной мембраной и протеиновой оболочкой (Е). Протеиновая оболочка содержит антигенные детерминанты, ответственные за гемагглютинацию и нейтрализацию, и индуцирует защитный иммунитет у хозяина. Три генетические и антигенно тесно связанные серотипы вируса клещевого энцефалита (западный, сибирский и дальневосточный) не являются предметом для значительных антигенных отклонений¹¹. После инфицирования человека вирус сначала размножается в клетках кожи в месте укуса, затем, в последующем, в региональных лимфатических узлах и ретикулоэндотелиальной системе. После поражения эндотелия капилляров вирус проникает через кровеносный барьер в мозговые ткани. В фатальных случаях характерными нейропатологическими изменениями является полиоэнцефаломиелит, который особенно проявляется в спинном мозге, стволе головного мозга и мозжечке¹².

Этиологическая диагностика клещевого энцефалита требует лабораторного подтверждения, так как клинические признаки относительно не специфичны. В течение фазы первичной вирусемии вирус может быть выявлен с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или путем его выделения на соответствующей культуре клеток, или при заражении мышей-сосунков. В течение второй, неврологической, стадии заболевания вирус в редких случаях может быть выявлен в цереброспинальной жидкости и мозговых клетках. Антитела к вирусу обычно становятся выявляемыми в период развития неврологических симптомов. Серодиагностика использует разные методы, включая иммуноферментный твердофазный анализ (ИФА), реакцию нейтрализации антител (РН) и реакцию торможения гемагглютинации (РТГА). В случае предварительного воздействия других флавивирусов, включая вакцинацию против желтой лихорадки или японского энцефалита, тесты на специфический для вируса иммуноглобулин G могут дать ложнопозитивные результаты из-за перекрестной реакции антител. В этих случаях требуется использовать для определения иммунитета высоко специфичную РН¹³.

Заболевание

Инкубационный период продолжается от 2 до 28 дней (обычно 7-14 дней) и сменяется неспецифическими проявлениями и симптомами, такими как усталость, головная боль, общее недомогание, обычно сопровождаемые повышением температуры до 38°C и выше; это продолжается 1-8 дней. После бессимптомного интервала продолжительностью 1-20 дней у почти одной трети инфицированных наступает вторая фаза заболевания, характеризующаяся лихорадкой, часто превышающей 40°C, и признаками поражения центральной нервной

системы, такими как менингит, энцефалит (особенно мозжечковая атаксия), миелит или радикулит. У больных с энцефалитом могут развиваться ступор или дисфункция пирамидального пути, а также параличи, которые часто захватывают мышцы плечевого пояса. Приблизительно в 40% случаев энцефалита заболевание приводит к стойким осложнениям со стороны центральной нервной системы, включая различные нейропсихиатрические и когнитивные жалобы, характерные для постэнцефалитического синдрома⁵. Специфического лечения клещевого энцефалита нет.

Клинические наблюдения дают право предполагать взаимосвязь между тяжестью заболевания и субтипом вируса; так, дальневосточный вариант, похоже, вызывает более тяжелое заболевание, чем европейский, а сибирский подтип занимает промежуточное положение. Летальность при дальневосточном субтипе достигает 20% и выше, тогда как при сибирском подтипе – 6-8%, а при европейском – 1-2%⁷. Фатальная геморрагическая лихорадка ассоциируется с дальневосточным субтипом. Редкие случаи хронического заболевания, характеризующиеся медленным развитием до 6 месяцев и более, в основном, ассоциируются с сибирским субтипом; они включают случаи и среди детей⁴. Однако различные критерии для выявления заболевших и разнообразия в доступности медицинских служб, а также возрастные различия лиц в отношении экспозиции, могут отчасти влиять на эти различия, ассоциируемые с подтипами вируса.

Вакцины против клещевого энцефалита

Первая вакцина против клещевого энцефалита была разработана в бывшем Советском Союзе в 1937 г., где вспышки инфекции (тогда называемой «русский весенний» или «летний энцефалит») представляли значительную проблему для общественного здравоохранения. Первое поколение вакцины, полученной на мозговых клетках мышей, была эффективной, но часто вызывала побочные проявления. Современные, менее реактогенные, вакцины основаны на инактивированных формалином штаммах вируса, полученного на культуре клеток. В настоящее время существуют 4 широко используемые вакцины гарантированного качества: FSME-Immun и Энсериг, выпускаемые в Австрии и Германии соответственно и основанные на европейских штаммах вируса; вакцина против клещевого энцефалита (Москва) и Энцевир, производимые в Российской Федерации и основанные на дальневосточных штаммах. Есть также китайская вакцина, которая используется в приграничных северных районах Китая. Детали состава вакцины, данные о ее безопасности, эффективности и действенности пока не опубликованы в международных журналах.

Хотя большое число обсервационных исследований подтвердило их эффективность, не было проведено ни одного рандомизированного контролируемого испытания, демонстрирующего эффективность этих вакцин, в плане защиты от клинического заболевания. В настоящее время было бы не этичным проведение таких испытаний с целью выяснения действенности этих вакцин.

Иммуногенность оценивается путем использования методов ИФА, реакции нейтрализации (РН) или реакции торможения геммагглютинации (РТГА). Наличие циркулирующих антител к вирусу на уровне или выше согласованных концентраций на местах (например, РН титры ≥ 10) обычно рассматривается в качестве вспомогательного маркера защиты⁴. Однако систематических клинических исследований, которые подтверждали бы это предположение, нет. Также данные об иммуногенности разных вакцин непосредственно не сравнимы, так как производители используют разные тесты, а независимые сравнения редки.

Австрийская и германская вакцины

Австрийская и германская вакцины известны на рынке, как FSME-Immun (новый состав внедрен после 2001 г.) и Энсериг – для взрослых; их соответствующие педиатрические формы - FSME-Immun Junior для детей в возрасте 1-15 лет и Энсериг для детей в возрасте 1-11 лет. FSME-Immun и Энсериг были лицензированы в 1976 и 1994 гг. соответственно.

Новый состав FSME-Immun основан на штамме Нейдорфл европейского подтипа; альбумин крови человека используется в качестве стабилизатора. Содержание антигена – 2,4 мкг на одну дозу вакцины для взрослого и 1,4 мкг - для ребенка. Вакцина Энсериг основана на штамме вируса R23. Сахароза используется в качестве стабилизатора. Содержание антигена – 1,5 мкг на дозу для взрослого и 0,75 мкг – для детей. Обе вакцины производятся в соответствии с требованиями ВОЗ для производства⁴⁵. Их производят на культуре фибробластов куриных эмбрионов с инактивацией формальдегидом и использованием алюминия гидроксида в качестве адьюванта. Вакцины не содержат полигелин или тиомерсал, но следы формальдегида (только в вакцине FSME-Immun), гентамицина, неомицина и хлортетрациклина (только в вакцине Энсериг) могут быть обнаружены в окончательных формах препаратов. Обе вакцины имеют срок годности до 30 месяцев при хранении при температуре 2-8°. Они предоставляются в виде готовых к использованию шприцев с вакциной для внутримышечного введения, в каждом шприце содержится 0,5 мл препарата для взрослых и 0,25 мл – для детей.

В соответствии с рекомендациями производителей первичный полный курс прививок в случае применения и FSME-Immun, и Энсериг должен включать 3 дозы вакцины. В традиционных календарях прививок интервалы между дозами предусматриваются следующие: между 1-й и 2-й дозами – 1-3 месяца и между 2-й и 3-й дозами – 5-12 месяцев, а в случае применения Энсериг интервал между 2-й и 3-й дозами предусматривается в пределах 9-12 месяцев. В рамках ускоренного календаря для вакцины FSME-Immun рекомендуются прививки в дни 0 и 14, а затем 3-я доза через 5-12 месяцев после 2-й. При применении вакцины Энсериг – в дни 0 и 14, а затем 3-я доза через 9-12 месяцев, в случае этой вакцины может использоваться и такая ускоренная схема – 0, 7 и 21 дни, а затем 4-я доза вводится через 12-18 месяцев. Для обеих вакцин производители рекомендуют бустерную дозу через 3 года после получения полного курса первичной вакцинации с последующими бустерными прививками через каждые 5 лет (или через 3 года для лиц в возрасте старше 50 лет, в Австрии такой интервал в 3 года рекомендуется для лиц в возрасте старше 60 лет).

Для определения наиболее приемлемого календаря прививок для вакцин Епсериг для взрослых и, Епсериг для детей было проведено 2 рандомизированных контролируемых исследования с целью сравнения (методами ИФА и РН) 4 разных календарей прививок; одно исследование включало 398 лиц в возрасте 12 лет и старше¹⁶, а другое – 294 ребенка в возрасте 1-11 лет¹⁷. Оба исследования продемонстрировали, что ускоренный календарь, предусматривающий введение вакцины в дни 0, 7 и 21, предпочтительнее схем, предусматривающих введение вакцины в дни 0, 28 и 300, или 0, 21 и 300, или 0, 14 и 300 в отношении быстроты индуцирования иммунного ответа и стабильности титров РН, продолжающихся в течение 300 дней и более. В отношении FSME-Immun таких исследований не проводилось.

Иммуногенность и эффективность вакцин

Были опубликованы данные нескольких исследований по иммуногенности после первичной вакцинации при применении либо Епсериг, либо FSME-Immun^{15,16,17,18,19,20,21}. В недавно опубликованном обзоре Cochrane²² обобщены данные по сероконверсии 11 испытаний, включая 4 рандомизированных контролируемых испытания ныне лицензированных вакцин (Епсериг для детей, Епсериг для взрослых и FSME-Immun нового состава). Всего 5063 ребенка и взрослых было включено в эти 4 испытания, и по каждой вакцине методами ИФА, РТГА и РН определялась сероконверсия среди 92-100% вакцинированных. Аналогичная высокая иммуногенность была достигнута при соблюдении и традиционного календаря (дни 0, 28 и 300) и ускоренного (дни 0, 7 и 21). При последующих рандомизированных контролируемых испытаниях более 95% из 334 детей демонстрировали появления титров при реакции нейтрализации уровня 10 и более после введения 2 доз Епсериг для детей или FSME-Immun Junior¹⁸.

Имеется мало информации в отношении иммуногенности и эффективности вакцин в ситуациях, когда рекомендованные интервалы между дозами значительно увеличивались. Проведенное изучение²³ стойкости иммунологической памяти среди лиц, иммунизация которых не следовала рекомендованному производителем календарю прививок, привело к выводу, что в большинстве случаев факт первичного иммунологического воздействия (как отражается анамнестическим ответом антител на антиген клещевого энцефалита) устанавливается независимо от времени, прошедшего с момента последней вакцинации (≤ 20 лет), даже среди лиц, которые ранее получили только 1 дозу вакцины, а также тех, кто был серонегативным до получения бустерной дозы. Эти данные дают основание полагать, что промежуток времени между первыми двумя дозами и третьей дозой не является важным параметром для успеха при последующей иммунизации. С другой стороны, демонстрация только первичного иммунологического воздействия, вероятно, является недостаточным вспомогательным маркером в отношении защиты от заболевания²⁴.

Возникновение заболевания среди лиц, ранее привитых, весьма редко, но встречается, особенно среди лиц преклонного возраста. Так, в Австрии²⁴ в течение 2002-2008 гг. было зарегистрировано 25 случаев заболевания, из которых 8 заболевших были вакцинированы согласно календарю, рекомендованному производителем. В Швеции²⁵ было зарегистрировано 27 случаев заболевания за период 2000-2008 гг., из которых 21 заболевший получил 2 или более доз вакцины в соответствии с календарем прививок. Изучение эффективности в полевых условиях в Австрии, проведенное в течение 1994-2001 гг., продемонстрировало уровень защиты от заболевания в 96,4-100% после введения 2 доз вакцины FSME-Immun и 96-98,7% - после введения 3 доз²⁶. При аналогичном изучении в 2000-2006 гг. общая эффективность вакцин (преимущественно вакцины FSME-Immun) была около 99% среди лиц, которые, согласно документам, получили 3 или более прививок в соответствии с рекомендованным календарем²⁷. Опыт Австрии показывает, что при существующих вакцинах высокий охват прививками может привести к значительному снижению заболеваемости клещевым энцефалитом.

Продолжительность защиты и необходимость в бустерных дозах

Когортные исследования показывают, что годовое снижение средней геометрической титров нейтрализующих антител вслед за первичным курсом вакцинации резко выражено в течение первого года, а затем выравнивается. Длительные наблюдения после проведенной первичной иммунизации плюс одна или более бустерных доз демонстрируют, что иммунитет продолжается более 5 лет, как ранее ожидалось. Сравнительный анализ показывает, что устойчивость титров может быть более продолжительной после 1 или более бустерных доз, чем после только первичного курса прививок^{18,28,29,30,31,32,33}. Одинаковые уровни снижения наблюдались независимо от возраста, хотя у лиц в возрасте 50-60 лет и старше более вероятно, чем среди молодых лиц, развивается серонегативный статус, так как у пожилых людей возникают более низкие уровни титров антител после бустерных доз^{28,29,30,31,34,35}.

Данные, полученные в Австрии, показывают, что у более 90% привитых бустерная доза индуцирует появление уровней антител, которые остаются стабильными в течение 6 и более лет, а случайное возникновение заболеваний не зависит от времени последней иммунизации²⁸. Последующие данные из Австрии продемонстрировали, что у более 90% привитых, титры антител продолжают наблюдаться в течение 8 и более лет после последней бустерной дозы вакцины². Подобных данных после первичного курса прививок нет, но нет и данных о значительном снижении титров антител. Защитный уровень титров антител официально не установлен.

Поскольку увеличение интервалов между бустерными дозами снизит стоимость и может улучшить приемлемость прививок населением, рекомендации в отношении бустерных доз пересматриваются в ряде стран. В настоящее время только в Швейцарии рекомендуется 10-летний интервал между первичным курсом прививок и первой бустерной дозой, а также между последующими бустерными дозами³⁶.

Безопасность вакцин Енсериг и FSME-Immun

Побочные проявления наблюдались относительно часто, когда применялись вакцины старого состава до 2001 года. Существующие в настоящее время составы FSME-Immun и Енсериг значительно усовершенствованы, и эти вакцины считаются безопасными^{37,36}.

В недавно опубликованном обзоре Cochrane²², упомянутом выше, обобщены данные по безопасности, полученные в результате проведения 4 рандомизированных контролируемых испытаний вакцин Енсериг для детей, Енсериг для взрослых и нового состава FSME-Immun. Всего 5063 ребенка и взрослых было включено в испытания. Хотя о побочных проявлениях обычно сообщалось (проходящие покраснение и боль в месте инъекции среди 45% привитых и менее, повышение температуры до 38°C и выше у 5-6% привитых), но ни одно из них не было тяжелым и не представляло угрозу для жизни. Рандомизированное контролируемое, выполненное простым слепым методом испытание, которое включало 334 ребенка в возрасте от 1 года до 11 лет, выявило, что обе вакцины FSME-Immun и Енсериг для детей хорошо переносятся и имели сравнительно безопасную характеристику; не было зарегистрировано тяжелых побочных проявлений, связанных с применением вакцин¹⁸. При проведении подобного исследования в 3-ей клинической фазе сравнивались иммуногенность и безопасность этих двух вакцин среди 303 детей в возрасте от 1 года до 11 лет. При этом уровни системных реакций были низкими и одинаковыми при применении и той, и другой вакцин.

Побочные проявления после бустерных доз изучались среди взрослых в возрасте 18-67 лет, которые в качестве первичного курса получали первые две дозы либо вакцины FSME-Immun, либо Енсериг для взрослых, а 3-ю дозу – только в инъекции FSME-Immun. Побочные проявления, связанные с бустерной дозой, введенной через 3 года, были преимущественно незначительными и нечастыми³¹. Согласно другому исследованию, вторая бустерная доза Енсериг, введенная через 3 года после первой бустерной дозы, хорошо переносилась всеми привитыми³⁸.

Постмаркетинговые исследования¹ подтвердили отсутствие тяжелых побочных проявлений после введения этих вакцин. Так, в 2002 г. при проведении независимого постмаркетингового «дозорного» исследования было зарегистрировано 0,41% побочных проявлений среди 25 905 привитых вакцинами Енсериг и FSME-Immun; наиболее частыми жалобами были небольшое или умеренное повышение температуры (<40°C), местные реакции и боль в месте инъекции. Также и постмаркетинговый эпиднадзор за более чем 5 млн. распространенных доз вакцин не выявил никаких потенциальных рисков в отношении безопасности. Нет сообщений о нарушении иммуногенности или безопасности в случаях, когда австрийская или германская вакцины вводятся одновременно с другими вакцинами, например, путешествующим лицам.

Российские вакцины

В Российской Федерации производятся две вакцины. Вакцина против клещевого энцефалита (Москва), далее КЭ-Москва, была одобрена в 1982 г. для применения среди взрослых и далее с 1999 г., после дальнейшего усовершенствования процесса очистки, была разрешена для применения среди детей в возрасте 3 лет и старше. С 1982 г. более 25 млн. населения Российской Федерации и соседних стран получили эту вакцину. Вакцина Энцефир была лицензирована в Российской Федерации в 2001 г., и она также лицензирована для применения среди детей в возрасте 3 лет и старше³⁹.

Вакцина КЭ-Москва основана на штамме Софьин дальневосточного подтипа вируса. После пассирования вируса на мышинных мозговых клетках вирус в дальнейшем репродуцирован в первичной культуре клеток куриных эмбрионов. Полученный вирус инактивирован формалином, очищен, концентрирован, обработан наполнителем протамин сульфата и затем лиофилизирован, содержит человеческий альбумин (500 мкг), желатин и сахараоза используются в качестве стабилизатора. Концентрация вирусного протеина на дозу – в пределах 0,50-0,75 мкг, и иммуногенность приведена в соответствие с намеченными стандартами. Перед применением лиофилизированная вакцина растворяется жидкостью, содержащей гидроксид алюминия.

Этапы разработки вакцины Энцефир, которая получена на основе дальневосточного штамма 205, почти идентичны. Концентрация вирусного протеина на дозу – в пределах 1,5-2,5 мкг, гидроксид алюминия используется в качестве адьюванта, вакцина содержит человеческий сывороточный альбумин (250 мкг на дозу) в качестве стабилизатора, но вакцина не лиофилизирована. В процессе производства используется антибиотик канамицин. В окончательном продукте могут быть обнаружены остатки протамин сульфата.

Производство обеих вакцин КЭ-Москва и Энцефир соответствует производственным требованиям ВОЗ¹⁴ и находится под контролем национальных органов³⁹. При хранении при температуре 2-8°C продолжительность срока годности для вакцины Энцефир составляет 2 года, а для КЭ-Москва – 3 года. Обе вакцины сохраняют активность в течение 2 дней при температуре 9-25°C.

Российские вакцины не лицензированы для применения среди детей в возрасте младше 3 лет. Всем лицам старше этого возраста та или иная вакцина вводится внутримышечно в дозе 0,5 мл. Производитель вакцины КЭ-Москва рекомендует стандартный календарь курса иммунизации, состоящего из 2 доз, вводимых с интервалом в 1-7 месяцев, в то время как производитель вакцины Энцефир рекомендует 2 дозы, которые необходимо вводить с

интервалом 5-7 месяцев. Для вакцины Энцевир существует ускоренный календарь прививок для чрезвычайных обстоятельств: интервал 1-2 месяца между двумя первыми дозами. Оба календаря предусматривают бустерную дозу, которую необходимо ввести через 12 месяцев после 2-й дозы, а дальнейшие бустерные дозы рекомендуется вводить с интервалом в 3 года.

Иммуногенность и эффективность

Иммуногенность (определяемая методом РТГА) вакцин КЭ-Москва и FSME-Immun сравнивалась среди детей в возрасте 7-12 лет. Через четыре недели после второй дозы сероконверсия наблюдалась у 91,5% среди тех, кто получил вакцину КЭ-Москва, и у 98,7%, получивших вакцину FSME-Immun. Аналогичное сравнительное исследование в отношении вакцин КЭ-Москва и Энцевир было выполнено в 2001-2002 гг.⁴⁰ Была проведена оценка (с помощью РТГА) иммунного ответа на 2 дозы вакцин КЭ-Москва и Энцевир среди 200 взрослых лиц, из которых половина получила 2-ю дозу через 2 месяца, а другая половина – через 5 месяцев. В случае применения вакцины КЭ-Москва титры антител $\geq 1:80$ были выявлены у 84% лиц, получивших вторую дозу через 2 месяца, и у 89% лиц, получивших вторую дозу через 5 месяцев.

В 2003 г. российские национальные контрольные органы провели сравнительную оценку вакцин КЭ-Москва и Энцевир среди 325 детей и подростков⁴¹. Участвующие в исследовании были разделены на 3 возрастные группы: 3-6 лет, 7-14 лет и 15-18 лет. После 2 доз вакцины, введенных с интервалом 2 месяца, у лиц, получивших вакцину КЭ-Москва, было четырехкратное или выше повышение титров антител: у 96% детей в возрасте 3-6 лет, у 93% - в возрасте 7-14 лет и у 89% - в возрасте 15-18 лет; соответствующие результаты, полученные при применении вакцины Энцевир, были: 84% у детей в возрасте 3-6 лет, 97% у детей в возрасте 7-14 лет и 92% у подростков в возрасте 15-18 лет (доверительный интервал не определялся, так как исследование касалось небольшого числа лиц).

Недавно проведенное сравнительное исследование относительно иммуногенности вакцин КЭ-Москва, Энцевир, FSME-Immun нового состава и вакцины Энцевир для взрослых нового состава включало 290 взрослых лиц⁴². Иммуногенность определялась через 2-5 месяцев и 2 года после введения 3 доз вакцин. Все вакцины индуцировали нейтрализующие антитела против штамма Р-73 дальневосточного подтипа вируса. В случае применения вакцины КЭ-Москва антитела выявлялись у 100% привитых через 2-5 месяцев и у 94% - через 2 года. При применении вакцины Энцевир эти цифры были 88% и 84%, в случае применения FSME-Immun антитела выявлялись у 88,2% привитых через 2-5 месяцев и у 78,1% - через 2 года, а при применении Энцевир для взрослых антитела выявлялись у 100% привитых через 2-5 месяцев и у 100% - через 2 года (доверительный интервал не определялся, так как исследование касалось небольшого числа лиц).

В 1996 г. в Свердловской области была начата программа массовой иммунизации, которая продемонстрировала высокую эффективность вакцин, производимых в России. К 2005 г. 2,7 млн. лиц получили 3 дозы вакцины, в большинстве случаев КЭ-Москва⁴³. Охват прививками возрастал с 35% в начале проведения программы до 55% в 2000 г. и 72% в 2006 г. В этой области заболеваемость местного населения снизилась с 42,1 в 1996 г. до 9,7 в 2000 г. и 5,1 в 2006 г. на 100 000 населения. Число случаев было снижено во всех возрастных группах. Сравнение числа случаев среди вакцинированной и невакцинированной групп населения дало возможность полагать, что эффективность вакцин возрастала с 62% в 2000 г. до 89% в 2006 г. Отчасти этот рост может быть следствием использования более строгих диагностических критериев⁴³. В результате проведения плановой иммунизации в Красноярском крае заболеваемость снизилась с 48,5 в 1999 г. до 6,1 в 2003 г.¹

Обширный эпиднадзор после введения 3 первичных доз вакцины Энцевир продемонстрировал, что высокие титры антител оставались в течение трех и более лет⁴⁴. В 2006 г. в Свердловской области заболеваемость среди полностью привитых лиц была 1,5 на 100 000 (заболеваемость среди непривитых лиц была 13,0 на 100 000). Российские вакцины и вакцины, которые производятся в Австрии и Германии, были использованы в программе, начатой в 1996 г., но около 80% всех привитых получили вакцину КЭ-Москва⁴³. Нет данных об индуцировании и продолжительности иммунитета среди лиц пожилого возраста, которые получили российские вакцины.

Безопасность вакцин КЭ-Москва и Энцевир

Результаты широкомасштабных рандомизированных контролируемых испытаний в отношении безопасности этих вакцин не опубликованы. Небольшие исследования по системным и местным побочным проявлениям дают основания говорить об умеренной реактогенности и о том, что нет больших различий в этом отношении между двумя вакцинами. В 2002-2003 гг. сотрудники Государственного института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А.Тарасевича оценивали местную и системную реактогенность вакцин КЭ-Москва и Энцевир в рамках испытания, которое включало 325 детей и 400 взрослых⁴¹. При этом не было зарегистрировано тяжелых побочных проявлений. Было обнаружено, что обе вакцины обладают умеренной реактогенностью без статистически выраженных различий между ними. Аналогичное заключение относительно безопасности вакцины КЭ-Москва было получено при проведении других исследований². Более того, постмаркетинговый эпиднадзор за вакциной Энцевир не выявил никаких тяжелых побочных проявлений. Однако в 2010 и 2011 гг. некоторые партии вакцины Энцевир связывали с частым появлением (до 19% среди привитых) высокой лихорадки и аллергических реакций, особенно у детей. Эти партии вакцины были изъяты производителем

и, пока осуществляется оценка вакцины Энцевир, она не рекомендована для применения среди детей в возрасте 3-17 лет⁴⁵. Вариант этой вакцины для детей, которая вводится в половинной дозе антигена для взрослых, находится в разработке.

Нет фактов, что иммуногенность или безопасность снижаются при применении российских вакцин одновременно с другими вакцинами (например, у путешественников), но публикаций по этому вопросу мало.

Перекрестная защита при применении существующих вакцин

Имеются ограниченные данные о том, что две вакцины, которые производятся в Австрии и Германии, индуцируют защитный иммунитет не только против соответствующего подтипа вируса, но также и против дальневосточного и сибирского подтипов. Генетическая и антигенная схожесть этих подтипов, а также данные неклинических исследований, указывают на вероятность такой перекрестной защиты⁴⁶. Иммунизация взрослых вакциной Энцевир индуцирует появление антител с высокой нейтрализующей способностью в отношении штаммов вирусов подтипов западного и дальневосточного^{42,46}, и аналогично все 4 вакцины индуцируют нейтрализующие антитела против дальневосточного подтипа⁴⁷. Более того, недавно проведенное исследование сывороток, полученных после иммунизации участников вакциной FSME-Immun, показало идентичные титры нейтрализующих антител против европейского, дальневосточного и сибирского вирусов⁴⁸. Дополнительное подтверждение перекрестного защитного иммунитета было получено при доклинических исследованиях, показавших, что иммунизация мышей вакциной против европейского подтипа защищала от фатальных признаков разнообразных восточных вирусов⁴⁶.

Несколько исследований дают основания говорить о том, что существующие вакцины могут быть взаимозаменяемыми².

Противопоказания и предостережения

Хотя существующие ныне лицензированные вакцины получены на культуре клеток куриных эмбрионов, легкая аллергия к яичному белку не рассматривается в качестве противопоказания.

Индуцирование защитного иммунитета может значительно снижаться среди лиц, получающих терапию, подавляющую иммунную систему; в таких случаях ответную реакцию в виде антител следует оценивать серологическими методами и, если необходимо, вводить дополнительную дозу вакцины². В общем, вакцинация должна быть отложена, если у вакцинируемого лица температура $>38,5^{\circ}\text{C}$ или имеются другие признаки серьезного заболевания. Вакцина должна применяться среди беременных женщин, если они проживают в районах, где годовая заболеваемость клещевым энцефалитом высокая ($>5/100\ 000$ населения). В районах, где заболеваемость умеренная или низкая ($<5/100\ 000$ населения), необходимо взвешивать риски и пользу, связанные с применением вакцины (например, медицинские работники должны учитывать, участвует ли беременная женщина в каких-либо видах деятельности на открытом воздухе, что повышает ее риск заразиться).

Лица, которые подверглись воздействию других флавивирусов, а не вируса клещевого энцефалита, могут вырабатывать антитела, обладающие перекрестной реактивностью, которые могут влиять на серологический ответ после вакцинации против клещевого энцефалита^{2,13}; было также выявлено влияние существующих антител к инфекции на ответ в виде антител на вакцину против японского энцефалита⁴⁹.

Постэкспозиционная профилактика

Основываясь на предположении, что вакцинация после укуса клеща вряд ли индуцирует иммунитет до возможного начала заболевания, и имея в виду теоретический риск усиления зависимости от антител, постэкспозиционная профилактика не рекомендуется невакцинированным лицам после укуса клеща².

В Западной Европе введение иммуноглобулинов, содержащих высокие концентрации антител против вируса клещевого энцефалита, не приносило пользы, когда использовалось для постэкспозиционной профилактики, и этот подход более не рекомендуется. В противоположность этому недавний обзор опыта применения иммуноглобулина, накопленного в России, показывает, что определенный защитный эффект наблюдался после раннего постэкспозиционного введения иммуноглобулинов российского производства.

Экономическая эффективность вакцинации

Там, где клещевой энцефалит распространен, расходы, связанные с инфекцией, высоки как для отдельных лиц, так и для общества в целом, особенно в связи с частыми долгосрочными неврологическими последствиями¹. Кампании по иммунизации, проведенные в Австрии в течение 1991-2000 гг., по расчетам, сэкономили 80 млн. долларов США за счет снижения затрат на лечение заболевших, сокращения потерь производительности и преждевременного ухода на пенсию⁵⁰. Новых данных анализа экономической эффективности вакцинации не опубликовано. Предполагается, однако, что экономическая эффективность сильно зависит от стоимости вакцины и от того, как точно определяется целевая группа населения.

Политика ВОЗ по применению вакцин

Иммунизация является наиболее эффективным подходом по профилактике клещевого энцефалита⁵¹. Две вакцины, которые производятся в Австрии и Германии, считаются безопасными и эффективными для лиц в возрасте от одного года и старше. Две вакцины, которые производятся в Российской Федерации, также считаются безопасными и эффективными для лиц в возрасте 3 лет и старше, хотя данные, подтверждающие это положение относительно российских препаратов, ограничены⁵². Существующие вакцины защищают от всех подтипов вируса, циркулирующих в эндемичных районах Азии и Европы⁵³.

Поскольку заболеваемость клещевым энцефалитом может значительно варьировать между и даже внутри географических регионов, стратегии иммунизации населения должны базироваться на оценках риска, проведенных в странах, областях или районах, и они должны соответствовать местным эпидемиологическим ситуациям. Поэтому создание отчетности по случаям заболевания очень важно, прежде чем должны предприниматься наиболее приемлемые профилактические меры. В то же время органы здравоохранения, принимающие решение о программе вакцинации, могут быть информированы о данных анализа экономической эффективности.

В территориях, где болезнь высоко эндемична (средняя годовая заболеваемость до введения вакцинации ≥ 5 клинических случаев на 100 000 населения), подразумевая наличие высокого индивидуального риска быть инфицированным, ВОЗ рекомендует вакцинацию всех возрастных групп, включая детей. Включение вакцинации против клещевого энцефалита в программы иммунизации на областном или национальном уровнях должно рассматриваться в зависимости от эпидемиологической ситуации.

Поскольку заболевание имеет склонность проявляться в более тяжелой форме среди лиц в возрасте старше 50-60 лет, эти лица представляют собой важную целевую группу для иммунизации.

Там, где заболеваемость до введения вакцинации умеренная или низкая (средняя годовая за 5-летний период $< 5/100\ 000$) или ограничена определенной географической зоной и определенными видами деятельности на открытом воздухе, иммунизация должна быть нацелена на когорты населения, наиболее активно пострадавшие.

Лица, путешествующие из неэндемичных территорий в эндемичных, должны быть вакцинированы, если их посещения включают интенсивную деятельность на открытом воздухе.

Полная вакцинация предусматривает первичный курс из 3 доз; для лиц, которые будут оставаться в группе риска, потребуются одна или более бустерных доз⁵⁴. В рамках значительного диапазона приемлемых интервалов между дозами соответствующие национальные органы должны выбрать наиболее рациональный календарь первичной вакцинации для национальной, областной или районной программ иммунизации.

В случае применения вакцин, производимых в Австрии и Германии, рекомендованный интервал между первыми двумя дозами должен быть 1-3 месяца и 5-12 месяцев – между второй и третьей дозами. Когда требуется ускоренная профилактика, например, для лиц, выезжающих в эндемичные районы, интервал между первыми двумя дозами может быть сокращен до 1-2 недель.

Немного известно о продолжительности защиты после завершения первичного курса прививок 3 дозами и необходимости возможных бустерных доз и оптимальных соответствующих интервалах между их введениями. Хотя имеются четкие указания на то, что интервал между бустерными дозами может быть значительно увеличен в сравнении с ныне рекомендуемыми производителями интервалами, нет еще достаточных оснований для четких рекомендаций относительно оптимальной частоты и числа бустерных доз⁵⁴. Поэтому страны должны продолжать рекомендовать применение вакцин в соответствии с местными эпидемиологическими условиями и существующим календарем прививок, пока не появится более определенная информация по этому вопросу.

Для здоровых лиц в возрасте младше 50 лет бустерные дозы обычно предлагаются с интервалами 3-5 лет, хотя в некоторых эндемичных территориях, таких как, например, в Швейцарии, ныне используемые интервалы ≤ 10 лет.

Поскольку заболевание имеет склонность проявляться в более тяжелой форме, а иммунный ответ становится слабее у лиц в возрасте 50-60 лет и старше, благоразумно поддерживать интервалы между бустерными дозами в 3-5 лет для этой возрастной группы, пока не появится более определенная информация по этому вопросу⁵³.

Для российских вакцин рекомендуются интервалы 1-7 месяцев между первыми двумя дозами и 12 месяцев между второй и третьей дозами. Бустерные дозы рекомендуется вводить каждые 3 года тем, кто продолжает оставаться в группе риска. Существующих рекомендованных интервалов для бустерных доз следует придерживаться, пока не появится больше данных о продолжительности защиты, вызываемой российскими вакцинами.

Независимо от продолжительности задержки прерванные календари прививок должны быть возобновлены без повторения предыдущих доз.

Хотя нет данных, указывающих на какую-либо интерференцию существующих вакцин против клещевого энцефалита и других вакцин, вводимых одновременно, вопрос относительно потенциального иммунологического взаимодействия необходимо прояснить в процессе проведения соответствующих исследований. Кроме того, необходимо больше информации об иммунном ответе на вакцину среди лиц, которые были ранее привиты против желтой лихорадки или японского энцефалита.

Постэкспозиционная вакцинация после укуса клеща не рекомендуется. Введение специфического иммуноглобулина для пассивной постэкспозиционной профилактики не рекомендуется в Западной Европе, но иногда применяется в Российской Федерации.

Имеется существенный пробел в знаниях, что не дает возможности сформулировать более специфические рекомендации по борьбе с этой болезнью. В особенности необходимо больше научных исследований по оценке необходимости бустерных прививок и времени их проведения. Странам рекомендовано провести оценку эффективности и экономической эффективности используемых схем иммунизации.

Эпиднадзор за клещевым энцефалитом очень важен для характеристики эпидемиологии болезни, оценки ее бремени, определения районов высокого риска и районов новых проявлений болезни, а также для документирования воздействия мер по борьбе с болезнью. Стандартизация необходима для определений клинического случая и требований в отношении отчетности, а также для процессов наблюдения с целью выявления долгосрочных последствий перенесенного клещевого энцефалита. Также необходима стандартизация реагентов, что позволит проводить сравнение результатов анализов, проведенных в разных лабораториях.

Во всех эндемичных территориях информация о болезни, ее переносчике и особенностях передачи, а также о доступных профилактических мерах должна быть легко доступна, например, в школах, медицинских учреждениях и в туристических информационных брошюрах. **N**

¹ Для дополнительной информации см. <http://www.who.int/immunization/sage/en/>.

² Kollaritsch H et al. Background document on vaccines and vaccination against tick-borne encephalitis. Geneva, WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, 2011 (http://www.who.int/immunization/sage/6_TBE_backgr_18_Mar_net_apr_2011.pdf, accessed May 2011).

³ Süß J. Tick-borne encephalitis in Europe and beyond—the epidemiological situation as of 2007. *EuroSurveillance*, 2008, 13(26):pii=18916 (<http://www.eurosurveillance.org/viewarticle.aspx?articleId=18916>, accessed May 2011).

⁴ Stefanoff P et al. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine*, 2011, 29:1283–1288.

⁵ Poponnikova TV. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296(Suppl. 40):S59–S62.

⁶ Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2008, 22:561–575.

⁷ Fauquet CM et al, eds. *Virus taxonomy: VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego, CA, Elsevier Academic Press, 2005: 986

⁸ Gritsun TS et al. Tick-borne encephalitis. *Antiviral Research*, 2003, 57:129–146.

⁹ Süß J et al. TBE incidence versus virus prevalence and increased prevalence of the TBE virus in Ixodes ricinus removed from humans. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296(Suppl. 40):S63–S68.

¹⁰ Holzmann H et al. Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerging Infectious Diseases*, 2009, 15:1671–1673.

¹¹ Ecker M et al. Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *Journal of General Virology*, 1999, 80:179–185.

¹² Gelpi E. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: analysis of postmortem brain tissue. *Journal of Neurovirology*, 2006, 12:322–327.

¹³ Sonnenberg K et al. State-of-the-art serological techniques for detection of antibodies against tick-borne encephalitis virus. *International Journal of Medical Microbiology*, 2004, 293(Suppl. 37):S148–S151.

¹⁴ Holzmann H et al. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *Journal of Medical Virology*, 1996, 48:102–107.

¹⁵ Requirements for tick-borne encephalitis vaccine (inactivated) [Annex 2]. Geneva, World Health Organization, 1997, WHO technical report series 889. Available from http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_889.pdf; accessed May 2011.

¹⁶ Schondorf I et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination: applying the most suitable vaccination schedule. *Vaccine*, 2007, 25:1470–1476.

¹⁷ Schoendorf I et al. Tick-borne encephalitis (TBE) vaccination in children: advantage of the rapid immunization schedule (i.e., days 0, 7, 21). *Human Vaccines*, 2007, 2:42–47.

¹⁸ Wittermann C et al. Antibody response following administration of two tick-borne encephalitis vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine*, 2009, 27:1661–1666.

¹⁹ Ehrlich HJ et al. Randomised, phase II dose finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2006, 24:5256–5263.

²⁰ Loew-Baselli LA et al. Safety and immunogenicity of the modified adult tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 2006, 24:5256–5263.

²¹ Poellabauer E.M et al. Comparison of immunogenicity and safety between two paediatric TBE vaccines. *Vaccine*, 2010, 28:4680–4685.

²² Demicheli V et al. Vaccines for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009, (1):CD000977.

²³ Schosser R et al. Seropositivity before and seroprotection after a booster vaccination with FSME-IMMUN® adults in subjects with a time interval of > 4,5 years since the last TBE vaccination. Abstract presented at the 10th International Jena Symposium on tick-borne diseases (formerly IPS), Weimar, Germany, 19–21 March 2009.

²⁴ Stiasny K et al. Characteristics of antibody responses in tick-borne encephalitis vaccination breakthroughs. *Vaccine*, 2009, 27:7021–7026.

²⁵ Andersson CR et al. Vaccine failures after active immunisation against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 2010, 28:2827–2831.

²⁶ Kunz C. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine*, 2003, 21(Suppl. 1): S50–S55.

²⁷ Heinz FX et al. Field effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Vaccine*, 2007, 25:7559–7567.

²⁸ Paulke-Korinek M et al. Booster vaccinations against tick-borne encephalitis: 6 years follow-up indicates long-term protection. *Vaccine*, 2009, 27:7027–7030.

- ²⁹ Rendi-Wagner P et al. Antibody persistence following booster vaccination against tick-borne encephalitis: 3-year post-booster follow-up. *Vaccine*, 2007, 25:5097–5101.
- ³⁰ Rendi-Wagner P et al. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis—longer than expected? *Vaccine*, 2004, 22:2743–2749.
- ³¹ Rendi-Wagner P et al. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, 296 (Suppl. 40):S202–S207.
- ³² Loew-Baselli A et al. Seropersistence of tick-borne encephalitis antibodies, safety and booster response to FSME-IMMUN® 0.5 ml in adults aged 18–67 years. *Human Vaccines*, 2009, 5: 551–556.
- ³³ Plentz A et al. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine*, 2009, 27:853–856.
- ³⁴ Hainz U et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*, 2005, 23:3232–3235.
- ³⁵ Weinberger B et al. Decreased antibody titers and booster responses in tick-borne encephalitis vaccinees aged 50–90 years. *Vaccine*, 2010, 28:3511–3515.
-
- ³⁶ [Recommendations on immunization against tick-borne encephalitis]. Bulletin des Bundesamt für Gesundheit (Schweiz), 2006, 13:225–231 [Available in German only].
- ³⁷ Zent O et al. Kinetics of the immune response after primary and booster immunization against tick-borne encephalitis (TBE) in adults using the rapid immunization schedule. *Vaccine*, 2003, 21:4655–4660.
- ³⁸ Beran J et al. Long-term immunity after vaccination against tick-borne encephalitis with Encepur using the rapid vaccination schedule. *International Journal of Medical Microbiology*, 2004, 293 (Suppl. 37):S130–S133.
-
- ³⁹ Vorob'eva MS et al. [Vaccines, immunoglobulins, and test systems for the prevention and diagnosis of tick-borne encephalitis]. *Voprosy Virusologii*, 2007, 52:30–36 [Available in Russian only].
- ⁴⁰ Gorbunov MA et al. Results of clinical evaluation of EnceVir vaccine against tick-borne encephalitis. *Epidemiology and Vaccinoprophylaxis*, 2002, 5:49 [Available in Russian only].
- ⁴¹ Pavlova BG et al. [Immunization of children and adolescents with inactivated vaccines against tick-borne encephalitis]. *Biopreparations*, 2003, 1:24–28 [in Russian].
- ⁴² Leonova GN et al. Evaluation of vaccine Encepur-Adult for induction of human neutralizing antibodies against recent Far Eastern subtype strains of tick-borne encephalitis virus. *Vaccine*, 2007, 25:895–901.
-
- ⁴³ Romanenko VV et al. [Experience in implementing the mass immunization program against tick-borne encephalitis in the Sverdlovsk Region]. *Voprosy Virusologii*, 2007, 6: 22–25 [Available in Russian only].
- ⁴⁴ Il'ichenko TE et al. [Organization of Public Health], *Siberian Journal of Medicine*, 2009, 2:50–55 [Available in Russian only].
- ⁴⁵ См. <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/files/1304670552.66323-5245.pdf>
-
- ⁴⁶ Klockmann U et al. Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine*, 1991, 9: 210–212.
- ⁴⁷ Leonova GN et al. Characterization of neutralizing antibodies to Far Eastern of tick-borne encephalitis virus subtype and the antibody avidity for four tick-borne encephalitis vaccines in human. *Vaccine*, 2009, 27:2899–2904.
- ⁴⁸ Orlinger KK et al. A tick-borne encephalitis vaccine based on the European prototype strain induces broadly reactive cross-neutralizing antibodies in humans. *Journal of Infectious Diseases*, 2011, 203:1556–1564.
-
- ⁴⁹ Schuller E et al. Effect of pre-existing anti-tick-borne encephalitis virus immunity on neutralising antibody response to the Vero cell derived, inactivated Japanese encephalitis virus vaccine candidate IC51. *Vaccine*, 2008, 26:6151–6156.
- ⁵⁰ Schwarz B. [Health economics of early summer meningoencephalitis in Austria. Effects of a vaccination campaign 1981 to 1990]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1993, 143:551–555 [Available in German only].
- ⁵¹ Классификационная таблица 1 по оценке качества научных данных (действенность и эффективность вакцин). Информация на сайте http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_efficacy.pdf
- ⁵² Классификационная таблица 2 по оценке качества научных данных (безопасность вакцин). Информация на сайте http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_safety.pdf
- ⁵³ Классификационная таблица 3 по оценке качества научных данных (индуцирование перекрестной защиты). Информация на сайте http://www.who.int/entity/immunization/TBE_grad_crossprotection.pdf
-
- ⁵⁴ Классификационная таблица 4а и 4б по оценке качества научных данных (продолжительность защиты после только первичного курса иммунизации и после первичного курса и бустерной дозы). Информация на сайте http://www.who.int/entity/immunization/TBE_duration_protection.pdf