

УДК

Методологические подходы к оценке эффективности препаратов этиотропной противовирусной иммунопрофилактики (на примере препаратов иммуноглобулина против клещевого энцефалита)

Пеньевская Н.А.

Омская государственная медицинская академия, Омск, Россия

Рассмотрены возможные причины противоречивых данных литературы по эффективности постэкспозиционной профилактики *клещевого энцефалита* (КЭ) с применением препаратов *иммуноглобулина* (ИГ). Изучено влияние количества *вирусного антигена* (АГ) КЭ и инфекционного вируса в присосавшихся клещах, возраста людей, количества антител в препарате ИГ, сроков и кратности его введения на частоту развития манифестных и инаппарантных форм КЭ на фоне ИГ-профилактики у жителей крупного города. Всего исследовано 24934 клещей, снятых с людей после присасывания, а также 1100 сывороток крови от 533 покусанных зараженными клещами человек с клиническими проявлениями КЭ и без них. Эффективность препаратов ИГ с титром антигемагглютининов 1:20, 1:80, 1:160 и 1:320 оценивали по числу случаев КЭ, подтвержденных клинически и лабораторно, среди невакцинированных против КЭ лиц, снявших инфицированных клещей в 1–2-й день от момента присасывания. Анализируемая группа составила 1892 человека, из них 345 детей и 1547 взрослых, среди которых 51 человек по разным причинам не получили профилактического введения ИГ. Статистическая обработка проведена с помощью дисперсионного анализа.

С увеличением количества вируса КЭ в присосавшихся клещах удельный вес манифест-

ных форм КЭ по отношению к инаппарантным формам увеличивался в несколько раз. Эффективность ИГ-профилактики достоверно ($p < 0,001$) снижалась с возрастанием инфицирующей дозы и со снижением возраста «покусанных». Влияние специфической активности ИГ и сроков его введения на развитие клинически явного КЭ проявлялось только при высоких заражающих дозах вируса КЭ, особенно у детей, и было малозначимо при низких заражающих дозах у взрослых. Повторное введение ИГ оказалось нецелесообразно, особенно у детей.

Эффективность препаратов этиотропной иммунопрофилактики КЭ в реальной эпидемиологической обстановке может варьировать в значительных пределах под действием таких факторов, как инфицирующая доза, инокулируемая при присасывании клеща, и состояние макроорганизма. Одной из причин противоречия данных литературы об эффективности постэкспозиционной ИГ-профилактики КЭ является неравноценность групп сравнения по количеству лиц, зараженных одинаковыми дозами вируса, и по возрастному составу.

Ключевые слова: клещевой энцефалит (КЭ), иммунопрофилактика КЭ, пассивная иммунизация, препараты иммуноглобулина против КЭ, инаппарантные формы КЭ.

Контактный адрес:

Пеньевская Наталья Александровна

Эл. почта: nap20052005@yandex.ru

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) продолжает оставаться одной из важных проблем медицинской науки и практики здравоохранения, несмотря на 70-летнюю историю изучения этой тяжелой нейроинфекции. Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), относящийся к семейству *Flaviviridae*, циркулирует в природных очагах на территории стран Западной, Восточной, Центральной и Северной Европы, Западной и Восточной Сибири, а также на Дальнем Востоке. Ареал распространения КЭ постоянно расширяется [1, 2]. В настоящее время заболевания КЭ регистрируются в 20 странах Европы и 6 странах Азии. В 1993 году КЭ был зарегистрирован и на о. Хоккайдо (Япония) [3].

Важнейшей особенностью современной эпидемиологической ситуации по КЭ является значительное увеличение удельного веса горожан (в том числе детей школьного возраста) в общей структуре заболеваемости КЭ. Этот показатель сегодня достигает 80%, 1/3 из заболевших жителей городов – дети. За последнюю четверть века КЭ перестал быть профессиональным заболеванием лиц «лесных» профессий и перешел в разряд болезней, возникающих в процессе хозяйственно-бытовой деятельности человека и во время отдыха на природе [4–6].

Следует согласиться с тем, что стратегия плановой вакцинации против КЭ населения из групп профессионального риска и жителей сельских районов устарела, так как основная часть заболевших КЭ – это незащищенные жители городов.

Эксперты The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products относят вирус КЭ к списку биологических агентов, против которых в настоящее время нет специфических средств, которые можно было бы рекомендовать для лечения или профилактики. При этом отмечают, что в некоторых странах для этих целей применяют вакцину и иммуноглобулин, однако единства мнений между учеными разных стран Евросоюза относительно профилактической эффективности этих лекарственных средств пока не достигнуто [7]. Очевидно, внимания заслуживает многолетний опыт вакцинопрофилактики в Австрии – одной из самых высокоэндемичных стран Европы, где за последние 20 лет уровень охвата населения страны вакцинацией против КЭ вырос с 6% до 90%. При этом показатель заболеваемости снизился с 8,35 до 0,74 на 100 тыс. населения. Начиная с 2001 г. в Австрии регистрируются только спорадические случаи заболевания КЭ среди непривитых граждан, в то время как в соседней Чехии, где охват вакцинацией составляет только 10%, на протяжении 90-х годов прошлого

столетия заболеваемость КЭ выросла в 3–3,5 раза [5, 6, 8].

В России имеющиеся возможности специфической активной иммунопрофилактики КЭ недостаточно используются на практике [9]. Ежегодно против КЭ в стране вакцинируется не более 2,5–3 млн человек, причем объемы вакцинации снижаются [2, 10]. В связи с этим, до сих пор, как и много лет назад, справедливым остается тезис о том, что на эндемичных по КЭ территориях России в условиях крупных городов ведущим звеном в системе профилактических мероприятий является экстренная специфическая профилактика [11]. Основным ее средством продолжает оставаться препарат специфического *иммуноглобулина* (ИГ) против клещевого энцефалита. Вместе с тем, несмотря на почти 65-летний опыт применения пассивной иммунизации с целью предупреждения заболеваний КЭ, до сих пор нет единого мнения относительно протективной активности препаратов, содержащих вирусспецифические антитела, оптимальных доз и сроков их введения.

Краткий исторический очерк профилактического применения препаратов антител к вирусу КЭ

Еще в 1939 г. Л.А. Зильбер высказал мнение о необходимости немедленного введения сыворотки крови реконвалесцентов или гипериммунной сыворотки животным лицам, укушенным клещами [12]. Принципиальная целесообразность серопротективной профилактики КЭ была обоснована экспериментальными работами М.П. Чумакова, Е.Н. Левкович и Н.В. Каган в 1940–41 гг. [13, 14]. В последующие годы был накоплен большой материал по экспериментальной профилактике и терапии КЭ, а также по применению гетерологичных гипериммунных сывороток и гамма-глобулина для профилактики КЭ у людей, обобщенный в монографиях О.Г. Анджапаридзе, а также С.П. Карпова и Ю.В. Федорова [16]. С 1958 г. для серопротективной профилактики КЭ в очагах инфекции вместо нативной сыворотки использовали специфический гетерологичный гамма-глобулин, а с середины 1960-х годов начали применять гомологичный препарат, получаемый из плацентарной и абортной крови жительниц эндемичных по КЭ регионов [17, 18], а впоследствии (с 1969 г.) – из венозной крови доноров [19].

В результате анализа многочисленных экспериментальных и эпидемиологических наблюдений, накопившихся к концу 1970-х годов, сделан вывод о том, что, несмотря на некоторую противоречивость полученных результатов, серопротективная профилактика при рациональном применении снижает вероят-

ность заболевания КЭ в 3–5 раз [11], поэтому всем людям, «покусанным» клещами, рекомендовали вводить противоязвенный иммуноглобулин.

Несмотря на то, что в экспериментах и ограниченных эпидемиологических наблюдениях препараты, содержащие антитела к ВКЭ, демонстрировали отчетливую протективную активность, влияние серопротективной профилактики на снижение заболеваемости КЭ было практически неощутимо [20], так как большинству людей отказывали в необходимой помощи в связи с ограниченным выпуском и высокой стоимостью препарата. К недостаткам традиционной (принятой до 1990 г.) тактики серопротективной профилактики КЭ, помимо невозможности полного охвата всех нуждающихся в специфической защите, следует отнести необоснованное введение препарата ИГ большинству людей и, следовательно, нерациональное расходование имеющихся средств, так как в природных очагах только несколько процентов переносчиков содержит вирус в количестве, достаточном для индукции манифестного инфекционного процесса в чувствительном организме (животных или человека) [21].

В 1986 г. сотрудниками Омского НИИ природно-очаговых инфекций (Л.С. Субботина с соавт.) была предложена новая тактика экстренной профилактики КЭ, основанная на дифференцированном подходе к назначению специфического ИГ по результатам иммуноферментной экспресс-индикации антигена ВКЭ в клеще, снятом после присасывания [22]. Это стало возможным благодаря предварительной работе по оптимизации иммуноферментного анализа (ИФА), проведенной совместно со ст.н.с. лаборатории биологии и индикации арбовирусов Института вирусологии АМН СССР Н.А. Лавровой под руководством проф. С.Я. Гайдамович [23–25]. В результате была продемонстрирована возможность определения индивидуального риска заражения конкретного человека вирусом КЭ на основе экспресс-индикации антигена ВКЭ в присосавшемся переносчике [26–28].

В 1986–1988 гг. новая тактика серопротективной (ИГ-профилактики) КЭ была апробирована в широкомасштабном эпизоде в условиях крупного промышленного центра (город Пермь) с населением более 1 млн человек¹. Было доказано, что

¹ Организация и проведение эпидемии были реализованы совместными усилиями сотрудников Омского НИИ природно-очаговых инфекций (Л.В. Матюхина, О.В. Наволокин, Н.А. Пеньевская), специалистами практического здравоохранения Перми (В.Г. Голдобин, Е.Н. Беляев, П.М. Лузин, Л.Ф. Корзухина, Л.А. Хлебутина, А.Г. Гусманова, Г.П. Серебренникова) и учеными Пермского государственного медицинского института (В.М. Минаева, Г.М. Волегова, А.А. Шутков, А.В. Зотов).

по эпидемиологической эффективности предложенная тактика серопротекции КЭ не уступает традиционной и может ее превосходить благодаря целенаправленному применению высокоактивного препарата ИГ [26]. Выявление из общего числа «покусанных» людей, наиболее вероятно инфицированных при присасывании клеща, позволило рационально расходовать имеющиеся ресурсы препарата, что значительно облегчило проблему его дефицита. Результаты эпидопыта были одобрены на совместном рабочем совещании бюро Союзной проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» и Главного управления эпидемиологии и гигиены (ГУЭГ) МЗ РСФСР и легли в основу циркулярного письма ГУЭГ МЗ РСФСР № 23-04-35 от 05.03.90 г., рекомендовавшего Главным государственным санитарным врачам АССР, краев и областей организовать экспресс-диагностику методом ИФА инфицированности отдельных экземпляров клещей, снятых с лиц, обращающихся в пункты серопротекции. В настоящее время этот подход к определению показаний к назначению ИГ-профилактики применяют во многих городах на эндемичных по КЭ территориях России [4, 29–34].

Несмотря на многолетний опыт применения пассивной иммунизации для профилактики КЭ и большое количество работ, выполненных по этой тематике, давно стала очевидной необходимость объяснения причин частых расхождений результатов экспериментальных и эпидемиологических наблюдений и соответственно противоположных мнений различных авторов относительно профилактической эффективности препаратов против энцефалитного иммуноглобулина. Еще в ранних публикациях об эффективности пассивной иммунизации (И.С. Глазунов, 1944; Г.А. Попова, 1948) указывалось на возможность развития заболеваний КЭ на фоне профилактического введения препаратов антител [35, 36]. Поэтому в дальнейшем неоднократно предпринимались исследования с целью установить причину этого явления. Многие авторы пришли к выводу, что эффект пассивной иммунизации зависит от сроков введения препарата антител. Вместе с тем, эпидемиологические данные об оптимальных сроках введения иммуноглобулина не совпадают. Так, А.Р. Явья, Т.П. Карманова с соавт. [38], Е.В. Подойникова [18] сообщали, что эффективность [37] пассивной иммунизации значительно снижается только при введении препарата антител позднее 5–6 дней после присасывания переносчика. Л.С. Субботина с соавт. [17] отмечала максимальную профилактическую эффективность ИГ при введении в первые 2 дня после укуса клеща,

В.В. Масалев – в течение 3 суток [39]. Однако в наблюдениях Л.А. Хлебутиной с соавт. большинство лиц (70%) из числа заболевших на фоне ИГ-профилактики препарат антител был введен в течение 2 суток после укуса клеща [40]. В инструкции по применению противэнцефалитного ИГ зарубежного производства рекомендуют вводить препарат не позже 96 часов после присасывания клеща, причем в период 48–96 часов – в удвоенной дозе [41].

Относительно влияния специфической активности ИГ и его дозы на эффективность экстренной профилактики КЭ также нет единого мнения, хотя большинство авторов – (Л.А. Верета [42], Г.Н. Леонова [43], В.В. Масалев [39], Т.А. Захарычева [44], Г.М. Воронкова [45]) считают, что эффективность пассивной иммунизации прямо пропорциональна содержанию антител в препарате и его дозе в пересчете на массу тела человека.

А.А. Огурцов [46] отмечает высокую эпидемиологическую эффективность серопротекции КЭ специфическим иммуноглобулином, в то время как ряд авторов (М.Ю. Девятков с соавт., [29], R. Kaiser [47], Н.Г. Гратц [48]) отрицают наличие какого-либо значимого влияния профилактического применения противэнцефалитного ИГ на вероятность заболевания КЭ. Некоторые исследователи – Н.А. Вдовицына [49]; Л.И. Волкова [50]; М.О. Караваева, [30]; К. Waldvogel [51] и др.) ограничиваются осторожным выражением сомнения относительно эффективности постэкспозиционного (после укуса клеща) применения ИГ для предупреждения развития заболевания клещевым энцефалитом.

Интерес к проблеме целесообразности введения препаратов иммуноглобулинов людям для профилактики и лечения КЭ и других flavivirus-инфекций, несмотря на отрицательное мнение некоторых исследований по этому вопросу, не угасает и постоянно поддерживается периодически появляющимися новыми экспериментальными данными о наличии протективных и иммуномодулирующих свойств у препаратов вирусспецифических антител [52–56].

Возможные причины отсутствия единства мнений относительно эффективности профилактического применения препаратов антител к вирусу КЭ

На наш взгляд, основной причиной неоднозначных представлений по данному вопросу и одновременно недостатком эпидемиологических наблюдений является формирование контрольных и опытных контингентов без учета достоверности факта инфицирования людей, в то время как, с позиций

доказательной медицины, в контролируемом исследовании группы сравнения должны быть одинаковы по всем известным факторам риска, влияющим на клинический исход.

Кроме того, численность сравниваемых групп людей, укушенных клещами, как правило, не превышала нескольких тысяч или даже сотен человек. Учитывая максимальный уровень вирусофорности переносчиков, определяемый биопробой, надо полагать, что вероятное число людей, рискующих заболеть КЭ, среди «укушенных» составляет всего несколько человек из ста. Известно, что доля зараженных особей в разных природных очагах не одинакова и изменяется по годам, и даже в пределах одной административной территории могут существовать зоны, отличающиеся по степени эпидемической опасности [21, 57]. Штаммы ВКЭ, циркулирующие в различных географических зонах, отличаются по молекулярным и биологическим свойствам, от которых могут зависеть клинко-патогенетические особенности течения КЭ [43, 58, 59]. Кроме того, жители эндемичных районов могут иметь повышенную резистентность к вирусу клещевого энцефалита. Уровень иммунной прослойки в разных природных очагах и в разных возрастных группах не одинаков, в сельских районах и поселках городского типа степень проэпидемичивания может превышать 50% среди взрослого населения. Большинство работ выполнено в сельских районах, а не в крупных городах, где иммунная прослойка минимальна. Что касается возраста «укушенных», то об этом, как правило, нет указаний или анализ проведен для взрослого контингента.

Таким образом, в разных эпидемиологических условиях риск заражения вирусом КЭ и риск заболевания КЭ конкретных людей, подвергшихся нападению клещей, может быть различным.

Приходится констатировать, что существующие методологические подходы к организации эпидемиологических исследований по изучению профилактической эффективности антимикробных лекарственных средств (ЛС) не учитывают индивидуальный риск заражения лиц в изучаемых контингентах, тогда как общеизвестен тот факт, что клинический исход антимикробной терапии – это результат сложных взаимодействий в трехкомпонентной системе: макроорганизм – ЛС – микроорганизм. При этом каждый из трех компонентов не только оказывает свое влияние на два других, но и испытывает на себе их ответное воздействие. Поэтому нельзя, изучая эффективность этиотропной терапии, рассматривать фармакокинетику и фармакодинамику ЛС без учета значимости третьего компонента (возбудителя). Причем степень этой

значимости и принципы ее оценки до конца пока не определены. Относительно антибактериальной химиотерапии не вызывает сомнения важность такого показателя как чувствительность микроорганизма к ЛС. Однако, как влияет заражающая доза возбудителя на эффективность противомикробной химиофилактики (например, при менингококковой или туберкулезной инфекции) неизвестно. Возможно, что определить дозу возбудителя при воздушно-капельном или фекально-оральном путях заражения в реальной эпидобстановке достаточно трудно. Однако при трансмиссивном пути заражения с участием определенного вектора (переносчика – членистоногого или насекомого) есть возможность хотя бы косвенно, по концентрации возбудителя (или его антигенов) в переносчике, определить градации заражающей дозы: высокая, умеренная, низкая. Соответственно можно говорить о высоком, умеренном и низком индивидуальном риске заражения или заболевания. Возраст людей, подвергшихся нападению переносчиков инфекции, может способствовать конкретизации риска заболевания, так как, чем меньше длительность проживания человека в природном очаге инфекции, тем меньше вероятность латентной иммунизации.

Цель настоящего исследования – определение степени влияния различных факторов (количества вируса в присосавшемся клеще, специфической активности препарата ИГ, сроков и кратности его введения после присасывания клеща, возраста пострадавших) на частоту развития манифестных форм КЭ, подтвержденных клинически и лабораторно, а также инаппарантных форм инфекции.

Материал и методы

Исследовано 24 934 экземпляра иксодовых клещей, снятых с людей после присасывания, и 2112 экземпляров иксодовых клещей, собранных с растительности изучаемого природного очага. Экспресс-индикацию антигена (АГ) ВКЭ в отдельных особях клещей проводили прямым твердофазным вариантом ИФА с использованием экспериментальных серий тест-систем, приготовленных в лаборатории биологии и индикации арбовирусов Института вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН, на основе антител к штамму 4072 вируса КЭ [23, 24]. Предварительно были отобраны две серии, обеспечивающие максимальную чувствительность ИФА в изучаемом природном очаге, в сравнении с классическим методом биопроб на *новорожденных белых мышах* (НБМ) и культуре клеток СПЭВ. Титрование ВКЭ в отдельных особях членистоногих, снятых с людей и собранных с растительности, проводили в культуре клеток СПЭВ, выращенных

в 96-луночных планшетах [60, 61]. Количество инфекционного вируса в отдельном клеще выражали десятичным логарифмом 50% культуральных инфицирующих доз (lg КИД₅₀).

Основными критериями отбора тест-систем были: отсутствие случаев выявления биопробой на НБМ вируса КЭ в отдельных особях клещей (не менее 200 экземпляров), не содержащих АГ ВКЭ по данным ИФА, а также интенсивность окрашивания (оптическая плотность) субстратно-индикаторного раствора при положительных результатах ИФА и визуальное отсутствие окрашивания в контроле. Характеристика серий иммуноферментных тест-систем, использованных для обнаружения антигена ВКЭ в клещах, снятых с людей после присасывания, представлена в табл. 1.

Исследовано 1100 сывороток крови от 533 покушенных зараженными клещами человек, с клиническими проявлениями КЭ и без них. Пробы крови брали только у взрослых, первую – при обращении на пункт серофилактики до введения препарата ИГ, вторую – через 10–14 дней. *Антигемагглютинирующие антитела* (АТ) к ВКЭ определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА), вирусспецифические АТ класса М – непрямым «перевернутым» вариантом ИФА [62–64].

Для экстренной профилактики КЭ использовали несколько серий препаратов гомологичного ИГ производства Пермского НИИВС с титрами антигемагглютининов к вирусу КЭ 1:20, 1:80, 1:160, 1:320. Противоянцевалитный ИГ вводили в соответствии с наставлением по его применению: лицам до 12 лет – 1 мл, от 12 до 16 лет – 2,0 мл, 16 лет и старше – 3,0 мл. Препарат с титром 1:20 применяли в двойной дозировке.

Профилактическую эффективность ИГ оценивали среди невакцинированных против КЭ жителей областного центра (город с населением более 1 млн чел.) по числу случаев заболевания КЭ, подтвержденных клинически и лабораторно, среди лиц,

снявших инфицированных клещей (группа риска заражения) в 1–2-й день от момента присасывания. Анализируемая группа составила 1892 человека, из них 345 детей (до 14 лет), все из которых получили профилактическое введение ИГ. Среди остальных 1547 человек 51 по разным причинам (позднее обращение за медицинской помощью, невнимательное отношение к собственному здоровью и др.) не получили профилактического введения ИГ.

Статистическую обработку проводили методом факторного дисперсионного анализа, достоверность различий оценивали по критерию Фишера. Коэффициент эффективности ИГ-профилактики рассчитывали по формуле: $E = 100 \times (v - a) / v \%$, где a – заболеваемость среди лиц, получивших ИГ, v – заболеваемость среди не получивших ИГ [65].

Результаты и обсуждение

В ходе предварительного анализа установлено, что вероятность развития КЭ у людей из группы риска достоверно ($p < 0,05$) снижалась в среднем в 2,7 раза в случае проведения ИГ-профилактики. Из 1496 взрослых, снявших с себя инфицированных (по данным ИФА) клещей в 1–2-й день после присасывания и получивших иммуноглобулин с профилактической целью, заболели 44 (2,94%) человека, а среди лиц, не получивших профилактического введения препарата, заболели КЭ – 7,84%. Таким образом, суммарные данные о заболеваемости КЭ в группе риска в целом подтвердили потенциальную целесообразность экстренной профилактики с применением гомологичного иммуноглобулина. Средний коэффициент эффективности ИГ среди взрослых составил 62,5%, т. е. заболеваемость среди получивших ИГ была на 62,5% ниже заболеваемости среди тех, кому не был введен ИГ. Наши результаты согласуются с мнением Kunz С. и соавт. о том, что профилактическая эффективность пассивной иммунизации против ВКЭ составляет в среднем около 60% [66].

Данные, приведенные в табл. 1, послужили осно-

Таблица 1. Характеристика иммуноферментной тест-системы, использованной для обнаружения антигена ВКЭ в клещах, снятых с людей после присасывания, в ходе изучения профилактической эффективности препаратов иммуноглобулина

Уровень антигена ВКЭ в клещах	Визуальная оценка результатов ИФА	Инструментальная оценка (Р/Н)*	Частота обнаружения ВКЭ в биопробе, %	Средние титры ВКЭ, lg КИД ₅₀
Отсутствует	–	1,5±0,2	0	0
Низкий	± – +	6,0±0,5	4,6±2,4	1,00±0,89
Умеренный	++	13,0±0,7	61,5±6,9	2,17±0,36
Высокий	+++ – ++++	29,5±1,9	93,6±4,5	3,08±0,18

Примечание: * отношение оптической плотности субстратно-индикаторного раствора в пробе к оптической плотности субстратно-индикаторного раствора в контроле.

ванием для разделения общего количества людей, укушенных зараженными клещами, на три условные подгруппы по степени индивидуального риска заражения ВКЭ, которая, по нашему мнению, соответствует количеству вирусного антигена в присосавшемся переносчике (табл. 2).

Результаты изучения частоты и характера проявления инфекции ВКЭ на фоне ИГ-профилактики у людей в зависимости от количества вирусного антигена в присосавшемся клеще представлены в табл. 3 и на рис. 1.

Доказательством инфицирования считали развитие заболевания КЭ, подтвержденного клинически и лабораторно (РТГА и ИФА), а также обнаружение вирусспецифических IgM или 4-кратного изменения титров антигемагглютининов в парных сыворотках крови людей без клинических проявлений КЭ. Установлена статистически достоверная ($p < 0,001$) зависимость частоты появления всех названных признаков заражения, а также соотношения клинически явных и инаппарантных форм КЭ от количества вирусного антигена в присосавшемся переносчике. С увеличением инокулируемой дозы вируса удельный вес манифестированных форм КЭ по отношению к инаппарантным формам значительно увеличивается.

Обнаруженная нами высокая частота инаппарантных форм КЭ согласуется с мнением ряда авторов [11, 67–69] о том, что у лиц с присасыванием инфицированного клеща достаточно редко возникает острое течение инфекции, значительно чаще формируется персистенция вируса. Случаи скрытого течения инфекции у людей, как и трудности выделения возбудителя из определенной группы антигенсодержащих переносчиков, могут быть связаны с тем, что содержание ВКЭ в клеще ниже пороговых заражающих доз, или с ослаблением вирулентности ВКЭ в результате длительной персистенции в организме членистоногого. По-видимому, эти причины, наряду с действием факторов активного и пассивного иммунитета, приводят

к тому, что в большинстве случаев инокуляция возбудителя при присасывании клеща оказывает только иммунизирующий эффект. В пользу этого свидетельствуют результаты экспериментальных исследований В.В. Погодиной с соавт. [67], продемонстрировавших, что исход инфицирования, в определенной мере, зависит от концентрации инокулированного вируса КЭ и его свойств.

Наибольшая частота клинически явных форм КЭ среди лиц, укушенных клещами с высоким содержанием вирусного АГ, по-видимому обусловлена тем, что такие переносчики содержат вирулентный вирус в количестве, достаточном для индукции патологического процесса, сопровождающегося репродукцией возбудителя в чувствительных тканях организма человека. Эта же причина, на наш взгляд, обуславливает и тот факт, что у лиц с инаппарантной формой инфекции, развившейся после укуса клеща с высоким содержанием АГ ВКЭ, достоверно чаще ($p < 0,001$), чем у людей, укушенных клещами с меньшим содержанием вирусного АГ, наблюдается продукция вирусспецифических IgM. Известно, что наличие антител класса М в крови отражает не только свежесть инфицирования, но и длительность антигенного стимула [70, 71], что может иметь место при репродукции возбудителя в организме. Сероконверсия (по данным РТГА) при отсутствии клинической картины и антител класса М, по-видимому, в большинстве случаев отражает кратковременность антигенного стимула и, вероятно, наличие «грунд-иммунитета».

Наблюдаемое в определенном проценте случаев отсутствие серологических сдвигов у людей, подвергшихся присасыванию инфицированных переносчиков, а также отсутствие заболевания даже при высоком содержании АГ ВКЭ может быть связано с тем, что наличие вируса в теле клеща не всегда отражает его присутствие в слюне [72]. Кроме того, возможно существование особых антигенодефектных вариантов штаммов возбудителя [73] и наличие иммунологической рефрактерности,

Таблица 2. Численный состав групп с различной степенью индивидуального риска заражения вирусом клещевого энцефалита

Индивидуальный риск заражения (уровень АГ ВКЭ в присосавшемся клеще)	Взрослые		Дети (до 14 лет)	
	всего «покусанных»	из них заболели*	всего «покусанных»	из них заболели*
Высокий	241	34	61	20
Умеренный	147	6	44	5
Низкий	1108	4	240	2
Итого:	1496	44	345	27

Примечание: * заболевание КЭ подтверждено клинически и лабораторно.

Таблица 3. Проявления инфекции ВКЭ на фоне ИГ-профилактики у «покусанных» в зависимости от содержания вируса в присосавшихся переносчиках

Уровень АГ ВКЭ в присосавшемся клеще	Проявления инфекции у «покусанных» на фоне ИГ-профилактики			Соотношение клинически явных и инаппарантных форм КЭ	
	сероконверсия в РТГА, %	IgM к ВКЭ в крови, %	клинически явный КЭ, %	по данным РТГА	по результатам обнаружения IgM к ВКЭ
Высокий	61,5±6,0	52,8±3,6	16,0±2,6	1 : 2,8	1 : 2,3
Умеренный	51,5±8,4	16,7±5,2	5,3±1,0	1 : 8,7	1 : 2,2
Низкий	34,2±3,5	6,7±2,3	0,5±0,3	1 : 67,4	1 : 12,4
Итого:	42,3±2,8	19,0±1,8	3,1±0,3	1 : 12,6	1 : 5,1

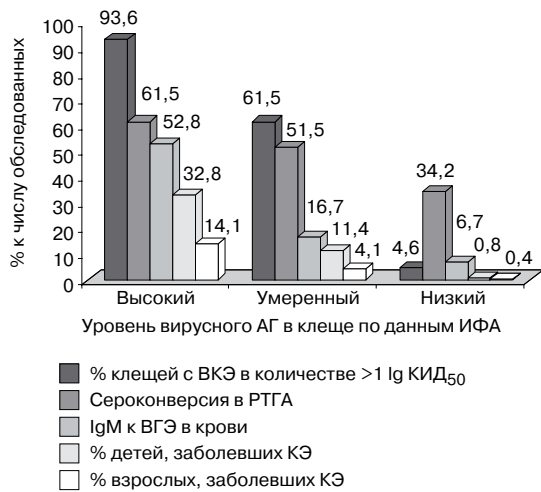


Рис. 1. Эффективность иммуноглобулинопрофилактики КЭ в зависимости от количества вируса в присосавшемся клеще и возраста пострадавших

аналогичное тому, которое наблюдается при вакцинации против КЭ [74, 75]. На наш взгляд, некоторая гипердиагностика, которая может иметь место при оценке риска заражения людей вирусом КЭ по результатам исследования в ИФА присосавшегося клеща, не является препятствием для использования этого метода в целях определения показаний к проведению экстренной профилактики и оценки ее эффективности, поскольку возможная погрешность одинакова во всех сравниваемых группах.

Таким образом, анализ данных клинико-лабораторного обследования «покусанных» в сопоставлении с результатами вирусологического исследования переносчиков позволил заключить, что на основании определения количества АГ вируса КЭ в присосавшемся клеще можно не только оценивать риск заражения человека, но и судить об относительной вероятности развития клинически явного заболевания клещевым энцефалитом. Наиболее вероятным является заболевание КЭ людей после укусов клещей с высоким содержанием вирусного

антигена («группа риска заболевания»). В этой группе, несмотря на ИГ-профилактику, заболели 61 из 382 человек (16%), при этом доля заболевших среди детей была достоверно выше, чем среди взрослых (32,8 и 14,1% соответственно).

С помощью дисперсионного анализа проведено изучение влияния некоторых факторов (количества вируса в присосавшемся клеще, специфической активности препарата ИГ, сроков его введения после присасывания клеща, возраста пострадавших) и их сочетаний на частоту развития манифестных форм КЭ на фоне ИГ-профилактики (иными словами – на эффективность постэкспозиционной иммунопрофилактики).

Установлено, что все перечисленные (организованные в исследовании) факторы и их сочетания суммарно оказывают высоко достоверное ($p < 0,001$) влияние на результирующий признак (клинически явный КЭ), хотя нам и не удалось учесть все возможные обстоятельства, от которых может зависеть вероятность развития манифестной формы клещевого энцефалита.

Из числа организованных в исследовании факторов наибольшее влияние на вероятность клинически явного заболевания КЭ оказывают (по убывающей): количество вируса в присосавшемся клеще, что опосредованно характеризует инокулируемую дозу возбудителя; сочетанное воздействие заражающей дозы вируса и специфической активности препарата антител; сочетанное воздействие заражающей дозы вируса и возраста «покусанных»; возраст «покусанных»; сочетанное влияние всех четырех изучаемых факторов. Влияние специфической активности препарата и сроков его введения (в рамках изучаемых градаций) проявляется только при высоких заражающих дозах ВКЭ, особенно у детей, и малозначимо при низких заражающих дозах ВКЭ у взрослых.

Иллюстрация зависимости эффективности ИГ-профилактики КЭ у взрослых и детей от количества вируса в присосавшемся клеще представлена на рис. 1 и в табл. 4.

Таблица 4. Частота заболеваний КЭ на фоне ИГ-профилактики среди детей и взрослых в зависимости от содержания вируса в присосавшихся переносчиках

Уровень АГ ВКЭ в присосавшемся клеще	Содержание вируса в клещах, нападавших на людей		Клинические формы КЭ, подтвержденные лабораторно, %		
	% клещей с ВКЭ в количестве более 1 lg КИД ₅₀	средний титр ВКЭ в клеще (lg КИД ₅₀)	у взрослых	у детей	всего
Высокий	93,6±4,5	≥3,0	14,1±0,1	32,8±0,3	16,0±2,6
Умеренный	61,5±6,9	2,0	4,1±0,2	11,4±0,3	5,3±1,0
Низкий	4,6±2,4	≤1,0	0,4±0,1	0,8±0,1	0,5±0,3

Очевидно, что эффективность ИГ-профилактики тем ниже, чем больше вируса в присосавшемся клеще ($p < 0,001$). Количество заболевших КЭ, несмотря на введение ИГ, возрастает в 35 (у взрослых) и в 40 раз (у детей) соответственно увеличению количества вируса КЭ в присосавшихся переносчиках от минимального до максимального.

Эффективность ИГ-профилактики КЭ у детей в 2,5–3 раза ниже ($p < 0,001$), чем у взрослых, во всех анализируемых группах. Это означает, что если у взрослых ИГ-профилактика в среднем на 62,5% снижает вероятность заболевания КЭ, то у детей – только на 20–25%. Это согласуется с представлением о том, что исход инфицирования определяется не только дозой инокулированного вируса и уровнем пассивного иммунитета [67]. Важно отметить, что подавляющее большинство детей получали иммуноглобулин с титром антигемагглютининов 1:160 или 1:320 и только 13 (из 345) детям был введен препарат с титром 1:20.

Если оценивать влияние количества антител в препарате, введенном с профилактической целью, на заболеваемость КЭ в группе риска, не учитывая при этом влияние других факторов, создается впечатление, что специфическая активность препарата ИГ не имеет значения в плане эффективности постэкспозиционной профилактики КЭ. Из числа получивших ИГ с титром 1:20 заболело 2,8% человек, а из числа получивших ИГ с титром 1:80–1:160 – 3,0% (табл. 5).

Однако дисперсионный анализ показывает, что это справедливо только для взрослых и только при малых заражающих дозах вируса. Иллюстрация влияния специфической активности препарата ИГ на эффективность постэкспозиционной профилактики КЭ среди взрослых в зависимости от количества вируса в клеще представлена на рис. 2.

Частота развития манифестных форм КЭ среди людей, укушенных клещами с низким содержанием вируса, не зависела от специфической активности препарата, введенного с профилактической целью, и составила в среднем 0,36% (4 из 1108 человек).

По-видимому, в данной группе заболеваемость КЭ в большей степени обусловлена действием неучтенных факторов, например сниженной резистентностью макроорганизма или особыми свойствами возбудителя.

В группе взрослых, укушенных клещами с умеренным содержанием АГ ВКЭ, также не обнаружено значимых различий по заболеваемости среди получивших препараты иммуноглобулина с титром 1:20 или 1:80–1:160. Другими авторами в эпидемиологических наблюдениях также отмечена равнозначная эффективность двойной дозы гамма-глобулина с титром антигемагглютининов 1:20 и одной дозы препарата с титром 1:80 [17, 40]. Однако, как показали наши наблюдения, этот феномен имеет место не во всех случаях. В частности, при укусах клещей с высоким содержанием вируса КЭ выявлена достоверная ($p < 0,001$) зависимость частоты развития манифестных форм КЭ от специфической активности препарата иммуноглобулина, введенного после укуса клеща. В данной группе из числа лиц, получивших препарат ИГ с титром 1:20, заболело 38,5%, что практически не отличается от частоты заболеваний среди не получивших серопротекцию. Применение препарата ИГ с

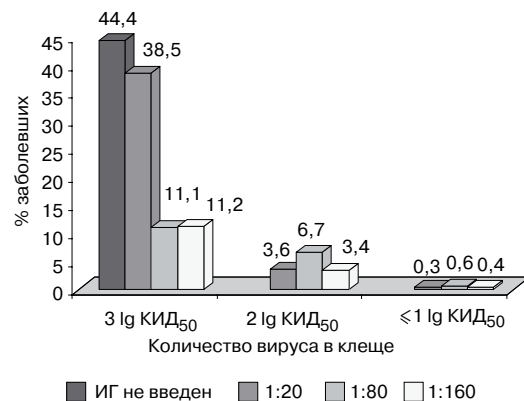


Рис. 2. Эффективность ИГ-профилактики КЭ у взрослых в зависимости от количества вируса в присосавшемся клеще и титра антигемагглютинирующих антител в препарате (1:20, 1:80, 1:160)

Таблица 5. Частота заболеваний КЭ среди взрослых в зависимости от количества вируса в присосавшемся клеще и специфической активности препарата ИГ

Уровень АГ ВКЭ в присосавшемся клеще	Титр антигемагглютининов к ВКЭ в препаратах иммуноглобулина								
	1:80–1:160			1:20			Итого		
	всего	из них заболели		всего	из них заболело		всего	из них заболели	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Низкий	739	3	0,4±0,2	369	1	0,3±0,1	1108	4	0,36±0,03
Умеренный	119	5	4,2±1,8	28	1	3,6±3,5	147	6	4,1±2,7
Высокий	215	24	11,2±2,1	26	10	38,5±9,5	241	34	14,1±5,0
Итого:	1073	32	3,0±0,5	423	12	2,8±0,8	1496	44	2,9±0,4

титром антигемагглютининов 1:80–1:160 позволило снизить удельный вес заболевших КЭ в 3,5 раза (эффективность профилактики – 75%). Важно подчеркнуть, что в группе высокого риска заболевания препарат с титром антигемагглютининов 1:20 не оказывал защитного эффекта даже при введении на 2-й день от момента присасывания клеща.

Таким образом, уровень специфической активности препарата ИГ имеет значение только при высокой заражающей дозе вируса, когда даже удвоенная доза ИГ с титром антигемагглютининов 1:20 практически не оказывает протективного действия. При укусах клещей, содержащих $\leq 2 \lg$ КИД₅₀ вируса КЭ, одинаково эффективными у взрослых могут быть одна доза препарата ИГ с титром 1:80–1:160 и двойная доза ИГ с титром 1:20.

Эффективность ИГ-профилактики КЭ у детей при высокой заражающей дозе вируса, в большей степени, чем у взрослых, зависит от специфической активности препарата ИГ (рис. 3). Препарат с титром 1:160–1:320 у детей оказывал несколько более выраженный защитный эффект, чем ИГ с титром 1:80, тогда как у взрослых эффективность ИГ с титрами 1:80 и 1:160 была равнозначной. Препарат с титром антител 1:20 при высокой заражающей дозе ВКЭ абсолютно не эффективен у детей.

Если оценивать влияние сроков постэкспозиционного введения ИГ на заболеваемость КЭ, без учета других воздействующих факторов, то создается впечатление, что в пределах первых 5 дней от момента присасывания клеща эффективность ИГ-профилактики одинакова и резко снижается только при ее проведении позднее 6-го дня. Доля заболевших среди людей из группы риска, получивших ИГ в 1–2-й день, составляет 4,1±0,8%, в 3–5-й дни – 3,5±0,7%, а позднее 6-го дня – около 30%. Однако дисперсионный анализ показывает, что это заключение справедливо только для взрослых из группы высокого риска заболевания, получивших с профилактической целью высокоактивный препарат ИГ (рис. 4).

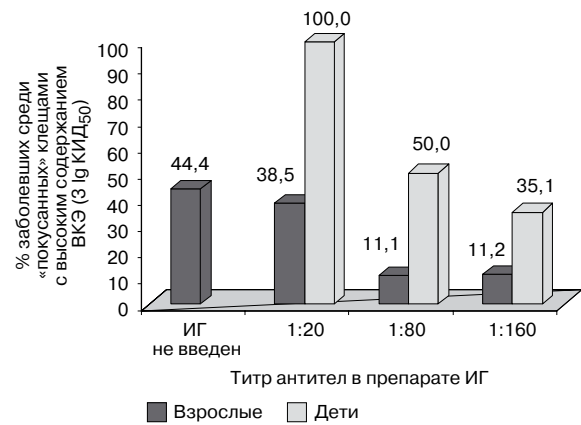


Рис. 3. Эффективность ИГ-профилактики КЭ в группе высокого риска заболевания в зависимости от возраста пострадавших и титра антигемагглютинирующих антител в препарате (1:20, 1:80, 1:160)

При высокой заражающей дозе вируса эффективность ИГ-профилактики КЭ у детей, даже получивших высокоактивный препарат, снижается в случае ее проведения позднее 3-го дня от момента присасывания клеща. У взрослых заметное снижение эффективности ИГ-профилактики с использованием препарата с титром антигемагглютининов 1:160 наблюдается только при ее проведении позднее 6-го дня после укуса клеща. При высокой заражающей дозе ВКЭ препарат ИГ с титром антител 1:20 одинаково не эффективен независимо от сроков введения.

Интересен тот факт, что среди взрослых, покусанных клещами с низким содержанием вирусного АГ, имела место тенденция к увеличению удельного веса заболевших КЭ от 0,2% (2 из 888 человек) до 0,9% (2 из 220 человек) при введении ИГ на 4-й день и позже от момента присасывания клеща.

Обсуждая полученные нами результаты, а также зачастую противоположные данные других авторов об оптимальных сроках проведения серопротективной профилактики, отметим, что, по-видимому, при инокуляции небольших доз вируса имеет значение наиболее

Таблица 6. Частота развития КЭ у людей, покусанных клещами с высоким содержанием вирусного антигена, в зависимости от кратности введения специфического иммуноглобулина с профилактической целью

Возраст «покусанных»	Кратность введения препарата ИГ*	Всего	Из них заболели КЭ	
			абс.	%
Старше 14 лет	1	43	3	7,0±4,8
	2	82	7	8,5±3,5
	3	90	14	15,6±3,3
Всего		215	24	11,2±2,1
До 14 лет	1	11	3	27,3±13,3
	2	31	8	25,8±7,9
	3	11	8	72,7±13,3
Всего		53	19	35,8±6,0

Примечание: * иммуноглобулин с титром антигемагглютининов 1:80–1:320 вводили 2 или 3 раза с интервалом в одни сутки.

быстрое введение антител, которые в данном случае в определенной мере предотвращают диссеминацию возбудителя на уровне резорбтивной вирусемии. В противоположность этому, при поступлении высоких доз вируса пассивные антитела очевидно не способны полностью нейтрализовать возбудитель у «входных ворот» инфекции даже в первые дни после заражения. С этой точки зрения, пассивная иммунизация одинаково мало эффективна как на 2-й, так и на 5-й дни после инфицирования.

Изучена целесообразность повторного введения специфического ИГ для профилактики КЭ у людей, покусанных клещами, содержащими вирус в высоком титре (табл. 6, рис. 5).

Оказалось, что при высокой заражающей дозе вируса повторное введение ИГ с интервалом в одни сутки для профилактики КЭ нецелесообразно, особенно у детей. Среди взрослых двух- или трехкрат-

ное введение высокоактивного ИГ (титр АТ 1:160 или 1:320) не снижает частоту развития клинически явного КЭ по сравнению с однократным введением ИГ той же активности. Среди детей из группы высокого риска отмечено достоверное ($p < 0,05$) увеличение числа заболевших при трехкратном введении препарата с титром антигемагглютининов 1:320, что может быть связано с подавлением специфической и неспецифической резистентности детского организма в результате сенсibiliзирующего и иммуномодулирующего действия кумулятивной дозы пассивных антител. Иммуномодулирующее действие иммуноглобулинов хорошо известно [76]. О возможном иммунодепрессивном действии пассивной иммунизации при flavivirusной инфекции свидетельствуют наши экспериментальные наблюдения [77], а также результаты исследований других авторов [78–81].

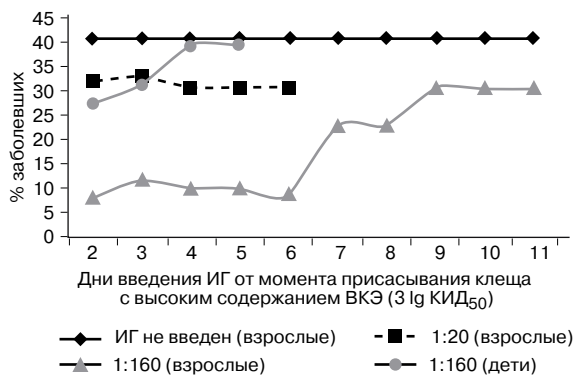


Рис. 4. Эффективность ИГ-профилактики КЭ в группе высокого риска заболевания в зависимости от возраста пострадавших, титра антигемагглютинирующих антител в препарате ИГ (1:20 и 1:160) и сроков его введения

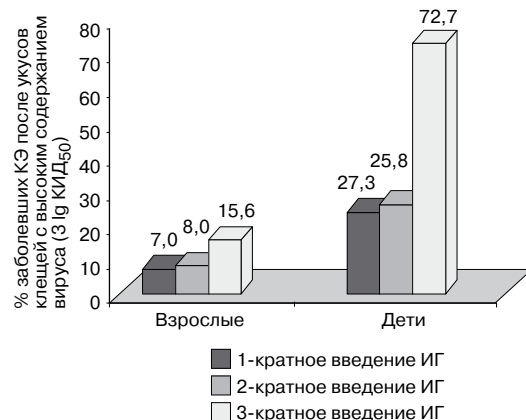


Рис. 5. Влияние кратности введения ИГ с титром антигемагглютинирующих антител 1:160–1:320 на частоту заболевания КЭ в группе высокого риска заражения

Таким образом, анализ заболеваемости КЭ среди людей, укушенных зараженными клещами, показал, что вероятность развития манифестной формы КЭ достоверно зависит от факта применения специфического иммуноглобулина с профилактической целью, от активности препарата и сроков его введения. Наши результаты подтверждают существующее представление об определенной эффективности пассивной иммунизации для профилактики КЭ у людей и позволяют объяснить причину расхождения во мнениях разных исследователей относительно значения концентрации антител в препарате иммуноглобулина и сроков его введения для

достижения максимального защитного эффекта. Вместе с тем, полученные данные наводят на мысль о необходимости поисков новых и совершенствования существующих средств и способов превентивной терапии КЭ, позволяющих, помимо создания пассивного иммунитета, повышать неспецифическую резистентность организма и ускорять формирование активного специфического иммунитета. Выявление группы высокого риска заболевания создает условия для объективной сравнительной характеристики средств и способов профилактики и доклинической терапии КЭ в широких эпидемиологических испытаниях.

Литература:

1. Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. и др. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: Медицина; 1989.
2. Онищенко Г.Г. Распространение вирусных природно-очаговых инфекций в Российской Федерации и меры по их профилактике. Эпидемиология и инфекционные болезни 2000; 4:4-8.
3. Гниэль Д., Броекер М. Ситуация по клещевому энцефалиту в мире. Вирус - возбудитель - заболевание и профилактика. Клещевой энцефалит (к 65-летию открытия). Под ред. Г.Н.Леоновой, Л.М. Сомовой-Исачковой. Владивосток: ГУП «Примполиграфкомбинат»; 2002. с.180-6.
4. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики. Вопросы вирусологии 2005; 3:26-31.
5. Kunz C. TBE vaccination and Austrian experience. Vaccine 2003 Apr 1; 21 (Suppl 1):S50-5.
6. Кунц К. Австрийский опыт вакцинации против КЭ. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2004; 1:37-41.
7. EMEA/CPMP/4048/01 - Guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. Last Update: 31 July 2002, Revision 3. Available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bioterror/12.Annex.pdf>
8. Heinz F.X., Kunz C. Tick-borne encephalitis and the impact of vaccination. Arch Virol 2004; 18 (Suppl):201-5.
9. Воробьева М.С., Расцепкина М.Н., Павлова Л.И. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита на современном этапе и препараты для ее реализации. Бюл сиб мед 2006; 5 (Прил 1):63-71.
10. Об усилении надзора за клещевым вирусным энцефалитом и мерах по его профилактике. Постановление Главного гос.сан.врача РФ №34 от 22.12.2005 г.
11. Шаповал А.Н. Клещевой энцефалит. М.: Медицина, 1980.
12. Зильбер Л.А. Весенний (весеннее-летний) эндемический клещевой энцефалит. Арх биол наук 1939; 2:9-11.
13. Чумаков М.П. Серотерапия и серопротекция весеннее-летнего клещевого энцефалита. Архив биол наук 1940; 1-2:104-10.
14. Левкович Е.Н., Каган Н.В. Опыт получения специфических (иммунных) сывороток от животных при клещевом весеннее-летнем энцефалите. Бюлл экспер биологии и медицины 1941; XI:199-200.
15. Анджапаридзе О.Г., Серопротекция и серотерапия вирусных инфекций в эксперименте и клинике. М.: Медицина; 1968.
16. Карпов С.П., Федоров Ю.В. Иммунология клещевого энцефалита. Томск; 1969.
17. Субботина Л.С., Пономарев Д.Н., Манькова Л.П., Колмакова С.И. Результаты многолетних наблюдений за эффективностью серопротекции клещевого энцефалита гомологичным гамма-глобулином. Арбовирусы. Сб научн трудов. Свердловск; 1977. с.32-40.
18. Подойникова Е.В. Получение гомологичного гамма-глобулина для лечения и профилактики клещевого энцефалита и испытание его в клинике и эпидемиологическом опыте [диссертация]. Омск: НИИ природно-очаговых инфекций; 1971.
19. Воронкова Г.М., Кожевникова Н.В., Либерова Р.Н., Караванская Т.Н., Мжельская Т.В. Характеристика современного состояния эпидпроцесса при клещевом энцефалите в Хабаровском крае. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2005; 6:6-12.
20. Сомов Г.П., К 50-летию открытия клещевого энцефалита. Бюлл СО АМН СССР 1987; 6:33-40.
21. Коренберг Э.И., Ковалевский Ю.В. Основные черты экоэпидемиологии клещевого энцефалита. Вестник инфектологии и паразитологии: <http://www.infectology.ru/public/stat18.aspx>.
22. Субботина Л.С., Наволокин О.В., Пеньевская Н.А., Матюхина Л.В.. Способ профилактики клещевого энцефалита. А.С. №1494721 СССР, МКИ G01 N 33/53. - 41566221/28-14; Заявлено 05.12.86, зарегистрировано в Государственном реестре изобретений СССР 15.03.89.

23. Субботина Л.С., Наволокин О.В., Мансуров П.Г., Кокорев В.С., Пеньевская Н.А., Богданов И.И., Гайдамович С.Я., Лаврова Н.А. Вирусологическое исследование отдельных экземпляров иксодовых клещей с использованием методов микроанализа. Методические рекомендации ГСЭУ МЗ СССР. Москва; 1986. 16 с.
24. Лаврова Н.А., Наволокин О.В. Твердофазный иммуноферментный метод (ТИФМ) для выявления арбовирусов и антител к ним. Арбовирусы. Сборник научных трудов: Ин-т вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР. Москва; 1986. с.146-153.
25. Пеньевская Н.А., Наволокин О.В., Мансуров П.Г., Матюхина Л.В., Лузин П.М., Корзухина Л.Ф. Иммуноферментный анализ при изучении содержания вируса клещевого энцефалита в отдельных особях членистоногих. Природно-очаговые болезни человека. Респуб сб научн трудов. Омск, 1988, с.65-75.
26. Пеньевская Н.А. Индикация вируса клещевого энцефалита в присосавшихся переносчиках как основа оценки риска заражения людей и совершенствования тактики экстренной профилактики [автореф канд дисс]. Москва: Ин-т вирусологии им.Д.И.Ивановского АМН СССР.; 1989. 23 с.
27. Пеньевская Н.А., Наволокин О.В., Матюхина Л.В., Субботина Л.С. Применение иммуноферментного анализа для оценки риска заражения людей вирусом клещевого энцефалита при контакте с переносчиком в природном очаге инфекции. Экология вирусов и диагностика арбовирусных инфекций. Сборник научных трудов Ин-та вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР. Под ред. Д.К.Львова, С.Я.Гайдамович. Москва; 1989. с.118-125.
28. Пеньевская Н.А., Наволокин О.В., Матюхина Л.В. Индикация антигенов арбовирусов в присосавшихся переносчиках как основа оценки риска заражения людей (на примере вируса клещевого энцефалита). Итоги науки и техники. ВИНТИ АН СССР. Вирусология. Том 24. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. Под ред.Д.К.Львова. Москва: ВИНТИ; 1991. с.116-7.
29. Девятков М.Ю., Лебедева Т.М., Комков Б.Д., Гусманова А.Г., Горбань Л.Я. К вопросу профилактики клещевого энцефалита. Вестник инфектологии и паразитологии: <http://infectology.spb.ru/publik/stat15.aspx>.
30. Караваева М.О. Клинико-эпидемиологическая и параклиническая характеристика клещевого энцефалита у детей [автореф канд дисс]. Новосибирск: Новосиб. гос. мед. акад.; 2004. 32 с.
31. Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Борисевич В.Б. Антигенемия у людей, инфицированных вирусом клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии 1996; 6:260-3.
32. Козлова И.В., Горин О.З., Злобин В.И. и др. Опыт работы по экспресс-диагностике и экстренной профилактике клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза в г. Иркутске. Материалы расширенного пленума Проблемной комиссии «Клещевой и другие вирусные энцефалиты» РАМН; 2003 Дек 9-10: Москва; 2003; с.63-4.
33. Подоплека Л.Е., Стронин О.В., Черный Н.Б. Результаты совместного применения иммуноферментного анализа и реакции непрямой гемагглютинации для выявления антигена вируса клещевого энцефалита в клещах, питавшихся на людях. Мед паразитол и паразитар бол 1999; 3:11-3.
34. Борисова О.Н., Горковенко Л.Е. Ситуация по заболеваемости клещевым энцефалитом в Приморском крае. Мед паразитол и паразитарн бол 2000; 3:18-21.
35. Глазунов И.С. К вопросу о терапии при клещевом энцефалите. Журн невропатол и психиатрии 1944; XIII (2):68-70.
36. Попова Г.А. Опыт серопрфилактики весеннее-летнего клещевого энцефалита в эндемическом очаге на Урале. Нейроинфекции на Урале. Свердловск; 1948. с.413.
37. Явья А.Р. Серопрфилактика клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии 1959; 6:686-9.
38. Карманова Т.П., Болтенко П.Е., Должикова Т.П., Явья А.Р. Опыт серопрфилактики клещевого энцефалита в томском очаге. Труды Томского НИИВС 1958; IX:95-100.
39. Масалев В.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и оптимизация экстренной профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в сочетанных очагах [автореф канд дисс]. Пермь:Пермская гос. мед. акад.; 2000. 24 с.
40. Хлебутина Л.А., Минаева В.М., Лузин П.М. и др. Эффективность серопрфилактики клещевого энцефалита в зависимости от титра антигемагглютининов гомологичного гамма-глобулина. Журн микробиол, эпидемиол и иммунобиол 1987; 7:32-4.
41. European Medicines Agency. Human Medicines Evaluation Unit. London, 27 July 2005. Committee for medical products for human use (CHMP). Core SPC for human tick-borne encephalitis immunoglobulin for intramuscular use (CPMP/BPWG/3732/02): <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/bpwg/373202en.pdf>.
42. Верета Л.А., Захарычева Т.А., Александров В.И., Скупченко В.В., Николаева С.П. Связь лечебной эффективности иммуноглобулина против клещевого энцефалита со специфической активностью препарата и сроками его введения. Журн неврологии и психиатрии 1994; 2:68-70.
43. Леонова Г.Н., Исачкова Л.М., Борисевич В.Г., Фисенко А.Ю. Экспериментальный клещевой энцефалит у золотистых хомячков на фоне специфической иммунотерапии. Вопросы вирусологии 2000; 4: 28-33.
44. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: течение и исходы при использовании с лечебной и профилактической целью препаратов антител [автореф докт дисс]. Пермь: Перм гос мед акад.; 2002, 35 с.
45. Воронкова Г.М. Специфические иммуноглобулины из донорской крови человека для лечения клещевого энцефалита и геморрагической лихорадки с почеч-

- ным синдромом (лабораторные и клинические испытания) [автореф докт дисс]. Владивосток: Влад гос мед ун-т.; 2002, 48 с.
46. Огурцов А.А. Оптимизация эпидемиологического надзора и профилактических мероприятий в сочетании очагах клещевого энцефалита и иксодового боррелиоза [Автореф канд дисс]. Тюмень: Тюмен гос мед акад; 2004, 22 с.
47. Kaiser R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of disease // Int J Med Microbiol 2002 Jun; 291 (Suppl 33): 58-61.
48. Гратц Н.Г. Возникающие и возобновляющиеся трансмиссивные заболевания в Европе. Успехи современной биологии 2005; 125(1):2-13.
49. Вдовицына Н.А., Ищеева Е.Н. Опыт вакцинации против клещевого энцефалита в Республике Карелия. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2005; 2:39-41.
50. Волкова Л.И., Образцова Р.Г. Клинико-эпидемиологические особенности острого клещевого энцефалита в Свердловской области. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2002; 5:37-41.
51. Waldvogel K., Bossart W., Huisman T., Boltshauser E., Nadal D. Severe tick-borne encephalitis following passive immunization. Eur J Pediatr 1996 Sep; 155(9):775-9.
52. National Travel Health Network and Book, Yellow Book, 7 Arthropod-borne diseases (other than malaria): http://www.nathnac.org/yellow_book/07.htm.
53. Kreil T.R., Burger I., Bachmann M., Fraiss S., Eibl M.M. Antibodies protect mice against challenge with tick-borne encephalitis virus (TBEV)-infected macrophages. Clin Exp Immunol 1997; 110:358-61.
54. Крылова Н.В., Леонова Г.Н. Сравнительное изучение *in vitro* эффективности различных иммуномодулирующих препаратов при клещевом энцефалите. Вопросы вирусологии 2001; 1:25-8.
55. Argawal A.G., Petersen L.R. Human Immunoglobulin as a Treatment for West Nile Virus Infection. The Journal of Infectious Diseases 2003; 188:1-4.
56. Roehrig J.T., Staudinger L.A., Hunt A.R., Matheus J.H., Blair C.B. Antibody prophylaxis and therapy for Flavivirus encephalitis infections. Annals of the New York Academy of Sciences 2001; 951:286-97.
57. Коренберг Э.И., Баянова Г.Г., Ковалевский Ю.В., Караванов А.С. Внутрипопуляционные различия инфицированности взрослых *Ixodes persulcatus* P.Sch. вирусом клещевого энцефалита и оценка его суммарного содержания в клещах. Вопросы вирусологии 1988; 4:456-61.
58. Погодина В.В. Мониторинг популяции вируса клещевого энцефалита и этиологической структуры заболеваемости за 60-летний период. Вопросы вирусологии 2005; 3:7-13.
59. Смородинцев А.А., Дубов А.В. Клещевой энцефалит и его вакцинопрофилактика. АМН СССР. Ленинград: Медицина; 1986.
60. Наволокин О.В., Пеньевская Н.А., Мансуров П.Г., Матюхина Л.Б. Особенности оценки содержания вируса клещевого энцефалита в отдельных особях членистоногих при использовании иммуноферментного анализа. Экология вирусов и диагностика арбовирусных инфекций. Сб научн тр Ин-та вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР. Под ред. Д.К.Львова, С.Я.Гайдамович. Москва; 1989, с.201-7.
61. Мансуров П.Г., Наволокин О.В., Пеньевская Н.А., Пиценко Н.Д. Оценка чувствительности тест-систем для индикации вируса клещевого энцефалита: проблема выбора экспериментальной модели. Экология вирусов и диагностика арбовирусных инфекций. Сб научн тр Ин-та вирусологии им. Д.И.Ивановского АМН СССР. Под ред. Д.К.Львова, С.Я.Гайдамович. Москва; 1989, с.207-13.
62. Наволокин О.В., Лаврова Н.А., Пеньевская Н.А., Гайдамович С.Я. Диагностические возможности иммуноферментной тест-системы для обнаружения вирусспецифических антител класса М при клещевом энцефалите. Актуальные проблемы прикладной иммунологии, биотехнологии и производства бактериальных препаратов. Пермь; 1988. с.81-2.
63. Наволокин О.В., Пеньевская Н.А., Лаврова Н.А. и др. Опыт использования иммуноферментного метода для обнаружения вирусспецифических антител класса М в сыворотке крови и спинномозговой жидкости больных клещевым энцефалитом. Природно-очаговые болезни человека. Республиканский сборник научных трудов. Омск; 1987, с.30-7.
64. Наволокин О.В., Субботина Л.С., Гайдамович С.Я., Лаврова Н.А. Ранняя диагностика клещевого энцефалита иммуноферментным методом (определение IgM антител). Метод рекомендации ГСЭУ МЗ СССР. Москва; 1986.
65. Хейфец Л.Б. Теоретические и методические основы оценки эффективности специфической профилактики. М.: Медицина; 1968.
66. Kunz C., Hofmann H., Kundi M, Mayer K. Efficacy of specific immunoglobulin against TBE (author's transl). Wien Klin Wochenschr 1981 Nov.13; 93 (21):665-7.
67. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. Новосибирск: Наука; 1986.
68. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае. Владивосток; 1997.
69. Борисевич В.Г., Леонова Г.Н. Инфекционный процесс при стертой и инаппарантной формах клещевого энцефалита. Клещевой энцефалит (к 65-летию открытия). Под ред. Г.Н.Леоновой, Л.М.Сомовой-Исачковой. Владивосток: ГУП «Примполиграфкомбинат»; 2002.
70. Зуев В.А. Лабораторная диагностика латентных, хронических и медленных вирусных инфекций. М.: Медицина; 1979.
71. Уманский К.Г. Вирусная персистенция как фактор иммунитета и патология персистенции. Вестн. АМН СССР 1977; 5:50-5.
72. Алексеев А.Н., Разумова И.В., Чунихин С.П., Решетникова И.А. Поведение вируса клещевого энцефалита в клещах *Dermacentor marginatus* Sulz (*Ixodidae*) разного физиологического возраста. Мед паразитол и паразитарн болезни 1988; 3:17-21.

73. Бочкова Н.Г., Левина Л.С. Новое в диагностике клещевого энцефалита. В: Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами. Тез. докл. Междунар. научн. конф.: 1996 Сент 24-26; Иркутск; 1996. С.26-27.
74. Львов Д.К., Гагарина А.В. Иммунопрофилактика клещевого энцефалита. Вирусы и вирусные заболевания. Научн.обзор ВНИИМИ; М.; 1965. с.97-127.
75. Эльберт Л.Б., Первиков Ю.В., Крутянская Г.Л. и др. Иммунологические показатели вакцинации у людей против клещевого энцефалита инактивированными препаратами с разной концентрацией вирусного антигена. Журн микробиол, эпидемиол и иммунобиол 1981; 6:89-92.
76. Климович В.Б. Регуляторные эффекты иммуноглобулинов. Иммунология 1998; 6:16-17.
77. Субботина Л.С., Пеньевская Н.А., Матюхина Л.В., Белявская Н.А. Образование иммунных комплексов при пассивной иммунизации мышей, зараженных вирусом клещевого энцефалита. Журн микробиол, эпидемиол и иммунобиол 1986; 1:69-73.
78. Sawaer J., Boutler E.A., Zlotnik J. Delayed onset of encephalitis in mice passively immunized against Semliki Forest virus. Brit J exp Pathol 1971; 52:408-14.
79. Webb H.B., Wight D., Platt G. Langat virus encephalitis in mice. 1. The effect of the administration of specific antiserum. J Hygiene 1968; 66(3):343-54.
80. Zlotnic J., Grant D.P., Carter C., Experimental infection of monkeys with viruses of tick-borne encephalitis complexes: degenerative cerebellar lesions following inapparent clinical encephalitis. Brit J Exp Pathol 1976; 57:200-210.
81. Кветкова Э.А., Переходова С.К., Дуринова Л.П., Попова Л.О. Иммуномодулирующее действие серопрепаратов при клещевом энцефалите. Природно-очаговые болезни человека. Республиканский сборник научных трудов. Омск; 1982, с.42-5.