

## Состояние поствакцинального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения высокоэндемичной территории в условиях доминирования сибирского подтипа возбудителя

М. С. Щербинина<sup>1,2</sup>([klimova-mary@mail.ru](mailto:klimova-mary@mail.ru)), С. М. Скрынник<sup>3</sup>, Л. С. Левина<sup>1</sup>, С. Г. Герасимов<sup>1</sup>, Н. Г. Бочкова<sup>1</sup>, А. Н. Лисенков<sup>4</sup>, А. А. Ишмухаметов<sup>1</sup>, В. В. Погодина<sup>1</sup>  
DOI:10.24411/2073-3046-2018-10003

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

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

<sup>3</sup>ГБУ «Курганская областная специализированная больница», г. Курган

<sup>4</sup>ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва

### Резюме

**Введение.** Современные инактивированные культуральные вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) при привитости не менее 70% населения, проживающего на территории природного очага КЭ, дают высокий эпидемиологический эффект. Не решенными являются вопросы упрощения громоздкой схемы вакцинации, оптимального числа ревакцинаций, защитного титра антител против сибирского подтипа вируса КЭ (ВКЭ) доминирующего на территории России.

Цель этой работы изучение состояния поствакцинального иммунитета у населения высокоэндемичной территории Зауралья.

Материалы и методы. Исследовано 1381 сыворотка крови населения, привитого от 3 до 13 раз вакцинами КЭ: Исследовано 1381 сыворотка крови населения, привитого от 3 до 13 раз вакцинами КЭ: неконцентрированная культуральная инактивированная из штамма дальневосточного подтипа № 205 ВКЭ производства НПО «Вирион», г. Томск, «ЭнцеВир» производства НПО «Микроген», г. Томск, из штамма «Софьин» производства ФГУП ИПВЭ им. М.П. Чумакова.

Для выявления специфических антител – IgG, IgM, антигена ВКЭ применялись наборы реагентов ИФА производства ЗАО «Вектор-Бест». Нейтрализующую активность сывороток определяли по показателю индекса нейтрализации с 4 штаммами сибирского подтипа ВКЭ.

**Результаты.** Иммунная прослойка среди вакцинированного населения 10 районов Курганской области, различающихся по эпидемиологической напряженности, составляет от 69,9 до 94,6%. Напряженность гуморального иммунитета варьировала по титрам IgG в ИФА от 1:100–1:200 до 1:3200 (редко 1:6400).

Длительность и напряженность иммунитета зависит от кратности прививок и числа пропущенных отдаленных ревакцинаций. Сохранность и напряженность иммунитета с достоверностью  $P = 95\%$ , выше у лиц привитых 6–10кратно сравнительно с группой привитых трехкратно. У лиц, имевших 4–8 ревакцинаций, иммунитет сохранялся в течение 15–19–36 лет при титре IgG не более 1:100.

Изучена нейтрализующая активность сывороток вакцинированных лиц с титрами антител от 1:100 до 1:6400 в отношении сибирского подтипа ВКЭ. Определена степень защиты вакцинированного населения от доз вируса, встречающихся в индивидуальных клещах. От доз вируса наиболее часто встречающихся в клещах защищено 57% вакцинированного населения, а от дозы 105 – 8%. Предложены рекомендации, по тактике ревакцинации населения в зависимости от уровня иммунитета.

**Ключевые слова:** клещевой вирусный энцефалит, вирус клещевого энцефалита, вакцинопрофилактика, поствакцинальный иммунитет, иммуноферментный анализ, реакция нейтрализации, сибирский подтип, защитный титр антител, ревакцинация

### The Condition of Post-Vaccination Immunity to the Tick-Borne Encephalitis Virus in the Population Highly Endemic Area with Siberian Subtype Domination

M. S. Shcherbinina<sup>1,2</sup>([klimova-mary@mail.ru](mailto:klimova-mary@mail.ru)), V. V. Pogodina<sup>1</sup>, S. M. Skrynnik<sup>3</sup>, L. S. Levina<sup>1</sup>, N. G. Bochkova<sup>1</sup>, S. G. Gerasimov<sup>1</sup>, A. N. Lisenkov<sup>4</sup>, A. A. Ishmyhametov<sup>1</sup>

DOI:10.24411/2073-3046-2018-10003

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

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>State Budgetary Institution «Kurgan regional hospital», Kurgan

<sup>4</sup>Federal Research Center «Informatics and Management» of the Russian Academy of Sciences Moscow

**Abstract**

**Relevance.** Modern inactivated culture vaccines against tick-borne encephalitis (TBE) with at least 70% of the population living in the natural foci of the FE give a high epidemiological effect. Unresolved issues are the simplification of the cumbersome vaccination scheme, the optimal number of revaccinations, the protective titer of antibodies against the Siberian subtype of the TBE virus dominant in Russia.

Goal of this work is to study the state of postvaccinal immunity in the population of the highly endemic area of the Trans-Urals. Materials and methods. 1381 blood serum of the population vaccinated from 3 to 13 times with vaccines was studied: unconcentrated culture inactivated from strain No. 205 of the TBE virus produced by «Virion», Tomsk, «EnceVir» produced by «Microgen», Tomsk, produced by Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of Russian. To identify specific antibodies – IgG, IgM, antigen of TBE virus, sets of reagents of ELISA from «Vector-Best» were used. Neutralizing activity of sera was determined by the index of neutralization index with 4 strains of the Siberian subtype of TBE virus.

**Results.** The immune layer among the vaccinated population in 10 districts of the Kurgan region, which differ in epidemiological tension, ranges from 69.9% to 94.6%. The intensity of humoral immunity varied according to IgG titers in ELISA from 1: 100 – 1: 200 to 1: 3200 (rarely 1: 6400).

The duration and intensity of immunity depends on the number of vaccinations and the number of missed remote revaccinations. Preservation and intensity of immunity with reliability  $P = 95\%$ , higher in persons vaccinated 6–10 times compared with the group of vaccinated 3 times. In persons who had 4–8 booster dose of vaccine, the immunity persisted for 15–19–36 years with an IgG titer of not more than 1: 100.

The neutralizing activity of the sera of vaccinated individuals with antibody titers from 1:100 to 1: 6400 was studied for the Siberian subtype of BCE. The degree of protection of the vaccinated population against the doses of the virus found in individual mites is determined. From the doses of the virus, 57% of the vaccinated population are most often found in mites, and from the dose of 105–8%. Recommendations are proposed on the tactics of revaccination of the population, depending on the level of immunity.

**Key words:** tick-borne encephalitis, tick-borne encephalitis virus, vaccination, post-vaccination immunity, ELISA, neutralization, siberian subtype, protective antibody titer.

**Введение**

Современные инактивированные цельновирионные культуральные очищенные концентрированные вакцины против клещевого энцефалита (КЭ) сходны по технологии производства, но различаются по вакцинным штаммам. Вакцины, производимые ФГУП «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» и «ЭнцеВир», готовятся из штаммов «Софьин» и «205» дальневосточного подтипа ВКЭ, зарубежные вакцины «ФСМЕ-Иммун Инжент» и «Энцепур» – из штаммах Neudorfl, K-23 европейского подтипа.

В Свердловской области, несмотря на генетические отличия вакцинных штаммов от природных штаммов вируса КЭ (ВКЭ), относящихся к сибирскому подтипу, достигнут высокий эпидемиологический эффект вакцинопрофилактики. При 78% охвате прививками подлежащего иммунизации населения эпидемиологическая эффективность составила 98,1% [1, 2].

В настоящее время рассматривается задача упрощения схемы вакцинации. Одним из путей решения этой задачи может быть удлинение интервалов между ревакцинациями. В Австрии введены интервалы между отдаленными ревакцинациями 5 лет вместо 3 лет, в Швейцарии 10 лет [3]. Результаты исследований, проведенных в Свердловской области, обосновывают возможность удлинения интервала между прививками до 6 лет при титре IgG в ИФА 1:100 [4], который оценивается по-разному: как защитный титр антител, как нижний порог серопозитивности или как свидетельство иммунологической памяти [5–8].

В последние годы произошли изменения в заболеваемости КЭ – чаще стало болеть городское население. Так, среди больных КЭ в Челябинской области доля городских жителей составляет  $83,7 \pm 0,3\%$  [8]. При этом состояние вакцинального иммунитета у данной категории граждан изучено недостаточно. Нет сведений о специфическом иммунитете у населения высокоэндемичной территории.

Между тем, формирование вакцинального иммунитета и его динамика у населения постоянно проживающего на эндемичной по КЭ территории имеют свои особенности, в частности, во время вакцинации и в поствакцинальный период не редки повторные контакты с возбудителем КЭ. Неизвестно оптимальное число ревакцинаций. В инструкциях по применению вакцин нет указаний на ограничение числа ревакцинаций. Это приводит к тому, что население, постоянно проживающее на эндемичной территории, может ревакцинироваться в течение всей жизни.

Вопрос о защитном титре антител важен для понимания причин заболеваемости привитых. В Свердловской области в 2012 г., среди больных КЭ число вакцинированных составляло 8,7% [2]. В Челябинской области 3,7% больных КЭ были привиты, причем большинство из них были иммунизированы препаратом «ЭнцеВир» [9]. Заболевания могли быть связаны с заражением сибирским подтипом ВКЭ, доминирующим на указанных территориях. В литературе отсутствуют сведения о защитном титре антител против сибирского подтипа возбудителя.

Таким образом, имеются нерешенные и дискуссионные вопросы относительно тактики

вакцинопрофилактики, состояния вакцинального и поствакцинального иммунитета, особенно у населения высокоэндемичных территорий, где распространен сибирский подтип ВКЭ.

**Цели исследования** – изучение состояния поствакцинального иммунитета у сельского и городского населения различных районов Курганской области; определение влияния числа прививок и отдаленных ревакцинаций на продолжительность и напряженность поствакцинального иммунитета; установление нейтрализующей активности сывороток привитых в отношении современных штаммов ВКЭ сибирского подтипа.

### Материалы и методы

Проведен мониторинг состояния поствакцинального иммунитета населения Курганской области, привитого отечественными вакцинами в 1983–2010 гг. Выбор данной территории был обусловлен, прежде всего тем, что: эпидемиологическая ситуация по КЭ в данном регионе изучается на протяжении 30-ти лет (1983–2016 гг.) [11–13]; известен интенсивный показатель заболеваемости за ряд лет (в 2001 г. – 17,7 на 100 тыс. населения, в 2005 г. – 20,5, 2011 г. – 8,8); доминирование сибирского подтипа ВКЭ как и на других территориях УФО [13]; наиболее высокий процент заболеваемости среди привитых [14].

В 2007 – 2011 гг. из 601 больного с диагнозом «КЭ» 143 человека были вакцинированы ( $23,79 \pm 2,41\%$ ), при этом большинство были привиты вакциной «ЭнцеВир» 76,9% [15]. Масштабы вакцинации возросли с 33,6% (2013 г.) до 39,3% (2017 г.). Образцы сывороток крови привитых лиц предоставлены лечебно-профилактическими организациями Курганской области (Департамент здравоохранения, Центр Роспотребнадзора по г. Курган, ГКБ). Кровь привитых для исследования была взята в 2013–2014 гг., всего исследовано 1381 сыворотка.

Критериями отбора вакцинированных для взятия крови были: возраст не моложе 18 лет на момент обследования; наличие прививочного сертификата; отсутствие заболевания КЭ в прошлом и инфекционных заболеваний в настоящем.

Для иммунизации использовались: вакцина производства ФГУП НПО «Вирион», г. Томск, (вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сорбированная жидкая (неконцентрированная) на основе штамма № 205, в дозировке 1,0 мл), вакцины клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная в дозировке 0,5 мл производства НПО «Микроген» (ЭнцеВир®) и производства ФГУП «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова» (ИПВЭ им. М. П. Чумакова). Для проведения реакции иммуноферментного анализа (ИФА) для выявления IgG, IgM, антигена ВКЭ применялись наборы реагентов ИФА производства ЗАО «Вектор-Бест». Сыворотки

с титром 1:100 и выше считали положительными. Регистрация результатов ИФА проводилась на приборе Bio-RAD iMARK Microplate reader с компьютерным обеспечением учёта результатов.

В реакции нейтрализации (РН) использованы 4 штамма ВКЭ сибирского подтипа, в том числе 3 современных штамма (штамм Курган 267 – 2007 г. (изолированный из клеща *I. persulcatus* на территории Каргопольского района Курганской области. Geenbank-FJ214-129 Kurgan 267 – 07; Курган штамм 118 – 2010 г. (изолированы из мозга многократно вакцинированной больной, заразившейся в Каргопольском районе Курганской области. Geenbank-KY319395/Kurgan-Bakh); штамм Челябинск – Абд-2013г. (изолированный из мозга невакцинированного больного острым КЭ. Geenbank-KJ936631/Chelabinsk-ABD-12). Кроме того, использован штамм Айна/1448 (Geenbank-AF091006), изолированный в 1963 г. в Иркутской области из ликвора больной хроническим КЭ. В РН применялся также штамм Софьин (Geenbank-X07755 – Sofjin), дальневосточного подтипа ВКЭ, изолированный в 1937 г. из мозга умершего больного в Приморском крае. Все вышеуказанные штаммы ВКЭ были получены из коллекции вирусов ИПВЭ им. М.П. Чумакова.

РН проводили путем заражения в мозг белых мышей массой 6 – 8 г. Вирус использовали в разведении  $10^3$ – $10^9$ , соединяли в равном объеме с нормальной и испытуемой сывороткой взятой в разведении 1:8. Смесью заражали белых мышей или перевиваемую культуру клеток СПЭВ. Учитывали разницу титров вируса в контроле и опыте и выражали ее по показателю логарифма индекса нейтрализации в единицах  $Lg_{50}$  индекса  $Lg_{50}$ . Позитивными считали сыворотки при  $Lg_{50} \geq 1,6$ .

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета программ Microsoft® Office Excel 2007. Вычисляли значение средних величин ( $M$ ), стандартной ошибки ( $m$ ) среднеквадратического отклонения ( $\delta$ ), доверительный интервал,  $\chi^2$  критерий Пирсона различных групп привитых, номограммы Клоппера–Пирсона для оценки доверительных границ наблюдаемых относительных частот, критерий Манна–Уитни для сравнения групп привитых в зависимости от титра IgG, выявление зависимости доли серопозитивных от числа прививок методом ранговой корреляции [16, 17.] Для определения различий в уровне иммунитета в ряде группах привитых, использован порядковый критерий, в частности критерий знаков с достоверностью  $P = 95\%$  [18].

### Результаты и обсуждение

**Состояние поствакцинального иммунитета сельского и городского населения Курганской области**

Изучено состояние гуморального иммунитета к КЭ у привитого от 3 до 10 раз населения 10 районов.

Как видно из таблицы 1 в исследованных районах Курганской области имеются различия в числе иммунных лиц среди вакцинированных против КЭ. Количество иммунных лиц среди привитых колебалось от 69,6 до 94,6%. Максимальное число иммунных лиц приходится на группу северо-западных районов (Шатровский, Белозерский, Катайский, Далматовский, Каргопольский). Особенностью этих районов является более напряженная эпидемиологическая ситуация: уровень заболеваемости до 156 на 100 тыс. населения, что превышает среднемноголетний уровень заболеваемости в данной области. На этой территории высокий уровень иммунной прослойки (15–20%). На территории северо-западных районов из клещей *I. persulcatus* выделены многочисленные штаммы ВКЭ: 23 штамма в 1983–1990 гг., 2007 г. – 9 штаммов и 46 изолятов РНК ВКЭ. В 2010 г. из мозга умершей больной (жительница Каргопольского района), многократно вакцинированной против КЭ, был изолирован ВКЭ. Все штаммы и изоляты РНК отнесены к сибирскому подтипу ВКЭ, как к азиатскому топоварианту, так и европейской разновидности сибирского подтипа, в частности, штамм Курган 269, выделенный из *I. persulcatus* и штамм Курган -118-2010, выделенный из мозга умершей больной.

К группе районов, где высок процент иммунных лиц среди привитых (86,7%), относится также Мокроусовский район.

Среди вакцинированного населения, проживающего на территории с более низким уровнем заболеваемости или со спорадической заболеваемостью (Лебяжьевский, Шумихинский и Софакулевский районы), число иммунных лиц среди привитых составляло 69,6%. В Варгашинском районе 77,2% вакцинированных лиц имели специфические антитела к ВКЭ. Иммунная прослойка

среди невакцинированного населения находилась в пределах 3–8%.

Напряженность гуморального иммунитета к ВКЭ варьировала по титрам IgG в ИФА от 1:100–200 до  $\geq 1:800$ . Обращает на себя внимание факт значительного числа лиц с невысоким уровнем иммунитета (1:100–200): в Катайском районе – 44,1% и в районах с меньшей напряженностью эпидемического процесса КЭ (Сафакулевский, Шумихинский, Лебяжьевский) – 52%.

Как известно, антитела в титре 1:100 выявляются либо на ранних этапах вакцинации у исходно серонегативных лиц, либо как анамнестические антитела в отдаленные сроки (11–19 лет) после ревакцинации [19, 20]. Представленные результаты вероятнее всего отражают поствакцинальный иммунитет в отдаленные сроки.

По данным ИФА, специфические IgG в титре 1:400 регистрировались у 18,6 – 28,8% населения. Максимальное число высокоиммунных лиц (IgG от 1:800 до 3200) отмечалось в северо-западных районах – 42,1–59,3%, минимальное – в Софакулевском, Шумихинском, Лебяжьевском районах (27,2%). Среди высоко иммунных сывороток ( $\geq 1:800$ ), с одинаковой частотой встречались сыворотки с титрами IgG 1:800 и 1:1600 (38 и 36,6%), вдвое реже с титром 1:3200 (18,3%). Исключительно редки были сыворотки с титром 1:6400 – 5 образцов (7%), взятых у вакцинированных лиц Далматовского, Каргопольского, Шатровского районов.

Обследование вакцинированного населения г. Курган выявило ряд особенностей. Население города имеет преимущественно ограниченное количество прививок: от трех до пяти с отсутствием одной–двух отдаленных ревакцинаций. Вакцинация населения начиналась в 2004–2010 гг., преимущественно препаратом «ЭнцеВир»,

**Таблица 1.**  
**Состояние поствакцинального иммунитета к ВКЭ у городского и сельского населения Курганской области**

Районы	Число сывороток	Кратность прививок	Позитивные сыворотки (абс.)	Позитивные сыворотки (%)	Титр IgG (%) среди позитивных сывороток		
					1:100–200	1:400	1:800 и выше
г. Курган	185	3–5	165	89,1	40,0	27,2	32,7
Шатровский Белозерский	79	3–10	76	94,6	31,5	25	42,1
Катайский	130	3–10	120	92,3	44,1	26,6	29,1
Каргопольский р-н. Далматовский	107	3–10	86	80,3	22,1	18,6	59,3
Сафакулевский Шумихинский Лебяжьевский	89	3–10	62	69,6	52	28,8	27,2
Мокроусовский	53	3–7	47	86,7			
Всего	643	3–10	556	86,4			

лицам в возрасте 30 и 40 лет. Имелись различия в напряженности специфического иммунитета к ВКЭ у лиц, получивших основной курс прививок, и у лиц, имевших дополнительно две ревакцинации (табл. 2). Преобладание антител в низком титре 1:100–200 у трехкратно привитых отражает снижение иммунитета в течение трех лет и указывает на необходимость ревакцинации.

Высокий уровень заболеваемости КЭ регистрируется среди невакцинированного населения – 49,6% всей популяции (2012 г.). Изучение состояния иммунитета у привитого населения показало, что число иммунных лиц варьирует от 69,9 – 94,6% при титрах IgG от 1:100 до 1:3200.

**Уровень гуморального иммунитета при разной кратности ревакцинаций**

За 30-летний период (с 1983 г.) для активной иммунизации населения Курганской области использовались вакцины II (производства НПО «Вирион») и III (производства ИПВЭ им. М. П. Чумакова и «ЭнцеВир») поколения. Вакцины II поколения: вакцина КЭ (вакцина клещевого энцефалита культуральная инактивированная сорбированная жидкая (неконцентрированная) на основе штамма № 205, в дозировке 1,0 мл). Вакцины III: вакцины клещевого энцефалита, очищенные концентрированные инактивированные сорбированные, в дозировке 0,5 мл. С 2004 г., в Курганской области для профилактики КВЭ применялась вакцина

«ЭнцеВир», г. Томск, а с 2007 г. вакциной производства ФГУП «ИПВЭ им. М.П. Чумакова» РАН. Анализ прививочных сертификатов выявил нарушения официальных схем вакцинации: укорочение интервала между ревакцинациями до 1–2 лет, вместо 3-х лет предусмотренных инструкциями, а также отсутствие отдаленных ревакцинаций. Указанные нарушения наблюдались в основном при смене вакцинных препаратов, а также из-за сложной схемы прививок, предполагающей несколько ревакцинаций, и по социально-бытовым причинам.

В таблице 3 показана устойчивость и напряженность поствакцинального иммунитета у лиц, привитых от 3 до 10 раз при интервале ревакцинаций 3 года. Учитывалось общее число прививок, в том числе ревакцинации, а также число пропущенных отдаленных ревакцинаций. После основного курса состоящего из 2-х прививок, 3-я прививка принималась за первую ревакцинацию [1]. Вторая и последующая ревакцинации относили к отдаленной ревакцинации. В том случае, если ревакцинации не проводились в течение: 5 лет, считали, что отсутствовала первая ревакцинация, 6–8 лет – 2 ревакцинации, 9–11 лет – 3 отдаленные ревакцинации.

В таблице 3 показана устойчивость и напряженность иммунитета в зависимости от общего числа прививок, включая ревакцинации. Устойчивость (сохранность) иммунитета оценивали по числу (проценту) серонегативных лиц, напряженности иммунитета, по соотношению титров IgG от минимальных

**Таблица 2.**  
**Состояние поствакцинального иммунитета у жителей г. Курган в зависимости от числа прививок**

Город	Число сывороток	Кратность прививок	позитивные сыворотки (абс.)	позитивные сыворотки (%)	Титр IgG (%) среди позитивных сывороток		
					1:100 –200	1:400	1:800 и выше
Курган	129	3	113	87,5	44,2	28,3	27,4
	56	5	52	92,8	30,7	25	44,2

**Таблица 3.**  
**Устойчивость и напряженность поствакцинального иммунитета у лиц, привитых от 3 до 10 раз**

Группы	Число сывороток	Число прививок		Пропущено RV	Титры IgG			
		Всего	RV		0	100–200	400	≥800
1.	87	3	1	1	17 (19,5 ± 4,25%)	36 (41,4 ± 5,3%)	21 (24,1 ± 4,6%)	13 (14,9 ± 3,8%)
2.	66	3	1	2–3	18 (27,2 ± 5,5%)	20 (30,3 ± 5,66%)	12 (18,2 ± 4,75%)	16 (24,3 ± 5,3%)
3.	47	4–5	2–3	1	8 (17,0 ± 5,48)	11 (23,4 ± 6,2%)	20 (42,6 ± 7,2%)	8 (17,0 ± 5,48%)
4.	42	4–5	2–3	2–3	10 (23,8 ± 6,57%)	10 (23,8 ± 6,57%)	14 (33,3 ± 7,27%)	8 (19,1 ± 6,1%)
5.	83	6–10	4–8	1	4 (4,8 ± 2,3%)	36 (43,3 ± 5,4%)	28 (33,7 ± 5,2%)	15 (18,1 ± 4,2%)
6.	58	6–10	4–8	2–3	6 (10,3 ± 4%)	15 (25,9 ± 5,75%)	20 (34,5 ± 6,2%)	17 (29,3 ± 6%)
Всего	383	–	–	–	–	–	–	–

(1:100–200) до высоких (1:800 и выше) значений. Как видно из таблицы 3, среди лиц привитых трехкратно после одной пропущенной отдаленной ревакцинации, число серонегативных лиц составляет  $19,5 \pm 4,25\%$ , после пропущенных двух, трех ревакцинаций  $27,2 \pm 5,5\%$ . У многократно привитых (6–10 прививок, включая 4–8 отдаленных ревакцинаций) лишь  $4,8 \pm 2,3\%$  были серонегативны после одной пропущенной ревакцинации,  $10,3 \pm 4\%$  у лиц, пропустивших 2–3 ревакцинации. По доле серонегативных лиц группа привитых 6–10 раз отличается от остальных групп ( $P = 95\%$ ). Как при трехкратной вакцинации, так и при многократной с увеличением числа пропущенных ревакцинаций возрастает доля серонегативных сывороток.

У лиц сохранивших специфический иммунитет уровень IgG варьировал от 1:100 до  $\geq 1:800$  (до 1:3200). Обращает на себя внимание значительный процент вакцинированных с низким IgG (1:100) – 41–43%. При сравнении уровня иммунитета в обследованных группах учитывалось значение среднего геометрического титров (СГТ) IgG. Различия по уровню иммунитета по величине СГТ между группами с разным числом ревакцинаций статистически достоверны ( $P = 80\%$  и по критерию Пирсона). Напряженность иммунитета выше при 4–5-кратной вакцинации, чем при трехкратной ( $P = 95\%$ , по критерию Манна–Уитни). Статистически значимых различий по показателю СГТ IgG между группами 4–5-кратно привитых и 6–10-кратно привитых не выявлено.

Высокий процент лиц с титром IgG 1:100 у трехкратно привитых может быть объяснен недостаточной устойчивостью иммунитета при ограниченном числе прививок. Причины столь

же высокого процента лиц, имеющих антитела IgG 1:100 среди многократно привитых не ясны.

Известно, что избыточная иммунизация может вызывать снижение титра вплоть до нулевых значений [22]. Нам удалось проверить данный эффект на группе лиц, с максимальным, документально подтвержденным числом прививок 11–13, в том числе 9–11 отдаленных ревакцинаций (табл. 4). Все лица относились к иммунологически активному возрасту, сыворотки были взяты через 4–5 лет после последней прививки, т. е. была пропущена первая отдаленная ревакцинация. Из 11 обследованных лиц только один привитой был серонегативным, у двоих IgG были в титре 1:100, а у восьми – 1:400 до 1:6400. Таким образом, среди обследованных лиц с 11–13-кратной вакцинацией не выявило негативного эффекта. Устойчивость иммунитета установлена с достоверностью  $P = 95\%$ . При малой выборке ( $n = 11$ ) среди лиц вакцинированных 11–13 раз только один был серонегативный [18], не были выявлены лица, привитые более, чем 13 раз, хотя у постоянно проживающих на эндемичных территориях число прививок может доходить до 20 и более. Вопрос о предельно допустимом числе ревакцинаций требует дальнейшего изучения и увеличения числа наблюдений.

Среди обследованного населения эндемичной территории выявлены 65 человек с удлинением до 5 лет интервалом между ревакцинациями. Изучена напряженность иммунитета в пятилетний интервал между ревакцинациями. Если удлиненный интервал приходился между RV1 – RV2, то СГТ IgG был 1:220, если между RV2 – RV3 – 1:570, между RV3 – RV4 – 1:481. Полученные результаты показывают, что при удлинении интервала между ревакцинациями до 5 лет у всех привитых

**Таблица 4.**  
**Состояние иммунитета к ВКЭ при 11-13-кратной вакцинации**

Шифр сыворотки	Возраст привитого*	Число прививок		Годы после последней ревакцинации	Титр IgG
		Всего	RV		
Д-1	10	11	9	4	1:1600
Д-5	12	11	9	5	1:800
Д-25	32	11	9	4	1:6400
Д-29	18	11	9	5	1:800
Д-54	24	11	9	5	1:800
Ш-11	25	11	9	5	негативн
Д-73	22	12	10	4	1:1600
Ш-43	26	12	10	4	1:3200
Б-27	19	12	10	4	1:100
Д-86	27	13	11	4	1:1600
Б-32	6	13	11	4	1:100

сохраняется специфический иммунитет. СГТ титр IgG был более высоким тогда, когда удлинённый интервал был после RV2 – RV3. Таким образом, целесообразно вводить удлинённый интервал после RV2, что соответствует рекомендациям австрийских авторов [23].

#### Длительность поствакцинального иммунитета

Для уточнения длительности прививочного иммунитета были дополнительно обследованы 19 человек, имевших перерыв между последней ревакцинацией и взятием крови от 10 до 19 и 36 лет, то есть не получивших от 3 до 12 отдалённых ревакцинаций. Два человека, имевшие 3 и 4 прививки (одна и две ревакцинации), через 11 и 15 лет полностью утратили специфические иммуноглобулины. Иммунитет сохранился у 17 из 19 обследованных лиц (89,4%). У привитых 5 раз IgG были в титре 1:100–1:200 через 11 и 15 лет. У получивших 6–7 прививок IgG в титре 1:100 выявлены через 10, 11, 12, 15, 17 и 19 лет. В одном случае обследование проведено через 36 лет после 8-кратной вакцинации (отсутствовали 12 отдалённых RV), антитела IgG выявлены в титре 1:100. Обнаружение специфических антител в столь отдалённые сроки может быть показателем В-клеточной иммунологической памяти, что совпадает с данными литературы. У лиц привитых вакцинами II-ого поколения антитела могут сохраняться в течение 34 лет, при этом преобладают антитела в титре 1:100 [24].

У жителей эндемичной по КЭ территории не редки контакты с клещами, инфицированными ВКЭ, что может влиять на состояние вакцинального иммунитета. Для подтверждения возможного контакта с возбудителем, проведено обследование населения Курганской области с целью выявления IgG, IgM, антигена ВКЭ. Из 220 образцов сывороток крови в 7 (3,1%) выявлены антитела IgM, в 4 (1,8%) выявлен антиген ВКЭ. Сыворотки положительные на антиген ВКЭ содержали IgM в титре 1:200–1:3200, при этом титр IgG от 1:800 до 1:3200. Отсутствие заболеваний среди указанной группы лиц, свидетельствует об их защите от КЭ при уровне вакцинального иммунитета 1:800 – 1:3200.

#### Изучение защитного титра антител против сибирского подтипа ВКЭ

Определение защитного титра антител важно для решения тактики вакцинации и понимания причин заболеваемости КЭ среди вакцинированного населения. Особое значение имеет оценка титра IgG 1:100, встречающегося у 52% вакцинированных лиц в отдельных районах эндемичной территории (табл. 1) и частота выявления титра такого уровня нарастает на фоне отсутствия отдалённых ревакцинаций (табл. 3). Титр IgG 1:100 оценивается по разному: как нижний порог серопозитивности в ИФА, как защитный титр, как нижний порог серопозитивности

в ИФА, как показатель иммунологической памяти [4–6]. Нет четких данных о степени защиты от ВКЭ при титрах IgG 1:400 и выше. Не изучена степень защиты вакцинированного населения от сибирского подтипа ВКЭ, доминирующего на территории РФ.

Нами изучена нейтрализующая активность сывороток привитых с титрами IgG от 1:100 до 1:6400 в РН с современным штаммом сибирского подтипа ВКЭ (Челябинск – Абд-2012 г.) (табл. 5).

Сыворотки с титром 1:100 не обладали значимой нейтрализующей активностью в отношении штамма сибирского подтипа, так как нейтрализовали вирус только в дозе 1,0–1,5 ЛД<sub>50</sub>. При титре 1:200 была нейтрализация с показателем LgИН 1,7 – 1,9, при титре 1:400 – LgИН 2,0–2,5. Сыворотка с титром 1:1600 нейтрализовала вирус LgИН 3,0, с титром 1:6400 – LgИН 4,0. При использовании в РН различных современных штаммов сибирского подтипа показатели LgИН различались на 0,5–0,7 с максимальной величиной 4,8 LgИН.

Защитный титр антител может быть оценен в реальной ситуации в зависимости от титра вируса в клещах. Концентрация ВКЭ в индивидуальных имаго *I. persulcatus* колеблется в течение одного и в разные сезоны в пределах 10<sup>2</sup>–10<sup>7</sup> ЛД<sub>50</sub> (БОЕ/мл) и более. На географически отдалённых эндемичных территориях преобладают клещи с относительно невысокой концентрацией вируса 10<sup>2</sup>–10<sup>4,9</sup> БОЕ. В Хабаровском крае в разные сезоны доля клещей с такой концентрацией вируса находилась в пределах 87–90% от общего числа инфицированных особей, в Удмуртии 56–71%. Доля клещей с высокой дозой ВКЭ (10<sup>5</sup>–10<sup>6,9</sup>) в Хабаровском крае наблюдалась в 8–12% особей, в Удмуртии – в 8–32%. В Курганской области наиболее часто методом ИФА выявлялся антиген ВКЭ соответствующий дозе вируса 10<sup>3</sup>–10<sup>4</sup> БОЭ/мл. В теле самцов *I. persulcatus*, собранных в природе, концентрация ВКЭ может достигать 10<sup>9</sup>–10<sup>10</sup> БОЭ/мл.

Мы определили степень защиты вакцинированного населения Курганской области от различных доз ВКЭ сибирского подтипа (штамм Айна), и дальневосточного подтипа (штамм Софьин). Были учтены представленные выше результаты РН.

В РН со штаммом Айна сибирского подтипа ВКЭ изучено 120 сывороток взятых у привитых 5–8 раз вакцинами КЭ II–III поколения. По нейтрализующей активности сывороток (LgИН), оценивали степень защищённости населения от доз вируса, присутствующих в индивидуальных клещах. Из 120 сывороток вакцинированных лиц 23 (19,1%), защищали от крайне низких доз вируса 10<sup>1,0</sup>–10<sup>3,5</sup> ЛД<sub>50</sub>. Эти дозы не являются эпидемиологически значимыми. Наибольшее число вакцинированных лиц (57%) были защищены от доз вируса 10<sup>2</sup>–10<sup>3,9</sup> ЛД<sub>50</sub>, т. е. от концентраций вируса, наиболее часто встречающихся в клещах (см. табл. 5). От более высоких концентраций вируса (10<sup>4</sup>–10<sup>5</sup> ЛД<sub>50</sub>) были защищены всего 8,3% вакцинированных.

**Таблица 5.**  
**Степень защищенности вакцинированного населения от различных доз ВКЭ сибирского подтипа**

Доза вируса LgЛД <sub>50</sub>	Число сывороток (абс.)	Число сывороток (%)	Оценка защищенности от доз вируса
1,0–1,5	23	19,1	Крайне низкая степень защиты, минимальные дозы вируса
1,6–1,9	18	15	Минимальная степень защиты, невысокие дозы вируса
2,0–2,9	42	35	Средняя степень защиты, субэпидемиологические дозы
3,0–3,9	27	22	Защита от эпидемиологически значимых доз
4,0–4,6	6	5	Защита от эпидемиологически значимых доз
5,0	4	3,3	Высокая доза
6,0–9,0	0	0	Сверх высокие дозы, защита отсутствует
Итого	120		

Не выявлены сыворотки способные нейтрализовать высокие и сверхвысокие дозы вируса ( $10^6$ – $10^9$  ЛД<sub>50</sub>). Полученные результаты определяют в качестве защитного от ВКЭ сибирского подтипа уровень IgG от 1:400 до 1:6400. Однако необходимо указать на редкость выявления IgG в титрах 1:6400, как и редкость защиты от вируса в дозе  $10^5$  БОЭ/мл.

Таким же способом была оценена степень защищенности вакцинированного населения от различных доз ВКЭ дальневосточного подтипа. В РН со штаммом Софьин исследованы 205 образцов. Из 205 сывороток, 35 обладали крайне низкой нейтрализующей активностью и не защищали от эпидемиологически значимых доз вируса. 24 сыворотки (11,7%) защищали только от минимальной дозы вируса  $10^{1,6}$ – $10^{1,9}$  ЛД<sub>50</sub>. От дозы вируса  $10^2$ – $10^{2,9}$  ЛД<sub>50</sub> были защищены 32% обследованных лиц (66 сывороток), а от дозы вируса  $10^3$ – $10^{3,9}$  ЛД<sub>50</sub> – 26,3% (54 сывороток). 26 сывороток (12,6%), защищали от высоких доз вируса  $10^4$ – $10^{6,0}$  ЛД<sub>50</sub>.

Результаты исследования показывают, что 58% обследованного населения защищено от наиболее распространенных в природе доз ВКЭ в клещах, что совпадает с уровнем защищенности от ВКЭ сибирского подтипа (57%). Более высокая степень защиты от дальневосточного подтипа ВКЭ проявилась в большем количестве сывороток реагирующих с высокими дозами вируса ВКЭ (4,0–4,6 LgИН), и способности защищать от вируса в дозе  $10^5$  ЛД<sub>50</sub>, тогда как защита от сибирского подтипа ограничивалась нейтрализацией дозы  $10^5$  ЛД<sub>50</sub>.

От эпидемиологически значимых доз ( $10^2$ – $10^5$ ) ВКЭ сибирского подтипа защищено 65% вакцинированного населения, от доз  $10^2$ – $10^6$  ВКЭ дальневосточного подтипа – 70%.

В исследовании с использованием РН оценивалось значение различных титров IgG в ИФА. При титре 1:100 не наблюдается нейтрализация

эпидемиологически значимых доз ВКЭ. Титр 1:400 оценивается как защитный титр против ВКЭ сибирского подтипа в его дозах  $10^2$ – $10^{2,5}$ . Титры IgG 1:800–1:3200 являются защитными от сибирского подтипа ВКЭ в дозах  $10^3$ – $10^{4,5}$ . Титр IgG 1:6400 способен защищать от дозы  $10^5$  ВКЭ сибирского подтипа.

Таким образом, можно сделать следующие заключения по тактике вакцинации населения, проживающего на высокоэндемичной территории по КЭ:

1. При титре IgG 1:100 необходима ревакцинация до начала сезона активности клещей.
2. При титре IgG 1:400 показана ревакцинация в пределах интервала предусмотренного инструкциями по применению препаратов.
3. При титрах IgG 1:800 – 3200–1:6400, возможна отсроченная ревакцинация под контролем состояния гуморального иммунитета к ВКЭ.

Полученные результаты могут быть использованы для индивидуальной схемы вакцинации.

### Выводы

1. В районах, различающихся по напряженности эпидемиологической ситуации, иммунная прослойка среди вакцинированного населения составляет 69,9–94,6%, при уровне иммунитета по показателю титра IgG в ИФА от 1:100 до 1:3200 (максимум). В обследованных районах Курской области доля вакцинированных с минимальным титром IgG 1:100 варьирует от 22,1 до 52%.
2. Длительность и напряженность поствакцинального иммунитета зависит от числа прививок и числа пропущенных отдаленных ревакцинаций. При отсутствии трех отдаленных ревакцинаций на протяжении 9 лет устойчивость и напряженность иммунитета выше



- у лиц, получивших 6–10 прививок сравнительно с группой лиц привитых 3-кратно ( $P = 95\%$  по СГТ IgG).
- Поствакцинальный иммунитет к ВКЭ сохраняется в течение 15, 19, 36 лет при отсутствии 5, 6 и 12 ревакцинаций, однако титр IgG не превышает 1:100.
  - У серопозитивных вакцинированных лиц с частотой 3,1% выявляются IgM, 1,8% антиген к ВКЭ, что свидетельствует об инфицировании ВКЭ в следствие учтенного или не учтенного контакта с зараженным клещом. Отсутствие заболеваний, у данной категории вакцинированных указывает на защитный эффект поствакцинального иммунитета при титрах IgG 1:800–1:3200.
  - Впервые изучена нейтрализующая активность сывороток привитых в отношении сибирского подтипа ВКЭ с использованием в РН современных штаммов вируса и оценкой результатов в LgИН. Определена степень защиты вакцинированного населения от различных доз ВКЭ, присутствующих в клещах. 65% населения защищено от доз  $10^2$ – $10^5$  ВКЭ сибирского подтипа. Не выявлены сыворотки вакцинированных, способные нейтрализовать высокие дозы ВКЭ сибирского подтипа, присутствующие в клещах ( $10^6$ – $10^9$ ).
  - Рекомендации по тактике ревакцинации основаны на определении состояния специфического иммунитета. Независимо от числа прививок при титре IgG 1:100 для лиц проживающих на эндемичных территориях показана обязательная ревакцинация перед началом эпидемического сезона. При титре IgG 1:400 рекомендуется ревакцинация в пределах интервала предусмотренного инструкцией. При титре IgG 1:800–1:3200 – 1:6400 ближайшая отдаленная ревакцинация, а также последующие могут быть отсрочены под контролем уровня иммунитета.

## Литература

- Романенко В. В., Анкудинова А. В., Киячина А. С. Эффективность программы массовой вакцинопрофилактики клещевого энцефалита в Свердловской области. Вестник Уральской государственной медицинской академии. 2010; 21:125–132.
- Есюнина М. С. Современные тенденции заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в условиях различных тактик иммунизации и усовершенствование эпидемиологического надзора и контроля. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Екатеринбург; 2015.
- Еженедельный эпидемиологический бюллетень. Вакцины против клещевого энцефалита: документы по позиции ВОЗ. 2011; 86: С. 241 – 256. 5. 4. Есюнина М.С., Романенко В.В., Киячина А.С. Длительность сохранения постпрививочного иммунитета к вирусу клещевого энцефалита после ревакцинации. Ж. Медицинская вирусология. 2015; 29 (2): 132.
- Лучинина С. В., Степанова О. Н., Погодина В. В., Стенько Е. А., Чиркова Г. Г., Герасимов С. Г. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014; 2 (75): 32–37.
- Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого энцефалита». Доступно на: Consultant.ru.
- Леонова Г. Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем. Бюллетень СО РАМН. 2011;31(4). 79–85.
- Лучинина С.В. Особенности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в природном очаге на Южном Урале. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Челябинск; 2015.
- Лучинина С. В., Семенова А. И., Степанова О. Н., Погодина В. В., Герасимов С.Г., Щербинина М.С. и др. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в Челябинской области: масштабы вакцинации, популяционный иммунитет, анализ случаев заболевания привитых. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 1 (86): 66–76.
- Щербинина М. С., Скрынник С. М., Широкова Н. А., Бочкова Н. Г., Колясникова Н. М., Герасимов С. Г. и др. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Курганской области (1983–2016 гг.). Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-ти летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». Москва. Медицинская вирусология. 2017; 31 (1): 55.
- Погодина В. В., Щербинина М. С., Левина Л. С., Бочкова Н. Г. Изучение защитного титра антител против сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита у вакцинированного населения. Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-ти летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». Москва. Медицинская вирусология. 2017; 31 (1): 39.
- Щербинина М. С., Скрынник С. М., Широкова Н. А., Герасимов С. Г., Погодина В. В. Поствакцинальный иммунитет к вирусу клещевого энцефалита у населения эндемичных территорий, значение числа ревакцинаций. Материалы Российской научной конференции, посвященной 80-ти летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции». Москва. Медицинская вирусология. 2017; 31 (1): 56.
- Колясникова Н. М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западно-Сибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования): Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008..
- Эпидемиологическая ситуация и прогноз заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в Российской Федерации на 2012 год. Доступно на: 77.gospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/52-infec.
- Погодина В. В., Левина Л. С., Скрынник С. М., Травина Н. С., Карань Л. С., Колясникова Н. М. и др. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента. Вопросы вирусологии. 2013; 58 (2): 33 – 37.
- Закс Л. Статистическое оценивание. Москва: Статистика. 1976: 598.
- Лисенков А. Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. Москва. Медицина; 1979.
- Ашмарин И. П., Воробьев А. А.. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Медгиз. Ленинград; 1962.
- Киячина А. С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения. Автореф. дисс к.м.н., Москва; 2008.
- Щербинина, М.С. Герасимов С.Г., Погодина В.В.. Персистенция антител к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) у вакцинированного населения эндемичной территории. Материалы конференции, посвященной 60-летию юбилею основания Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова. Медицинская вирусология. 2015; 29 (2): 92.
- Медуницин Н. В. Коррекция развития иммунитета при вакцинации. Биопрепараты. 2010; 1 (37):18–24.
- Медуницин Н. В., Миронов А. Н. Вакцины. Новые способы повышения эффективности и безопасности вакцин. 2012; 51: 43–51.
- Хайнц Ф., Хольцманн Х., Эссл А., Кундт М. Анализ эффективности вакцинации населения природных очагов Австрии против клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2008; 53 (2):19–27.
- Щучинова Л. Д., Щучинов Л. В., Злобин В. И. Анализ факторов, оказывающих влияние на эффективность вакцинации против клещевого энцефалита. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 2 (87): 72–75.

## References

- Romanenko V. V., Ankudinova A. V., Kilyachina A. S. Efficiency of the TBE vaccination program in Sverdlovsk region. Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki. [Journal of Ural Medical Academic]. 2010; 21: 125–132 (in Russian).
- Esunina M. S. Modern tendency of TBE morbidity and different tactics of immunization. Doctorat of med. sci. Ekaterinburg; 2015 (in Russian).

3. Epidemiological Bulletin WHO. Vaccines against tick-borne encephalitis: documents in the WHO position. 2011; 86: 241–256 (in Russian).
4. Luchinina S. V., Stepanova O. N., Pogodina V. V., Sten'ko E. A., Chirkova G. G., Gerasimov S. G. et al. Modern epidemiologic situation of Tick-borne encephalitis in Chelyabinsk Region of Russia. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2014; 2 (75): 32–37 (in Russian).
5. Esunina M. S., Romanenko V. V., Kilachina A. S. Duration of post-vaccination immunity against tick-borne encephalitis following booster doses. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2015; 29 (2): 132 (in Russian).
6. Sanitary and epidemiologic rules and regulations SP3.1.3.2352-08 «Tick-borne encephalitis prevention». Available at: Consultant.ru (in Russian).
7. Leonova G. N. Vaccinal prevention of tick-borne encephalitis in the past, present and future. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2011; 31 (4): 79–85 (in Russian).
8. Luchinina S. V. Features of immunity to tick-borne encephalitis virus population in the natural focus in the southern Urals. Doctorat of med. sci. Chelyabinsk; 2015. (in Russian).
9. Luchinina S. V., Semenov A. I., Stepanova O. N., Pogodina V. V., Gerasimov S. G., Shcherbinina M. S. et al. Vaccinal prevention of Tick-Borne Encephalitis in chelyabinsk Region: Dynamics of Vaccination, population Immunity, Analysis of TBE cases in Vaccinated persons. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica* [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 15 (86): 66–76 (in Russian).
10. Shcherbinina M. S., Skrynnik S. M., Shirokova N. A., Bochkova N. G., Kolyasnikova N. M., Gerasimov S. G. et al. Epidemiological situation of tick-borne encephalitis in the Kurgan region (1983–2016). Abstracts of Russian scientific conference, dedicated to the 80th anniversary of the discovery of tick-borne encephalitis virus. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2017; 31 (1): 55 (in Russian).
11. Pogodina V. V., Shcherbinina M. S., Bochkova N. G., Levina L. S. Study of the protective titer of antibodies against the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus in the vaccinated population. Abstracts of Russian scientific conference, dedicated to the 80th anniversary of the discovery of tick-borne encephalitis virus. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2017; 31 (1): 39 (in Russian).
12. Shcherbinina M. S., Skrynnik S. M., Shirokova N. A., Bochkova N. G., Kolyasnikova N. M., Gerasimov S. G. et al. Post-vaccination immunity to tick-borne encephalitis virus among the population of endemic areas, the number of revaccinate. Abstracts of Russian scientific conference, dedicated to the 80th anniversary of the discovery of tick-borne encephalitis virus. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2017; 31 (1): 56 (in Russian).
13. Kolyasnikova N. M. Monitoring of TBE virus populations in Ural, West Siberian and Nord-Western regions of Russia (Virologic and molecular-biologic investigation): Doctorat of med. sci. Moscow; 2008 (in Russian).
14. The epidemiological situation and the prognosis of the incidence of tick-borne virus encephalitis in the Russian Federation in 2012. Available at: 77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/52-infec (in Russian).
15. Pogodina V. V., Levina L. S., Skrynnik S. M., Travin N. S., Karan L. S., Kolyasnikova N. M. et al. Tick-borne Encephalitis with fulminant course and lethal outcome in patients after plural vaccination. *Voprosi virusologii*. [Problems of Virology]. 2013; 58 (2): 33–37 (in Russian).
16. Zacs L. Statistical estimation. Moscow: Statistics, 1976: 598 (in Russian).
17. Lisenkov A. N. Mathematical methods of multi-factor planning of biomedical experiments. Moscow: Medicine; 1979 (in Russian).
18. Ashmarin I. P., Vorob'ev A. A. Statistical methods in microbiological research. Medgiz. Leningrad; 1962 (in Russian).
19. Kilachina A. S. Study of the effectiveness of mass vaccination of the population against tick-borne encephalitis vaccines of III generation. Abstract. Doctorat of med. sci. Moscow; 2008 (in Russian).
20. Shcherbinina M. S., Gerasimov S. G., Pogodina V. V. Persistens of antibodies to tick-borne encephalitis virus (TBE) in vaccinated population in endemic areas. Abstracts of Russian scientific conference, dedicated to the 60th anniversary of the establishment of the Institute of poliomyelitis and viral encephalitis named after M. P. Chumakov. *Medicinskaya virusologia*. [Medical virology]. 2015; 29 (2): 92 (in Russian).
21. Medunitsin N. V., Correction to the development of immunity after vaccination. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lecheniye*. [BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment]. 2010; 1 (37): 18–24 (in Russian).
22. Medunitsyn N. V., Mironov A. N.. Vaccines. New approaches for the enhancement of vaccination efficiency and safety. *Voprosi virusologii*. [Problems of Virology]. 2012; 51: 43–51 (in Russian).
23. Heinz F., Holtzman H., Essl A., Kundt M. J. Analysis of the efficiency of tick-borne encephalitis vaccination in the population in the natural foci of Austria. *Voprosi virusologii*. [Problems of Virology]. 2008; 53 (2): 19–27 (in Russian).
24. Shchuchinova L. D., Shchuchinov L. V., Zlobin V. I. The Analysis of the factors determining effectiveness of vaccination against tick-borne encephalitis. *Epidemiologia i Vaccinoprofilactica*. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2016; 2 (87): 72–75 (in Russian).

## ИНФОРМАЦИЯ РОСПОТРЕБНАДЗОРА

### О региональном совещании по кори и краснухе

В Махачкале прошло двухдневное региональное совещание по вопросам мониторинга кори и краснухи в странах СНГ, совершенствования эпидемиологического надзора за корью и краснухой в Российской Федерации в период верификации их элиминации. Мероприятие прошло в рамках реализации программы «Элиминация кори и краснухи в Российской Федерации» (2016–2020 гг.) и в соответствии с приказом Роспотребнадзора № 865 от 14.02.2018 г. «О проведении региональных совещаний с участием специалистов стран СНГ».

В работе совещания приняли участие: 174 представителя из 45 регионов Российской Федерации, а также республик СНГ, заместитель начальника управления эпидемиологического надзора Роспотребнадзора А. А. Мельникова, руководитель Национального научно-методического центра по надзору за корью и краснухой ФБУН «МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского» Н. Т. Тихонова и ведущий научный сотрудник О. В. Цвиркун, представитель Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения С. Э. Дешевой, руководители и специалисты 4 региональных центров по надзору за корью и краснухой (Московский, Санкт-Петербургский, Ростовский, Нижегородский), специалисты

Управлений Роспотребнадзора, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» из 45 субъектов Российской Федерации, прикрепленных к региональным центрам по надзору за корью и краснухой, здравоохранения, представители Управления Роспотребнадзора по Республике Дагестан, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в Республике Дагестан».

На совещании были рассмотрены: современная эпидемиологическая ситуация по кори и краснухе в мире, странах европейского и азиатского регионов, ее влияние на эпидемиологическую ситуацию в Российской Федерации; Глобальная и Европейская стратегии элиминации кори и краснухи на современном этапе; результаты мониторинга кори и краснухи в странах СНГ; актуальные вопросы поддержания процесса элиминации кори и краснухи в Российской Федерации.

Руководителями региональных центров, а также участниками совещания Управлений Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации были представлены отчеты о реализации программы элиминации кори и краснухи, а также результатах эпидемиологического надзора за этими инфекциями в регионах.

Источник <http://www.rospotrebnadzor.ru/>