

Ладыгин О.В.¹, Быков И.П.¹, Топоркова М.Г.², Сергеев А.Г.^{1,3}, Надеждина М.В.³,
Вяткина Л.Г.¹, Задорожная И.А.¹

Патоморфоз клещевого энцефалита на фоне иммунопрофилактики

1 – ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург; 2 – МО «Новая больница», г. Екатеринбург; 3 – ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург

Ladygin O.V., Bykov I.P., Toporkova M.G., Sergeev A.G., Nadezhkina M.V., Viatkina L.G., Zadorozhnaia I.A.

Pathomorphosis of tick-borne encephalitis in patients receiving immunoprophylaxis

Резюме

С учетом реализации региональной программы вакцинации против клещевого энцефалита (КВЭ) (с 86% охватом населения к 2016 году) был исследован иммунный статус у 3 групп населения (репрезентативная выборка, n=200) и проведена оценка клинической эффективности вакцинации и экстренной серопрофилактики у пациентов с верифицированным диагнозом КВЭ (n=795) на базе МО «Новая больница» за период 2006-2016 г.г. Установлено преобладание лихорадочных – 15,0%, уменьшение доли менингеальных до 12,5% и очаговых форм КВЭ до 1,7% у привитых по сравнению с удельным весом этих форм у не привитых, составивших 44,6%; 65,2%; 67,6% соответственно. Среди пациентов КВЭ, получивших только экстренную серопрофилактику, развитие лихорадочных (27,2%), менингеальных (21,4%) и очаговых форм (29,5%) отмечалось чаще, чем в группе привитых, но достоверно реже, чем у не привитых. Выявлено, что у вакцинированных пациентов, дополнительно получивших иммуноглобулин после укуса клеща, менингеальные формы КВЭ развивались достоверно реже (0,9%), чем у вакцинированных лиц без экстренной серопрофилактики (12,5%). Вакцинация – безальтернативный способ активной специфической профилактики КВЭ, однако требуется персонализированный подход к профилактическим мероприятиям и определение срока ревакцинации по результатам титра антител к вирусу КВЭ у привитых.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, вакцинация, серопрофилактика, эндемичный регион

Summary

With account taken of the regional tick-borne encephalitis (TBE) vaccination program implementation (reaching the 86% population coverage by the year of 2016), clinical effectiveness of vaccination and emergency seroprevention was assessed in 795 patients with the ascertained TBE diagnosis in MA 'New Hospital' from 2006 to 2016. Predominance of febrile TBE forms (15.0%), decrease in the percentage of meningeal TBE forms to 12.5% and that of focal TBE forms to 1.7% in the vaccinees compared with the relative proportions of these forms in the unvaccinated individuals reaching 44.6%; 65.2%; and 67.6% respectively was established. Development of febrile (27.2%), meningeal (21.4%) and focal forms (29.5%) in the TBE patients who received only emergency seroprevention was recorded more frequently than in the vaccination group, but reliably more rarely than in the non-vaccination group. It was detected that in the vaccinees given additional immunoglobulin injections after tick bites, meningeal TBE forms developed reliably more rarely (0.9%) than in the vaccinees who did not receive any emergency seroprevention (12.5%). Vaccination is a single-option method of active specific TBE prevention, yet there is a need for a personalized approach to preventive measures and determination of revaccination intervals based on TBE antibody titration in the vaccinees.

Key words: tick-borne encephalitis, vaccination, seroprevention, endemic region

Введение

Среди природно-очаговых трансмиссивных инфекций клещевой вирусный энцефалит (КВЭ), а в последние десятилетия, и сочетанные формы клещевых инфекций представляют наиболее серьезную проблему

для здравоохранения на территориях 48 из 85 субъектов Российской Федерации. В конце XX века заболеваемость этой инфекцией неуклонно росла и достигала беспрецедентно высокого уровня (до 10 тыс. случаев в год).

Характеризуя современные клинические аспекты КВЭ, необходимо отметить, что в отношении тяжести течения, преобладания тех или иных клинических форм, летальности в пределах нозоареала существуют региональные различия с явлением патоморфоза этого заболевания. А. П. Иерусалимский [1] приводит материалы ряда авторов об особенностях клинического течения КВЭ в таких регионах, как Сибирь и Дальний Восток, из которых следует, что дальневосточный КВЭ отличается заметно большей тяжестью по сравнению с заболеванием, вызванным сибирским вариантом возбудителя.

Следует отметить, что в 2000-х годах более чем в 3 раза увеличилась степень охвата населения Приморского края вакцинацией против КВЭ (15,6 % к 2008 г.). Анализ заболеваемости среди не вакцинированных и вакцинированных в Приморье показал, что лица, привитые против КВЭ, болели преимущественно лихорадочными формами этой инфекции, в то время как основной вклад в заболеваемость менингеальными и очаговыми формами внесли не привитые пациенты. В период наблюдения около 30 % заболевших были привиты с нарушением установленной схемы вакцинации.

В настоящее время в Восточной Сибири у больных КВЭ преобладают лихорадочная (67,9%) и менингеальная (29,9%) формы, а очаговые - составляют чуть более 2%. Летальность при этом не превышает 1 % [2]. Рост числа больных с лихорадочной формой при уменьшении числа менингеальных и очаговых форм болезни наблюдали в Иркутской области [3]. В Красноярском крае [4, 5] регистрировали уменьшение как стертых, так и очаговых форм и абсолютное преобладание лихорадочных и менингеальных форм (78-89 %).

В Западной Сибири Томская область относится к территориям с крайне высоким уровнем заболеваемости КВЭ, тем не менее, с выраженной тенденцией к снижению этого показателя за последние годы. На заболеваемость КВЭ влияют численность популяции клещей, их вирусофорность, число присасываний, длительность эпидемического сезона и охват населения прививками. По данным Н.Г. Жуковой [6] среди заболевших КВЭ большую часть составляли взрослые, заболеваемость которых в 2 раза превышала показатели детского населения, с увеличением в динамике доли лиц в возрасте 20-29 лет, 50 лет и старше. Особый интерес представляет патоморфоз клинических проявлений КВЭ: значительное превалирование лихорадочной и иннаппарантная (субклиническую) форм заболевания, снижение уровня менингеальных и очаговых форм. Летальность при этом не превышала 0,7%. Весьма частым явлением стало обнаружение у пациентов в отдаленном периоде после перенесения лихорадочной формы КВЭ длительной антигенемии вируса клещевого энцефалита на фоне бессимптомного течения или остаточных проявлений заболевания в виде психастенического синдрома. Следует подчеркнуть, что указанная направленность клинического патоморфоза КВЭ, за исключением дальневосточных очагов нейроринфекции, повсеместно одинакова.

Анализ заболеваемости КВЭ в Южно-Уральском регионе, в частности, в Челябинской области показал высокую эпидемиологическую эффективность вакцинопрофилактики – коэффициент эффективности специфической профилактики составил 93,0%, индекс эффективности – 8,4. Уровень заболеваемости к 2013 году среди привитых лиц по сравнению с 2005 годом снизился в 11 раз (3,3 и 0,3 на 100 тыс. населения); среди получивших иммуноглобулин в 1,3 раза (1,6 и 1,2 на 100 тыс. населения).

Полиномиальный тренд демонстрирует тенденции снижения лихорадочных форм КВЭ со среднегодовым темпом – 0,1%, очаговых форм – 0,3% и тенденции роста менингеальных форм со среднегодовым темпом прироста 0,4%. У вакцинированных лиц, впоследствии заболевших КВЭ, преобладали иннаппарантная и лихорадочная формы (81,7%), у получивших иммуноглобулин – 74,6%. У не привитых аналогичный показатель составил 59,7%.

При этом доля менингеальных форм у привитых значительно ниже (9,0%), чем у не привитых (29%), и у получивших иммуноглобулин (20,9%). Таким образом, активная иммунизация населения в большей степени защищает привитых от развития тяжелых форм. В 89,2% случаев очаговые и в 84,3% менингеальные формы развились у не привитых лиц.

В многолетней динамике смертности населения от КВЭ отмечается тенденция к снижению, при этом средний темп снижения в период 1992-2013 составил 7,5%. В период 1992-1998гг., средний показатель смертности составил 0,14 на 100 тыс. населения (37случаев), в 1999-2006 – 0,12 (34 случая), в 2007-2013 – 0,06 (16 случаев). Инвалидизация после перенесенного острого КВЭ снизилась в 4,1 раза и составила 0,9%. Наибольшее снижение смертности и инвалидности произошло за последний период, на фоне повышения охвата населения вакцинацией и снижения заболеваемости КВЭ. Таким образом, в современных условиях в Челябинской области заболеваемость КВЭ контролируется преимущественно специфическим популяционным иммунитетом населения, сформированным естественным и искусственным путями [7].

Не составляет исключение в этом плане и Свердловская область, которая до настоящего времени сохраняет характеристики эндемичного региона России по КВЭ. За период 1992-1999 гг. максимальный показатель заболеваемости составил 42,9 на 100 тыс. населения, было зарегистрировано до 7022 случаев КВЭ.

С целью снижения уровня заболеваемости КВЭ на территории Свердловской области с 1996 года в рамках региональной программы проводится массовая вакцинация населения против КВЭ, в связи с чем с 2000 года отмечается стойкая тенденция к снижению уровня заболеваемости (до 2,6 на 100 тыс. населения к 2015 году); изменение патоморфоза заболевания (снижение количества тяжелых случаев с летальным исходом с 8,2% до 5,3% при одновременном увеличении лихорадочных форм с 59% до 72%).

Сравнительный клинико-эпидемиологический анализ за 15-летний период наблюдения (1992-2006гг.),

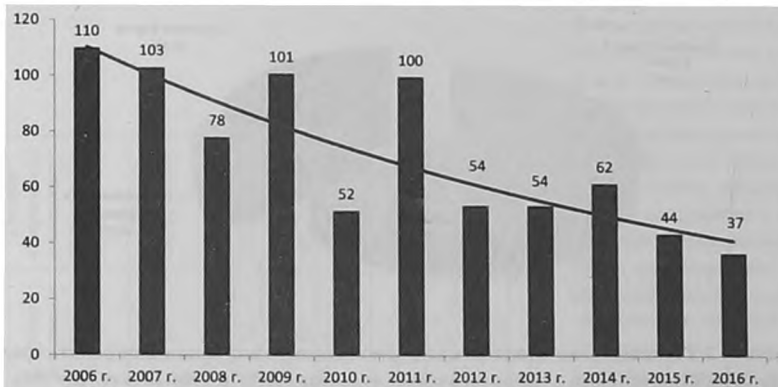


Рисунок 1. Динамика количества госпитализаций в неврологическое отделение ЛПУ с диагнозом клещевой вирусный энцефалит за период с 2006 по 2016 гг. (абс.)

проведённый Волковой Л.И. [8], показал, что ведущее значение (56%) в снижении уровня заболеваемости, уменьшении тяжести клинических форм острых КВЭ, частоты прогрессирования заболевания, показателей инвалидности и смертности имеет активная иммунизация населения. Клиническая картина острого КВЭ характеризовалась значительным уменьшением тяжести заболевания с преимущественным развитием лихорадочных форм - 72%, при этом классические черты нейроиной инфекции оставались типичными только для не привитого населения, лиц старших возрастных групп (старше 60 лет) и детей до 15-летнего возраста.

По данным Киячиной А.С. [9], при охвате прививками свыше 50% населения началось снижение уровня заболеваемости КВЭ без резких циклических подъемов. При вакцинации 72% населения заболеваемость привитых составила 1,5 на 100 тыс. контингента, что в 8,7 раз ниже заболеваемости у не привитых (13,0 на 100 тыс. контингента). Индекс эпидемиологической эффективности - 88,6%. КВЭ у привитых протекал легче, чем у не привитых. В структуре КВЭ у привитых достоверно чаще регистрировались лихорадочные формы КВЭ (88%), а менингеальные (10,7%) и очаговые (1,3%) встречались достоверно реже, чем у не привитых (66,2%, 26,8% и 7,0%, соответственно). Среди привитых не было отмечено летальных случаев КВЭ. Однако, до настоящего времени случаи заболевания КВЭ регистрируются на 80% административных территорий области, а процент летальности сохраняется на одном уровне в течение многих лет и имеет незначительные колебания по годам - от 0,6 до 2,7%, что, по-видимому, объясняется тяжестью течения очаговых форм заболевания. На тяжесть заболевания определённое влияние оказывают пациенты в возрасте старше 50 лет, на долю которых приходится 31,1%, среди них - высокий уровень очаговых форм (25%) и летальности - до 63,6%.

Цель работы: изучение клинического полиморфизма КВЭ на фоне вакцинации и экстренной иммунопрофилактики за период 2006-2016 гг. в г. Екатеринбурге, который по ряду критериев (заклещёвленность, вирусофорность клещей, количество пострадавших от на-

падения клещей, уровень заболеваемости) может быть квалифицирован как природно-антропогенный и синантропно-урбанистический очаг КВЭ высокой степени активности.

Материалы и методы

Эпидемиология клинических форм и патоморфоз клещевого энцефалита на фоне иммунопрофилактики были изучены за период 2006-2016 гг. по материалам базы данных городского центра природноочаговых инфекций (МО «Новая больница»). В исследование было включено 795 больных с подтвержденным диагнозом КВЭ. Также был исследован иммунный статус у 3 групп здорового населения (репрезентативная выборка, n=200).

Изучены данные эпидемиологического и клинического анамнеза, результаты общесоматического и неврологического осмотра, серологических исследований. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2000.

Результаты и обсуждение

В последние годы отмечается снижение количества случаев госпитализации в неврологическое отделение превалярованием лихорадочных форм в клинической структуре этой нейроиной инфекции (рис. 1, 2)

Как видно из представленных ниже данных (табл.1, рис.3), в исследуемой группе пациентов к 2016 году доля лихорадочных форм, испытав спад в 2012 году до 40,7%, достигла уровня 2006 года (75,5%). Рост/спад происходил, в основном, за счет снижения/повышения доли очаговых форм независимо от вида иммунизации или её отсутствия. Более консервативная динамика характерна для менингеальных форм (доля менингеальных форм снизилась с 14,5% в 2006 году до 8,1% в 2016 году). Анализируя динамику удельного веса очаговых форм в структуре пациентов прослеживается тенденция к его увеличению преимущественно в годы (2010-2015) с низким числом заболевших (табл.1), что также подтверждает снижение заболеваемости КВЭ при увеличении числа вакцинированных. Это согласуется с данными Надеждиной М.В. [10], наблюдавшей среди 100 больных с очаговой формой на-

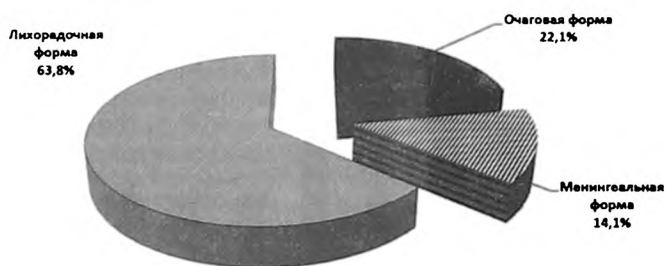


Рисунок 2. Распределение клинических форм клещевого вирусного энцефалита среди госпитализированных в неврологическое отделение ЛПУ в 2006-2016 гг., (n=795).

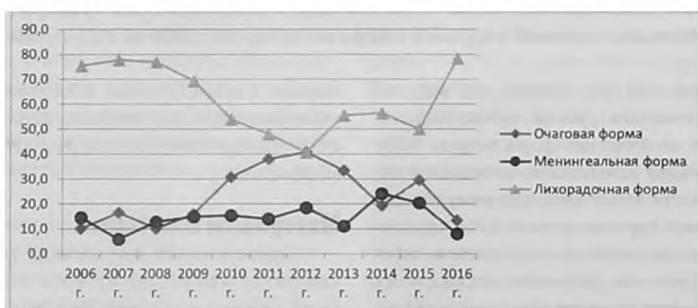


Рисунок 3. Структура клинических форм клещевого вирусного энцефалита у пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение в период с 2006 по 2016 гг., (n=795).



Рисунок 4. Распределение клинических форм клещевого вирусного энцефалита у пациентов с различными видами иммунопрофилактики в анамнезе в 2006-2016 гг., (n=795).



Рисунок 5. Распределение видов иммунопрофилактики клещевого вирусного энцефалита среди пациентов с различными клиническими формами в 2006-2016 гг., (n= 795).

Таблица 1. Распределение клинических форм клещевого энцефалита у пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение ЛПУ за период с 2006 по 2016 гг. (абсолютные цифры, доля, предел погрешности, доверительный интервал).

Клиническая форма	Всего	Очаговая форма				Менингеальная форма				Лихорадочная форма			
		Абс.	Доля, %	Предел погрешности, %	Границы доверительного интервала с вероятностью 95%	Абс.	Доля, %	Предел погрешности, %	Границы доверительного интервала с вероятностью 95%	Абс.	Доля, %	Предел погрешности, %	Границы доверительного интервала с вероятностью 95%
Общее количество случаев	795	176	22,1	2,9	(19,25 ; 25,02)	112	14,1	2,4	(11,66 ; 16,5)	507	63,8	3,3	(60,43 ; 70,45)
2006	110	11	10,0	5,6	(4,39 ; 15,6)	16	14,5	6,6	(7,95 ; 21,13)	83	75,5	8,0	(67,41 ; 91,53)
2007	103	17	16,5	7,2	(9,33 ; 23,67)	6	5,8	4,5	(1,3 ; 10,34)	80	77,7	8,0	(69,62 ; 93,75)
2008	78	8	10,3	6,7	(3,52 ; 16,98)	10	12,8	7,4	(5,4 ; 20,23)	60	76,9	9,4	(67,57 ; 95,62)
2009	101	16	15,8	7,1	(8,72 ; 22,96)	15	14,9	6,9	(7,91 ; 21,78)	70	69,3	9,0	(60,31 ; 87,29)
2010	52	16	30,8	12,5	(18,22 ; 43,31)	8	15,4	9,8	(5,57 ; 25,19)	28	53,8	13,5	(40,29 ; 80,94)
2011	100	38	38,0	9,5	(28,48 ; 47,51)	14	14,0	6,8	(7,19 ; 20,8)	48	48,0	9,8	(38,2 ; 67,58)
2012	54	22	40,7	13,1	(27,63 ; 53,84)	10	18,5	10,4	(8,15 ; 28,87)	22	40,7	13,1	(27,63 ; 66,95)
2013	54	18	33,3	12,6	(20,75 ; 45,9)	6	11,1	8,4	(2,72 ; 19,49)	30	55,6	13,3	(42,3 ; 82,06)
2014	62	12	19,4	9,8	(9,52 ; 29,18)	15	24,2	10,7	(13,53 ; 34,85)	35	56,5	12,3	(44,1 ; 81,13)
2015	44	13	29,5	13,5	(16,06 ; 43,02)	9	20,5	11,9	(8,53 ; 32,37)	22	50,0	14,8	(35,22 ; 79,54)
2016	37	5	13,5	11,0	(2,49 ; 24,52)	3	8,1	8,8	(-0,68 ; 16,9)	29	78,4	13,3	(65,11 ; 104,9)
СМУ	72	16				10				46			

личие полного курса вакцинации только в 8%. Анализ этих случаев очаговой формы с многоуровневым поражением ЦНС у полностью вакцинированных пациентов выявил преобладание лиц старшей возрастной группы, повторные и множественные присасывания клещей, позднее поступление в стационар с уже имевшейся неврологической симптоматикой, несвоевременно начатую специфическую терапию, отягощенный соматический и неврологический статус. Перечисленные автором отягощающие факторы с известной долей вероятности влияют на число пациентов, перенесших очаговую форму в разные годы.

Необходимо отметить, что проявления очаговых форм заболевания более характерны для больных, ранее не привитых, или получивших только иммуноглобулин после присасывания клеща. Доля очаговых форм у этой категории больных достоверно выше, чем у вакцинированных, а также лиц, дополнительно получивших иммуноглобулин (табл. 2). Семiotика клинических проявлений очаговых форм КВЭ определялась уровнем поражения ЦНС.

Надеждиной М.В. с соавторами [11] проанализированы 270 случаев применения иммуноглобулина с титром антител против КВЭ 1:640 из расчета 0,1 мл/кг в первые и 0,2 мл/кг массы тела во 2 - 4 сутки после присасывания клеща, в случаях применения, которого с профилактической целью после присасывания клеща не выявлено ни одного случая заболевания КВЭ. Учитывая относительно высокий уровень заболеваемости КВЭ после предварительной серопротекции, авторы рекомендуют применение высокотитражного отечественного иммуноглобулина по вышеописанной методике. У вакцинированных пациентов, обратившихся за экстренной серопротекцией после присасывания клеща, менингеальные формы развивались достоверно реже, чем у вакцинированных лиц. Данное обстоятельство может свидетельствовать о более высоком уровне защиты от возбудителя КВЭ у людей, получивших дополнительно иммуноглобулин, так как эффективность проведенной вакцинации зависит от возраста, состояния иммунной системы человека, сопутствующих заболеваний и многих других факторов (табл.2, рис.4.5).

Таблица 2. Распределение клинических форм клещевого энцефалита у пациентов с различными видами иммунопрофилактики в анамнезе (кумулятивный итог наблюдений, 2006-2016 гг.)

Профилактические мероприятия		Очаговая форма	Менингеальная форма	Лихорадочная форма	Всего
Общее кол-во, чел. (абс.)		176	112	507	795
Вакцинация в анамнезе	Абс.	3	14	76	93
	Доля, %	1,7	12,5	15	11,7
	Предел погрешности, %	1,91	6,13	3,11	2,23
	Границы достоверного о интервала с вероятностью 95%	(0 ; 3,61)	(6,37 ; 18,63)	(11,89 ; 18,11)	(9,47 ; 13,93)
Получили только Ig после присасывания клеща	Абс.	52	24	138	214
	Доля, %	29,5	21,4	27,2	26,9
	Предел погрешности, %	6,7	7,6	3,9	3,1
	Границы достоверного о интервала с вероятностью 95%	(22,8 ; 36,2)	(13,8 ; 29)	(23,3 ; 31,1)	(23,8 ; 30)
Вакцинация + Ig после присасывания клеща	Абс.	2	1	67	70
	Доля, %	1,1	0,9	13,2	8,8
	Предел погрешности, %	1,6	1,7	2,9	2
	Границы достоверного о интервала с вероятностью 95%	(0 ; 2,7)	(0; 2,6)	(10,3 ; 16,1)	(6,8 ; 10,8)
Не проводилась иммунопрофилактика	Абс.	119	73	226	418
	Доля, %	67,6	65,2	44,6	52,6
	Предел погрешности, %	6,9	8,8	4,3	3,5
	Границы достоверного о интервала с вероятностью 95%	(60,7 ; 74,5)	(56,4 ; 74)	(40,3 ; 48,9)	(49,1 ; 56,1)

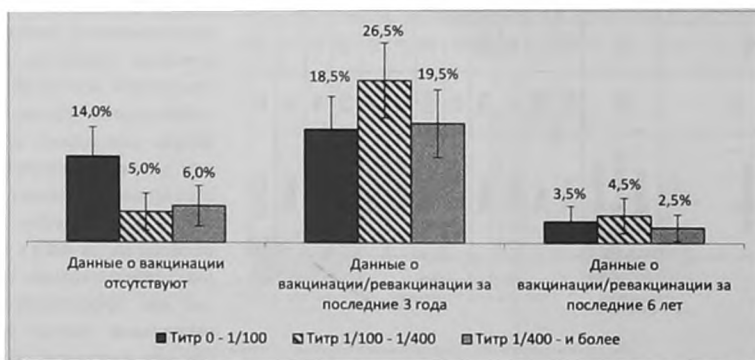


Рисунок 6. Результаты иммуноферментного анализа на наличие Ig G к вирусу клещевого энцефалита у здорового населения г. Екатеринбурга в 2016 году (n=200).

Подтверждением вышесказанному может служить проведённый нами анализ иммунного статуса трёх групп населения Екатеринбурга: не иммунизированных, а также вакцинированных за последние 3 года и 6 лет (рис.6). В первую группу вошли лица, у которых данные о вакцинации отсутствуют ($n=50$); во вторую - лица, вакцинированные/ревакцинированные за последние 3 года ($n=129$); в третью группу вошли лица, имеющие данные о вакцинации/ревакцинации за последние 6 лет ($n=21$).

Как видно из представленных данных, в исследованных сыворотках крови лиц, прошедших полный курс вакцинации или ревакцинацию за последние 3 года: - в 18,5 % случаев антитела к вирусу КВЭ отсутствовали или были меньше «защитного» уровня IgG (титр 1:100), в соответствии с СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита», предписывающими продолжение курса вакцинации или проведение вакцинации по первичному курсу,

- в диапазоне от 1/100 до 1/400 защитный титр антител отмечался у 26,5% привитых,

- и в диапазоне 1:400 и выше – в 19,5% случаев.

Необходимо отметить, что в настоящее время, основанно предлагается считать минимальным уровнем защитного действия антител титр IgG- 1:400 [12,13].

Заключение

Таким образом, массовая вакцинопрофилактика КВЭ – адекватный способ и реальный путь управления этой нейроинфекцией. Одной из основных проблем при использовании современных вакцин является разработка оптимальных схем вакцинации и ревакцинаций. При этом остается открытым вопрос об эффективности существующих вакцинных препаратов, приготовленных из гетерологичного генотипа вируса КВЭ. Специалисты ВОЗ на основании данных, полученных в Европе, где циркулирует только европейский генотип вируса, с использованием вакцин, приготовленных на основе гомологичного вируса, предлагают увеличить сроки между ревакцинациями до 5-10 лет. Это позволило бы значительно облегчить решение проблемы защиты населения от этой инфекции [14].

Тем не менее, требуются дополнительные исследования этого вопроса, поскольку существующие вакцинные препараты приготовлены на основе дальневосточно-

го и европейского генотипов вируса, а на большей части РФ циркулирует сибирский генотип, и нельзя исключить, что иммунологическая память к гетерологичному вирусу может снижаться быстрее, чем к гомологичному [15].

Несмотря на неоднозначные оценки эффективности введения специфических иммуноглобулинов с профилактической и лечебной целями при КВЭ [15,16], нельзя игнорировать общепринятую в настоящее время в России практику экстренной иммунопрофилактики в отношении не вакцинированных или получивших неполный курс вакцинации, а также вакцинированных лиц с нарушениями иммунного статуса. В последнем случае, при наличии в клеще, снятом с пациента, антигена или РНК вируса КВЭ, а также отсутствия антител к вирусу КВЭ должна проводиться экстренная профилактика иммуноглобулином в соответствии с СП 3.1.3.2352-08. ■

Ладыгин О.В. – заведующий лабораторией трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург; Быков И. П. – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург; Топоркова М.Г. – к.м.н., заведующая неврологическим отделением МО «Новая больница», г. Екатеринбург; Сергеев А.Г. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург; Надеждина М.В. – д.м.н., профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург; Вяткина Л.Г. – врач-статистик Центр инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург; Задорожная И.А. – научный сотрудник лаборатории трансмиссивных вирусных инфекций ФБУН «Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций» Роспотребнадзора, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку Ладыгин О.В., 620030, г. Екатеринбург, ул. Летняя, 23, тел. (343)2619947 (102), e-mail: alitabay@mail.ru

Литература:

1. Иерусалимский А.П. *Клещевой энцефалит: Руководство для врачей.* Новосибирск; 2001.
2. Злобин В.И. *Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия профилактики.* TERRA MEDICA NOVA. 2010; 2: 13-21.
3. Рудаков Н.В., Егембердиева Р.А., Дүйсенова А.К., Сейдулаева Л.Б. *Клещевые трансмиссивные инфекции человека: учебное пособие.* Омский НИИ природно-очаговых инфекций, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова. Омск: ИЦ «Омский научный вестник»; 2016.
4. Опейкина Н.Н., Скударнов С.Е., Куртасова Л.М. и др. *Анализ заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом жителей Красноярского края.* Сибирское медицинское обозрение. 2015.
5. Хазова Т.Г., Волков Е.В., Тимошкин А.Б., Зверева Н.Г. *Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Красноярском крае.* Ж. инф. патол. 2009; 3: 212-213.

6. Жукова Н.Г. Клецевые нейроинфекции в Томской области: Дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2003.
7. Лучинина С.В. Особенности иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения в природном очаге на южном Урале: автореф. дис. ...канд. мед. наук. Челябинск, 2016; 23 с.
8. Волкова Л.И. Клецевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге: автореф. дис. ...докт. мед. наук. Екатеринбург, 2009; 45 с.
9. Киячина А.С. Изучение эффективности массовой вакцинации населения против клещевого энцефалита вакцинами III поколения (по материалам Свердловской области): автореф. дис. ...канд. мед. наук. Москва, 2008; 112 с.
10. Надеждина М.В. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита, оптимизация лечения в остром периоде (клинико-физиологическое исследование): автореф. дис. ...докт. мед. наук. Москва, 2001; 40 с.
11. Морозова О.В., Бахвалова В.Н., Потапова О.Ф. и др. Исследование иммуногенного и защитного эффектов инактивированных вакцин против клещевого энцефалита. Национальные приоритеты России (Омск). 2011; 2 (5): 61-63.
12. Леонова Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем. Бюллетень СО РАМН. 2011, 31 (4): 79-85.
13. Лашкевич В.А., Карганова Г.Г. Вопросы вакцинопрофилактики клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2007; 6: 123-125.
14. Морозова О.В., Исаева Е.И., Вязов С.О. Новые подходы к лечению флавивирусных инфекций. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (6): 5-9.
15. Козлова И.В., Злобин В.И., Верхозина М.М. и др. Современные подходы к экстренной профилактике клещевого энцефалита. Вопросы вирусологии. 2007; 6: 25-30.
16. Nadezhdina M.V., Bogolyubova L.A., Kolotvinova S.A. Application of Russian and Austrian human tick-borne encephalitis immunoglobulin for prophylactic and therapeutic purposes. Abstr. of Symposium on the Pathogenesis and Management of Tick-Borne Diseases; Vienna, Austria; 1998.